



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE HIDROGELES INTELIGENTES CON CLORHIDRATO DE PILOCARPINA Y KETOROLACO TROMETAMINA

Tesis

Que para obtener el título de:

Químico Farmacéutico Biólogo

Presenta:

José Luis Vázquez Chavarría

Asesores:

Dra. Elizabeth Piñón Segundo

Dr. José Manuel Cornejo Bravo

Cuatitlán Izcalli Edo. de México. 2011.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ÍNDICE.	1
i. Lista de figuras	3
ii. Lista de tablas	4
iii. Lista de gráficos	5
I. Introducción.	8
II. Marco teórico.	
1.1. Hidrogeles.	9
1.2. Obtención de hidrogeles.	10
1.3. Características de los hidrogeles.	12
2.1. Los hidrogeles en la liberación de fármacos.	15
2.2. Mecanismo de hinchamiento/liberación.	17
3.1. Hidrogeles de 2-Hidroxietil metacrilato (HEMA).	20
3.2. Aplicaciones de los hidrogeles de HEMA.	21
4.1. Modelos matemáticos para la liberación de fármacos a partir de sistemas hinchables.	26
4.2. Ecuación de Peppas.	26
4.3. Ecuación de Higuchi.	28
5.1. Anatomía del ojo.	29
5.2. Limitantes de la absorción de fármacos en el ojo y enfermedades.	31
5.3. Propiedades del clorhidrato de pilocarpina (CP) y ketorolaco trometamina (KT).	31
III. Objetivos.	
1. Objetivo general.	33
2. Objetivos particulares.	33
IV. Diagrama de flujo.	34
V. Parte experimental.	
1. Reactivos.	35
2. Equipos.	35
3. Material.	36
4. Métodos.	37
4.1. Preparación de soluciones amortiguadoras.	37
4.2. Síntesis del hidrogel de 2-hidroxietil metacrilato (HEMA).	38
4.3. Preparación de las muestras del hidrogel.	38
4.4. Cinética de hinchamiento a diferentes pH's.	39

4.5.	Prueba para corroborar el porcentaje de entrecruzamiento en los hidrogeles y su máximo equilibrio de hinchamiento.	40
4.6.	Prueba de solubilidad de los principios activos seleccionados y determinación de la longitud de onda de trabajo para cada uno.	40
4.7.	Curvas de calibración en agua y los diferentes pH's.	41
4.8.	Carga de los discos de hidrogel con los fármacos.	41
4.9.	Cinética del perfil de liberación.	42
4.10.	Microscopía electrónica de barrido.	43
VI. Resultados y Discusión.		
1.	Resultados de las cinéticas de hinchamiento a diferentes pH's.	44
2.	Características de las muestras de hidrogel de HEMA.	56
3.	Perfiles de liberación.	62
3.1.	Perfil de liberación a pH=7.4 de CP.	63
3.2.	Perfil de liberación a pH=7.4 de KT.	65
3.3.	Perfil de liberación a pH=6.8 de CP.	68
3.4.	Perfil de liberación a pH=6.8 de KT.	70
3.5.	Perfil de liberación a pH=4.5 de CP.	71
3.6.	Perfil de liberación a pH=4.5 de KT.	73
3.7.	Resultados generales de los perfiles de liberación de CP a los diferentes pH's de trabajo.	75
3.8.	Resultados generales de los perfiles de liberación de KT a los diferentes pH's de trabajo.	80
4.	Perfil de liberación de CP en hidrogeles de ácido metacrílico (AM).	85
5.	Modelos matemáticos usados para el análisis.	88
5.1.	Ecuación de Peppas.	88
5.2.	Modelo de Higuchi.	90
6.	Resultados de la microscopía electrónica de barrido.	95
VII. Conclusiones.		101
IX. Bibliografía.		102
X. Anexo.		107

i. Lista de figuras.

Figura 1.	Ejemplo de la modificación de volumen de un hidrogel sensible al medio externo.	13
Figura 2.	Ejemplo de la dosificación tradicional de fármacos frente al esquema de liberación controlada.	16
Figura 3.	Sitios y vías de aplicación de los hidrogeles.	17
Figura 4.	Difusión del fármaco al interior del hidrogel cuando está siendo hinchado.	18
Figura 5.	Liberación del fármaco a través de la red polimérica cargada al medio exterior.	18
Figura 6.	Esquema de un sistema de liberación controlada a través del tiempo.	19
Figura 7.	Estructura del 2-Hidroxietil metacrilato (HEMA).	21
Figura 8.	Anatomía del ojo humano.	29
Figura 9.	Estructura química del CP.	32
Figura 10.	Estructura química del KT.	32
Figura 11.	Hidrogeles de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento.	39
Figura 12.	Hidrogeles de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento.	39
Figura 13.	Recubrimiento de oro de las muestras de hidrogel de HEMA.	43
Figura 14.	Microscopio electrónico de barrido.	43
Figura 15.	Fotografías de los hidrogeles sintetizados de HEMA.	57
Figura 16(a).	Hidrogel seco de HEMA entrecruzado al 3 %M.	59
Figura 16(b).	Hidrogel hidratado de HEMA entrecruzado al 3 %M.	59
Figura 17(a).	Hidrogel seco de HEMA entrecruzado al 6 %M.	59
Figura 17(b).	Hidrogel hidratado de HEMA entrecruzado al 6 %M.	59
Figura 18(a).	Fotografía del hidrogel de HEMA entrecruzado al 6 %M a 450x.	96
Figura 18(b).	Fotografía de hidrogel HEMA entrecruzado al 6 %M a 4500x.	96
Figura 18(c).	Fotografía del hidrogel HEMA entrecruzado al 6 %M a 10000x.	96
Figura 19(a).	Fotografía del hidrogel de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento cargada con CP a 450x.	97
Figura 19(b).	Fotografía del hidrogel de HEMA entrecruzado al 6 %M cargada con CP a 4500x.	97
Figura 19(c).	Fotografía del hidrogel de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento cargada con KT a 10000x.	97
Figura 20(a).	Fotografía del hidrogel de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento después de la liberación de KT a 450x.	98
Figura 20(b).	Fotografía del hidrogel de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento después de la liberación de KT a 4500x.	98
Figura 20(c).	Fotografía del hidrogel de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento después de la liberación de KT a 10000x.	98

ii. Lista de tablas.

Tabla 1.	Factores externos que causan cambios en los hidrogeles.	14
Tabla 2.	Fármacos que han sido usados con hidrogeles de HEMA o copolímeros de HEMA con otros monómeros.	25
Tabla 3.	Mecanismos de transporte de acuerdo al exponente difusional n .	27
Tabla 4.	Porcentajes de hinchamiento máximos obtenidos de las cinéticas de hinchamiento de los hidrogeles de HEMA entrecruzados al 3 y 6 %M.	46
Tabla 5.	Porcentajes de hinchamiento máximos a pH=7.4 de los hidrogeles de HEMA entrecruzados al 3 y 6 %M.	50
Tabla 6.	Porcentajes de hinchamiento máximos a pH=6.8 de los hidrogeles de HEMA entrecruzados al 3 y 6 %M.	52
Tabla 7.	Promedio del porcentaje de hinchamiento máximo de HEMA entrecruzado al 3 y 6 %M, obtenidas a pH=7.4 y 6.8.	54
Tabla 8.	Porcentajes máximos de hinchamiento en metanol de los hidrogeles de HEMA con 3 y 6 %M de entrecruzamiento.	58
Tabla 9.	Propiedades fisicoquímicas de los fármacos usados en la experimentación.	61
Tabla 10.	Cantidades máximas liberadas de KT a los diferentes pH's trabajados en hidrogeles de HEMA con 3 y 6 %M de entrecruzamiento.	77
Tabla 11.	Cantidades máximas liberadas de CP a los diferentes pH's trabajados en hidrogeles de HEMA con 3 y 6 %M de entrecruzamiento.	83
Tabla 12.	Valores del coeficiente de difusión n de la Ley de Fick y los valores de los coeficientes de correlación para ambos fármacos y para los dos grados de entrecruzamiento.	89
Tabla 13.	Valores de las constantes de Higuchi (KH) y los valores de los coeficientes de correlación para ambos fármacos y para los dos grados de entrecruzamiento.	91

iii. Lista de gráficos.

Gráfico 1.	Cinética del porcentaje de hinchamiento del hidrogel de HEMA con 3 %M de entrecruzante a diferentes pH's.	45
Gráfico 2.	Cinética del porcentaje de hinchamiento del hidrogel de HEMA con 6 %M de entrecruzante a diferentes pH's.	47
Gráfico 3.	Cinética de hinchamiento por triplicado a pH=7.4 del hidrogel de HEMA al 3 %M de entrecruzamiento.	48
Gráfico 4.	Cinética de hinchamiento por triplicado a pH=7.4 del hidrogel de HEMA entrecruzado al 6 %M.	49
Gráfico 5.	Promedio del porcentaje de hinchamiento del hidrogel de HEMA entrecruzado al 3 %M y de HEMA entrecruzado al 6 %M con barras de error con una desviación estándar a pH=7.4.	50
Gráfico 6.	Cinética de hinchamiento por triplicado a pH=6.8 del hidrogel de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento.	51
Gráfico 7.	Cinética de hinchamiento por triplicado a pH=6.8 del hidrogel de HEMA entrecruzado al 6 %M.	52
Gráfico 8.	Promedio del porcentaje de hinchamiento del hidrogel de HEMA entrecruzado al 3 %M y de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento con barras de error con una desviación estándar a pH=6.8.	53
Gráfico 9.	Cinética de liberación de CP a pH=7.4 en hidrogeles de HEMA con 3 y 6 %M de entrecruzamiento.	64
Gráfico 9(a).	Cinética de liberación de CP a pH=7.4 en hidrogeles de HEMA con 3 y 6 %M de entrecruzamiento, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio.	64
Gráfico 10.	Cinética de liberación de KT a pH=7.4 en hidrogeles de HEMA con 3 y 6 %M de entrecruzamiento.	67
Gráfico 10(a).	Cinética de liberación de KT a pH=7.4 en hidrogeles de HEMA con 3 y 6 %M de agente entrecruzante, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio.	68
Gráfico 11.	Cinética de liberación de CP a pH=6.8 en hidrogeles de HEMA con 3 y 6 %M de entrecruzamiento.	69
Gráfico 11(a).	Cinética de liberación de CP a pH=6.8 en hidrogeles de HEMA con 3 y 6 %M de agente entrecruzante, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio.	69
Gráfico 12.	Cinética de liberación de KT a pH=6.8 en hidrogeles de HEMA con 3 y 6 %M de entrecruzamiento.	70
Gráfico 12(a).	Cinética de liberación de KT a pH=6.8 en hidrogeles de HEMA al 3 y 6 %M de entrecruzamiento, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio.	71

Gráfico 13.	Cinética de liberación de CP a pH=4.5 en hidrogeles de HEMA con 3 y 6 %M de entrecruzamiento.	72
Gráfico 13(a).	Cinética de liberación de CP a pH=4.5 en hidrogeles de HEMA al 3 y 6 %M de entrecruzamiento, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio.	73
Gráfico 14.	Cinética de liberación de KT a pH=4.5 en hidrogeles de HEMA entrecruzado al 3 %M y HEMA con 6 %M de entrecruzamiento.	74
Gráfico 14(a).	Cinética de liberación de KT a pH=4.5 en hidrogeles de HEMA con 3 y 6 %M de entrecruzamiento, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio.	74
Gráfico 15.	Cinética de liberación de CP en hidrogeles de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento en soluciones reguladoras de diferente pH.	75
Gráfico 15(a).	Perfil de liberación de CP en hidrogeles de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento en soluciones reguladoras de diferente pH, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio.	76
Gráfico 16.	Cinética de liberación de CP en hidrogeles de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento en soluciones reguladoras de diferente pH.	76
Gráfico 16(a).	Perfil de liberación de CP en hidrogeles de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento en soluciones reguladoras de diferente pH, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio.	78
Gráfico 17.	Cinética de liberación de KT en hidrogeles de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento en soluciones reguladoras de pH=7.4, pH=6.8 y pH=4.5.	80
Gráfico 17(a).	Perfil de liberación de KT en hidrogeles de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento en soluciones reguladoras de diferente pH, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio.	81
Gráfico 18.	Cinética de liberación de KT en hidrogeles de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento a pH=7.4, a pH=6.8 y a pH=4.5.	82
Gráfico 18(a).	Perfil de liberación de KT en hidrogeles de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento en soluciones reguladoras de diferente pH, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio.	82
Gráfico 19.	Perfil de liberación de CP en hidrogeles de AM con 10 %M de entrecruzamiento a pH=7.4.	85
Gráfico 19(a).	Perfil de liberación de CP en hidrogeles de AM con 10 %M de entrecruzamiento y en hidrogeles de HEMA con 6%M de entrecruzamiento en soluciones reguladoras pH=7.4, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio.	86

Gráfico 20.	Expresión gráfica de la ecuación de Peppas de la liberación de CP en hidrogeles de HEMA con diferente grado de hinchamiento y a los diferentes pH's de trabajo.	88
Gráfico 21.	Expresión gráfica de la ecuación de Peppas de la liberación de KT en hidrogeles de HEMA con diferente grado de hinchamiento y a los diferentes pH's de trabajo.	89
Gráfico 22.	Expresión gráfica del modelo de Higuchi de la liberación de CP en hidrogeles de HEMA con diferente grado de hinchamiento y a los diferentes pH's de trabajo.	91
Gráfico 23.	Expresión gráfica del modelo de Higuchi de la liberación de KT en hidrogeles de HEMA con diferente grado de hinchamiento y a los diferentes pH's de trabajo.	91

I. INTRODUCCIÓN.

En las últimas décadas, los hidrogeles se han convertido en potenciales sistemas farmacéuticos para la liberación controlada de principios activos. Además de responder a diferentes estímulos del ambiente como cambios de temperatura, fuerza iónica y pH; los hidrogeles se distinguen por ser biocompatibles, no tóxicos, no antigénicos y su capacidad de hinchamiento les permite absorber y retener principios activos que pueden ser liberados de forma controlada bajo condiciones específicas.

En esta investigación se sintetizaron hidrogeles de 2-hidroxietil metacrilato (HEMA) usando metilénbisacrilamida (MBA) como agente entrecruzante, la cual no es comúnmente utilizada con este monómero, para la obtención de este tipo de materiales. Los hidrogeles se prepararon con diferente porcentaje molar de entrecruzamiento y se evaluó si pueden ser usados como sistemas de liberación de fármacos oftálmicos. A este tipo de materiales se les incorporaron dos principios activos utilizados en tratamientos oftálmicos (clorhidrato de pilocarpina [CP] y ketorolaco trometamina [KT]). Se evaluaron los perfiles de liberación *in vitro* para determinar el efecto del pH y del grado de entrecruzamiento, sobre la velocidad de liberación de CP y KT a partir de los hidrogeles.

Se eligió el hidrogel de HEMA por las numerosas aplicaciones que ha tenido en la medicina desde que se publicó el primer trabajo [Wichterle y Limm, 1960]. Este hidrogel ha sido utilizado en tratamientos oftálmicos como injerto ocular y en la fabricación de lentes de contacto suaves debido a que es un hidrogel pH-sensible que no hincha demasiado y que puede permitir una liberación de los principios activos.

Los tratamientos más usados en padecimientos oftálmicos utilizan gotas oftálmicas las cuales suelen ser poco eficaces para lograr el efecto deseado para la mayoría de ellos, con esta investigación se pretende aportar una posible vía de entrega de fármaco que sea liberado en el sitio de acción a la velocidad deseada y durante el tiempo requerido.

II. MARCO TEÓRICO.

1.1 Hidrogeles.

Actualmente, los polímeros constituyen el grupo más amplio de biomateriales debido a su gran versatilidad y a la amplia gama de propiedades que ofrecen. Dentro de los biomateriales, los polímeros hidrofílicos comúnmente llamados hidrogeles juegan un papel relevante; debido a que han mostrado gran biocompatibilidad con sangre, tejidos, células, etc., en el cuerpo humano [Lowman y Peppas, 1999].

El término hidrogel se utiliza para denominar a un tipo de material de base polimérica con forma de redes poliméricas tridimensionales, caracterizado por su extraordinaria capacidad para absorber agua y diferentes fluidos, además de ser materiales con características blandas y porosas. No existe una definición precisa del término hidrogel, la descripción más usual se refiere a aquellos materiales poliméricos entrecruzados en forma de red tridimensional de origen natural o sintético, que se hinchan en contacto con el agua formando materiales blandos y elásticos, y que retienen una fracción significativa de la misma en su estructura sin disolverse [Gehrk y Lee, 1990].

El estudio de este tipo de materiales se inició a partir de la década de los 60's y desde entonces han sido ampliamente utilizados en aplicaciones biomédicas por su baja interacción y alta afinidad con los tejidos vivos. La propiedad de absorber agua los convierte en materiales de enorme interés; sobre todo en la medicina, como sistemas de liberación controlada y/o sostenida de principios activos, dispositivos para diagnóstico, substratos para el cultivo de células, geles para electroforesis, desintoxicantes sanguíneos, membranas para hemodiálisis, sistemas terapéuticos biodegradables, lentes de contacto e implantes [Lowman y Peppas, 1999].

Los hidrogeles han sido clasificados en tres categorías básicas en términos del tamaño de poro y de la difusión del soluto:

1. Hidrogeles macroporosos: estos hidrogeles tienen poros en el rango de 0.05 μm a 1.0 μm (50 nm a 1000 nm). En la transferencia de masas o de solutos puede que domine la difusión en estos geles.
2. Hidrogeles microporosos: el tamaño de poro de estos hidrogeles se encuentra en el rango de 100 A^0 a 500 A^0 (5 nm a 50 nm). La difusión de solutos ocurre en los poros llenos de agua, cuyas estructuras influyen el traslado de masa.
3. Hidrogeles no-porosos: los poros de estos geles existen solamente a un nivel molecular (10 A^0 a 100 A^0). La difusión de solutos debe ocurrir entre los espacios de la red entrecruzada y la transmisión es despreciable en estos geles [Gehrke y Lee, 1990].

1.2. Obtención de hidrogeles.

Los hidrogeles se obtienen mediante polimerización y entrecruzamiento simultáneo de uno o varios monómeros mono o poli funcionales y el iniciador; se necesita de un agente entrecruzante el cual es el responsable de la estructura reticulada del hidrogel. Los hidrogeles se pueden entrecruzar física o químicamente y se forman entrecruzando las cadenas poliméricas en forma iónica, covalentemente o mediante enlaces débiles como los puentes de hidrógeno. Esto confiere estabilidad estructural a las cadenas poliméricas. La estructura química de los hidrogeles es el factor más importante que afecta a su grado de hinchamiento, los entrecruzamientos tienen que estar presentes en el hidrogel para prevenir que las cadenas poliméricas hidrófilas se disuelvan en medios acuosos [Li y Lee, 2005].

Al sintetizar un hidrogel se puede elegir entre un gran número de monómeros, que pueden dividirse en tres categorías:

- I. Monómero con sustituyentes laterales no ionizables: en esta categoría se incluyen la acrilamida, la N-vinilpirrolidona, el 2-hidroxietil metacrilato, etc.
- II. Monómeros con grupos funcionales ionizables: como los ácidos acrílicos, metacrílicos, itacónico, sulfónicos y aminas; de los cuales se obtienen hidrogeles que absorben gran cantidad de agua y tienen pobres propiedades mecánicas.
- III. Sales internas: el sustituyente lateral consiste en dos grupos cargados y unidos a la cadena principal. Su característica primordial es que para el polímero entrecruzado el hinchamiento de la red es mayor en disolución salina que en agua [Kaneko, Sakai y Okano, 2001].

Existen varios métodos de preparar hidrogeles entrecruzados, pero sólo hay dos rutas básicas en la síntesis de estos, una es el entrecruzamiento de polímeros lineales y la otra es la polimerización simultánea de monómeros monofuncionales entrecruzados con monómeros polifuncionales [Gehrk y Lee, 1990].

Los polímeros lineales pueden ser entrecruzados por agentes químicos, por radiación o por interacciones físicas. La co-polimerización/entrecruzamiento requiere de monómeros, el agente entrecruzante y una fuente que proporcione energía al sistema como radicales libres, temperatura, iniciadores iónicos, radiación gamma o por reacciones de oxido-reducción para iniciar la polimerización en cadena [Gehrk y Lee, 1990].

En el entrecruzamiento por radiación se utiliza la emisión de electrones, rayos gamma, rayos X o luz ultravioleta para excitar el polímero y producir la estructura entrecruzada.

La reacción química es otro método de polimerización y se trata de una reacción de co-polimerización y entrecruzamiento entre uno o más monómeros y un monómero multifuncional presente en muy pequeñas cantidades, este último se denomina agente entrecruzante y presenta una masa molecular pequeña, se une a cadenas de peso molecular grande a través de sus grupos multifuncionales. El entrecruzamiento físico es otro método de polimerización generalmente menos

aplicable como un método útil para la producción de geles que permitan la liberación controlada de fármacos [Hamilton y Tighe, 1989].

La elección del agente entrecruzante es fundamental para optimizar las propiedades del hidrogel. Estos agentes han de poseer varios grupos reactivos en su estructura, siendo habitual la utilización de compuestos tetra-funcionales y hexa-funcionales. Ejemplos de este tipo de monómeros y de los más utilizados son la MBA y el etilenglicol dimetacrilato (EGDMA) [Gehrck y Lee, 1990].

1.3. Características de los hidrogeles.

Los hidrogeles presentan una serie de características particulares como son:

- **Carácter hidrófilo:** debido a la presencia de grupos solubles en agua (-OH, -COOH, -CONH₂, -CONH, SO₃H, -O-).
- **Insolubles en agua:** debido a la existencia de una red polimérica tridimensional en su estructura y a la presencia de los grupos funcionales hidrofílicos sin llegar a la disolución.
- **Presentan una consistencia suave y elástica** la cual está determinada por el monómero hidrófilo de partida y la baja densidad de entrecruzamiento del polímero.
- **Se hinchan en agua o en presencia de fluidos biológicos,** aumentando considerablemente su volumen hasta alcanzar un equilibrio químico-físico, pero sin perder su forma.
- **La forma no hidratada se denomina xerogel** [Kaneko, *et al.*, 2001].

Los hidrogeles a veces sufren cambios de volumen en respuesta a cambios en las condiciones externas; la red polimérica puede cambiar su volumen en respuesta a un cambio en el medio; por ejemplo, la temperatura, la composición del disolvente, el campo eléctrico, la luz, el pH, la presión, la radiación electromagnética, la fuerza iónica, la naturaleza del agente hinchante, etc. Estos fenómenos se esquematizan en la figura número 1 [Lowman y Peppas, 1999].

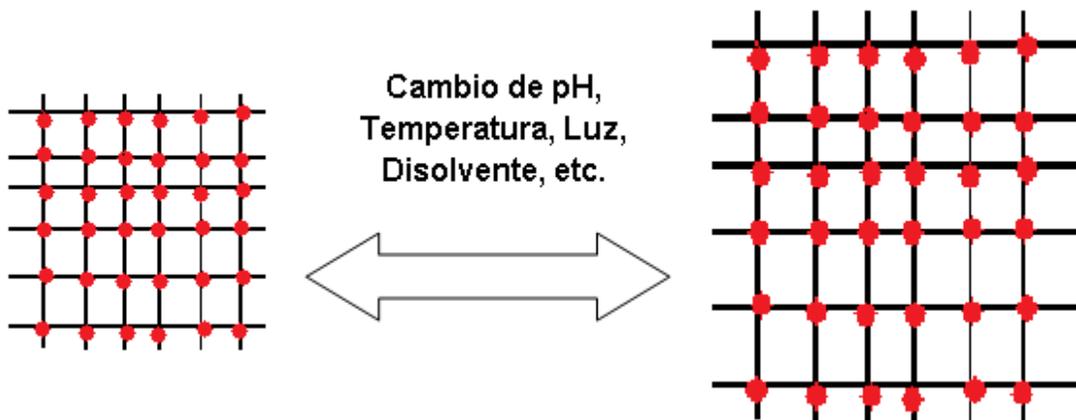


Figura 1. Ejemplo de la modificación de volumen de un hidrogel sensible al medio externo.

En la siguiente tabla se indican los factores que influyen directamente en el hinchamiento de un polímero. Es importante mencionar que una característica interesante de muchos hidrogeles sensibles a estos estímulos es que el mecanismo que causa el cambio estructural es completamente reversible [Arredondo, Londoño, 2009].

Tabla 1. Factores externos que causan cambios en los hidrogeles.

Factores	Características
pH	Cuando hay un cambio en el pH del medio puede variar el volumen del hidrogel y la liberación del fármaco siempre que este posea grupos funcionales ionizables; si contiene grupos carboxílicos al aumentar el pH aumenta la hidrofilia de la red y por lo tanto, el hinchamiento.
Temperatura	Las variaciones de hinchamiento y liberación del fármaco ocurren con cambios en la temperatura de medio, en la actualidad se consideran las poli-N-alquilacrilamidas como los hidrogeles termosensibles más importantes.
Fuerza iónica	Presentan aplicaciones potenciales en diversos campos, como el transporte de iones a través de membranas controladas eléctricamente o la liberación del fármaco por medio del colapso de geles polielectrolitos empleando una corriente eléctrica.
Especies químicas	El compuesto electroceptor forma complejos de carga de transferencia que producen cambios en el hinchamiento.
Magnéticos	El hinchamiento del hidrogel, la liberación del fármaco y la porosidad del gel cambian cuando se aplica un campo magnético.

2.1 Los hidrogeles en la liberación de fármacos.

La propiedad de los hidrogeles de absorber agua y su elevado grado de biocompatibilidad, además de que su superficie hidrófila tiene una energía libre interfacial muy baja en contacto con fluidos biológicos que no permite que las proteínas y las células tiendan a adherirse a la superficie; son características de los hidrogeles que los convierten en materiales de enorme interés sobre todo para la medicina en donde son ampliamente utilizados ya sea como: materiales dentales, biosensores, suturas, como materiales para la fabricación de las lentes de contacto suaves y en la liberación controlada de fármacos. Dentro del ámbito médico son utilizados para terapia tópica en parches, implantes, injertos, entre otros [Lowman y Peppas, 1999].

Esta propiedad de los hidrogeles se debe a que se asemejan a las de los tejidos vivos más que cualquier otra clase de biomateriales sintéticos; particularmente, en lo referente a su contenido de agua relativamente alto, su consistencia blanda y elástica y su baja tensión superficial [Felt, Baeyens, Zignani, Buri y Gurny, 1999].

Los polímeros capaces de transportar y liberar un fármaco a un sitio de acción sin que este sufra ninguna alteración, respondiendo con cambios grandes y bien definidos a pequeños cambios químicos o físicos en el medio externo que los rodea, generalmente son llamados hidrogeles inteligentes [Felt, *et al.*, 1999].

Estos polímeros pueden encontrarse de varias maneras: disueltos en disolución acuosa, adsorbidos o anclados a una interfase sólida-acuosa, o entrecruzados formando un hidrogel. Cuando se estimula a un polímero inteligente entrecruzado, su comportamiento será el siguiente: Si el polímero se encuentra entrecruzado formando un hidrogel, hinchará y colapsará rápidamente si es el caso y liberará la mayoría del medio que había absorbido para hincharse [Felt, *et al.*, 1999].

Los hidrogeles inteligentes son utilizados especialmente en la entrega controlada de fármacos debido a que se busca que la liberación del fármaco se dé manteniendo un nivel de fármaco dentro del margen terapéutico por tiempos prolongados, reduciendo el número de aplicaciones como se muestra en la figura 2.

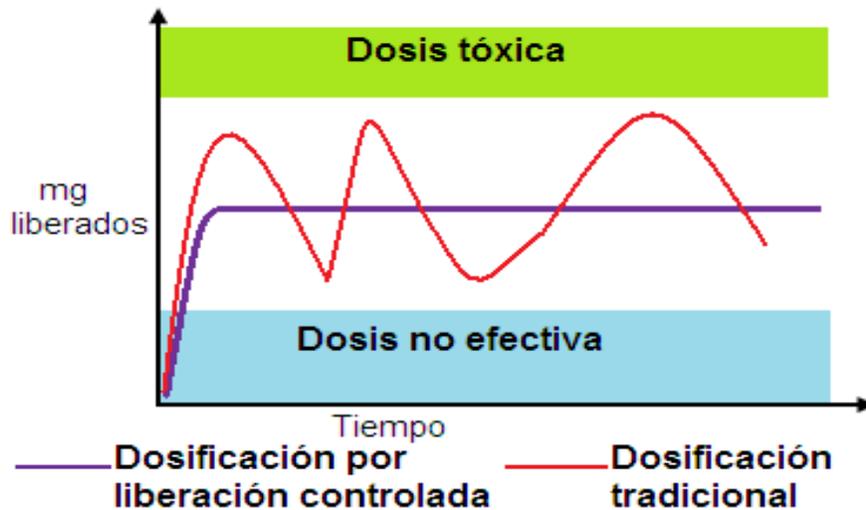


Figura 2. Ejemplo de la dosificación tradicional de fármacos frente al esquema de liberación controlada.

Por esta razón, en la actualidad los hidrogeles se utilizan con el fin de obtener una liberación controlada y se presentan como tabletas (sistemas matriciales), películas poliméricas, vehículos de transporte, implantes dérmicos u oftálmicos, lentes de contacto, injertos, etc. Independientemente del sistema de liberación elegido, éste debe ser capaz de administrar la sustancia de interés de manera continua y a los niveles de concentración requeridos con la finalidad de que diversos fármacos puedan ser administrados por alguna vía que no necesariamente sea la vía oral o intravenosa [Chien, 1992].

La figura 3 ilustra varios sitios y vías que están disponibles para la aplicación de los hidrogeles para obtener una entrega de fármaco controlada:

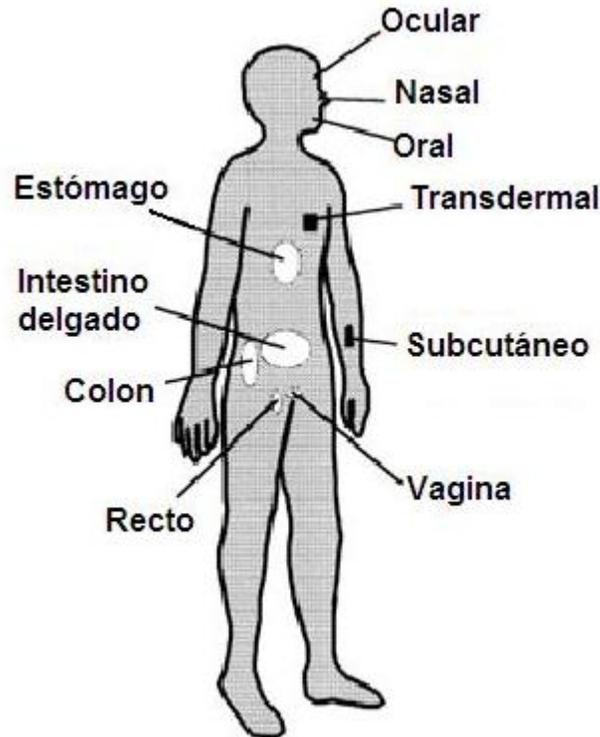


Figura 3. Sitios y vías de aplicación los hidrogeles [Modificada de Peppas, *et al.*, 2000].

2.2 Mecanismo de hinchamiento/liberación.

El hinchamiento de un hidrogel en estado seco (xerogel) es simple, sólo se coloca en agua o en algún fluido en el cual es capaz de hinchar. El agua, en este caso, difundirá a través de la red polimérica e hinchará hasta alcanzar el equilibrio fisicoquímico del sistema. Existen diferentes formas de cargar un hidrogel con un fármaco, los dos métodos más comunes son: durante la formación del polímero y la segunda introduciendo el hidrogel en una solución acuosa que contenga el fármaco con el que se quiere cargar dicho polímero, este último método es el más ampliamente usado. En la figura 4 se puede observar este fenómeno, se aprecia cómo está difundiendo el fármaco disuelto en el medio hacia el interior de la red polimérica cuando está siendo hinchado [Arredondo y Londoño, 2009].

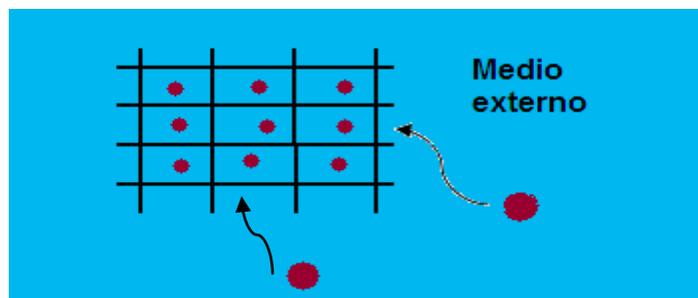


Figura 4. Difusión del fármaco (●) al interior del hidrogel cuando está siendo hinchado.

El mecanismo general de liberación del fármaco en los hidrogeles es el siguiente: el fármaco se libera por el hinchamiento del gel al momento que difunden las moléculas del solvente a través de las redes del polímero, seguida por una relajación de las cadenas del polímero por solvatación, para que por último ocurra la difusión del solvente con el fármaco a la parte exterior del polímero a través de las redes poliméricas como se ilustra en la figura 5 [Kaneko, *et al.*, 2001].

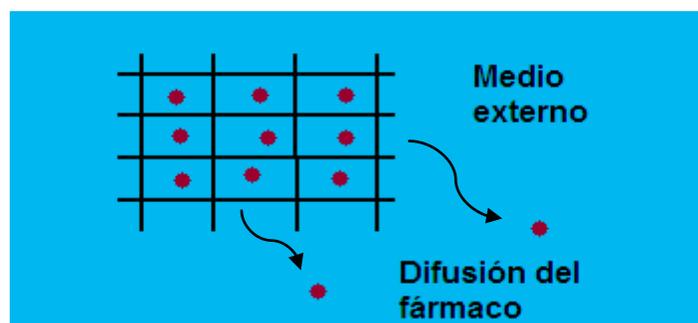


Figura 5. Liberación del fármaco (●) a través de la red polimérica cargada al medio exterior.

El mecanismo general de liberación de principios activos contenidos en los hidrogeles es por difusión-relajación sobre y 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 todos los canales (poros) del polímero y se empiezan a relajar las cadenas del hidrogel permitiendo que comience a liberar el principio activo incluido en la red, hasta que es alcanzado el equilibrio químico; en la figura 6 se puede apreciar de manera general este mecanismo de liberación [Lowman y Peppas, 1999].

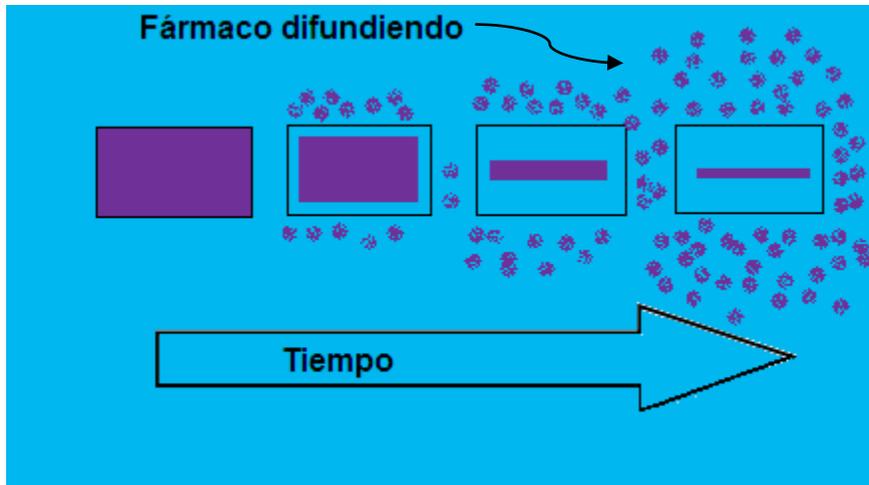


Figura 6. Esquema de un sistema de liberación controlada a través del tiempo, en el cual de izquierda a derecha se aprecia al hidrogel introducido en algún fluido como comienza a hidratarse y seguidamente a liberar el fármaco que es representado en color morado.

La utilización de diversos polímeros, como soporte de principios activos para controlar su liberación, permite que los hidrogeles sean reconocidos como matrices poliméricas de elevada biocompatibilidad y atractiva capacidad de hinchamiento en medio acuoso lo cual facilita la liberación de fármacos de forma controlada [Felt, *et al.*, 1999].

Existe una clasificación de sistemas de liberación controlada utilizando hidrogeles; en ésta se incluyen: de reserva, matriciales, de liberación por hinchamiento y por erosión. Para obtener este tipo de sistemas se utilizan geles neutros, complejos, materiales sensibles a reacciones enzimáticas y sistemas sensibles a radiación magnética, temperatura y pH.

Independientemente del sistema de liberación elegido, este debe ser capaz de administrar el principio activo de manera continua y a los niveles de concentración necesarios para alcanzar un efecto terapéutico [Lowman y Peppas, 1999].

3.1 Hidrogeles de 2-Hidroxietil metacrilato (HEMA).

Los hidrogeles pH sensibles se hinchan y el grado de hinchamiento va a depender en gran medida al del grado de entrecruzamiento que tengan. Estos hidrogeles están compuestos por redes iónicas y también con cambios pequeños de pH se ionizan desarrollando cargas en el gel y el tamaño de malla de la red puede modificarse, provocando que dicho hidrogel hinche [Lowman, *et al*, 1999].

Debido al gran avance de las últimas décadas en el desarrollo de nuevos polímeros ha sido posible obtener hidrogeles con capacidad de liberar un principio activo en forma controlada y en el sitio de acción (órgano blanco). Este tema ha despertado la atención de numerosos investigadores en todo el mundo. Los primeros polímeros que se utilizaron en los sistemas de liberación controlada fueron: poliuretanos, poli(metacrilato de metilo), poli(etileno) y poli(vinil pirrolidona), entre otros; su uso fue condicionado por algunas de sus características, las cuales se deseaban obtener en el sistema final. Por ejemplo, los poliuretanos le proporcionaban elasticidad a la matriz, el poli(metacrilato de metilo) le proveía a las muestras fuerza física y transparencia, el poli(etileno) le brinda a las matrices dureza y poca hidrofilia y la poli(vinil pirrolidona) es ampliamente utilizada para la elaboración de suspensiones [Escobar, García, Zaldivar y Katime, 2002].

Las estructuras que se emplean con más frecuencia en la actualidad son: poli(N-vinil pirrolidona), poli(vinil alcohol), poli(ácido acrílico), poli(acrilamida), polietilen glicol, ácido metacrílico (AM) y uno de los hidrogeles no biodegradables más extensamente estudiado con este fin es el de 2-Hidroxietil metacrilato **[HEMA]** [Escobar, *et al.*, 2002].

Los hidrogeles de HEMA son hidrogeles pH-sensibles ampliamente usados en aplicaciones biomédicas. Numerosas publicaciones se han dedicado al análisis de este producto desde que fue introducido por Wicherle y Lim en 1961, cuya estructura se muestra en la figura 7. Además, existe un número aún mayor de trabajos que implican el estudio de co-polímeros que incluyen al hidrogel de HEMA sintetizado con algún otro monómero [Arredondo y Londoño, 2009].

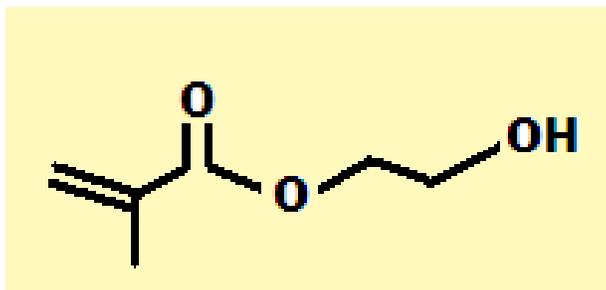


Figura 7. Estructura del 2-hidroxietil metacrilato HEMA [Imagen modificada de Zhao, *et al.*, 2009].

El HEMA es ampliamente utilizado en medicina como material dental, biosensor, material de recubrimiento, preparación de medios biológicos y uno de sus usos más comunes es en liberación controlada de fármacos.

Es un hidrogel extremadamente hidrofílico, altamente estable, su permeabilidad es fácilmente controlada, es utilizado para la producción de lentes de contacto suaves o injertos oculares; tanto los injertos como las lentes de contacto pueden ser utilizados como sistemas de liberación controlada de fármacos, pero se tiene que 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 sobre todo el grado de entrecruzamiento y el tipo de agente entrecruzante usado [Ging, Jan y Chin, 2001].

3.2. Aplicaciones de los hidrogeles de HEMA.

El presente apartado incluye algunas de las investigaciones que han sido realizadas en los últimos años con hidrogeles de HEMA, ya sea como polímero puro o como co-polímero con otros monómeros.

Lu y Anseth en 1998, realizaron la polimerización de la solución de HEMA y de dietilenglicol dimetacrilato (DEGDMA) en la presencia de un compuesto modelo (naranja ácido 8, AO8), para aplicarla como dispositivo oral; el estudio se dirigió usando luz ultravioleta (UV) y foto-iniciadores para construir un dispositivo de la matriz laminada. En este proceso, cada capa era polimerizada con una concentración de AO8 diferente para formar un perfil de la concentración inicial en

los dispositivos de la matriz, obteniendo resultados rescatables como un comportamiento que liberaba el compuesto modelo de forma controlada.

He, Cao y Lee (2003), utilizaron HEMA solo como matriz y con copolímeros con poli-(propileno óxido de poli-(óxido de etileno)/poli-(etileno) (PEO–PPO–PEO) para controlar la entrega de (AO8) y la albúmina de suero bovino (BSA), encontraron que el HEMA sirve como una barrera para proteger los compuestos modelo empleados en el estudio a nivel gastroentérico.

Lorenzo y colaboradores (2006), basaron su trabajo en el estudio de la interacción del fármaco con el polímero, en las propiedades funcionales del hidrogel, la biocompatibilidad y desarrollaron lentes de contacto capaces de cargar y liberar el norfloxacin (NRF) de una manera sostenida. Sintetizaron hidrogeles usando NRF y ácido acrílico (NRF:AA) a diferentes proporciones molares (1:3 y 1:4) y mostraron la gran habilidad de controlar el proceso de liberación, sosteniéndolo por más de 24 horas en lentes de contacto fabricados de HEMA.

Ali y colaboradores en el 2007 demostraron experimentalmente, por primera vez, el orden de mecanismo de entrega de principios activos de bajo peso molecular como es el fumarato de ketotifeno con un peso molecular de 425 g/mol. Los hidrogeles desarrollados se usaron como lentes de contacto. Realizaron estudios dinámicos *in vitro* simulando las proporciones de flujo volumétricas, volumen de la lágrima y composición de la lágrima del ojo, para ello se utilizó una serie de copolímeros de HEMA con otros monómeros.

Lin y Metters publicaron en el 2006, un estudio en el que enfocaron su investigación en repasar los principios básicos y los recientes avances en el área de los hidrogeles; así como la propuesta de modelos matemáticos relacionados a la entrega controlada de las moléculas a partir de los hidrogeles.

Kost y Langer (2001), utilizaron N, N-dimetil aminoetil metacrilato (DMA), HEMA y dimetacrilato de glicol de tetraetileno (TEGDMA) para poder obtener un sistema de liberación controlado de insulina, debido a la ventaja que ofrece el HEMA para proteger a los fármacos.

Ferreira, Vidal, y Gil (1999), prepararon geles de HEMA, utilizando como agente entrecruzante tripropilenglicol diacrilato (TPGDA) a diferentes concentraciones, y su comportamiento de hinchamiento fue seguido por Calorimetría Diferencial de Barrido (Differential Scanning Calorimetry, DSC) a diferentes valores de pH, con diferentes porcentajes de agente entrecruzante. Se encontró que en proporciones bajas de agente entrecruzante el grado de hinchamiento era muy elevado.

Pijls y colaboradores en el 2007, diseñaron un dispositivo flexible y tubular de HEMA y el poli-(2-hidroxietil metacrilato-co-1-vinilo-2-pirrolidona) para la entrega de fármacos en la lágrima del ojo y adicionaron una suspensión de microesferas por polimerización para desarrollar las películas. Demostraron que es posible que la películas liberen los antibióticos en la lágrima, de tal manera que la concentración esté por encima de la Concentración Mínima Inhibitoria (MIC) de cloranfenicol que es de 0.02 – 8.0 µg/mL durante al menos 16 horas.

Gulsen y Chauhan (2005), analizaron el efecto del contenido de agua en geles de HEMA, además de la transparencia, el grado de hinchamiento y la difusión de lidocaína. Sus resultados mostraron que los geles del HEMA con fracción de agua en la mezcla de polimerización (water fraction in the polymerizing mixture, WCIPM) menor al 50 % permanecían transparentes, mientras que aquéllos con WCIPM de mayor valor perdían la transparencia a una magnitud proporcional al contenido de agua (más del 50 %). Además demostraron que el coeficiente de partición de la lidocaína en los geles del HEMA depende fuertemente de la concentración de fármaco disuelto, lo cual, hace pensar que existen ligaduras entre el gel y la lidocaína (interacción fármaco-hidrogel).

Kim, Conway y Chauhan en el 2008, desarrollaron lentes de contacto suaves a partir de hidrogeles para ser utilizados en la liberación extendida de fármacos. Los geles demostraron que la entrega de los fármacos oftálmicos se llevaba a cabo para un periodo de tiempo extendido desde semanas a meses; y exploraron el monómero y el transporte de tres fármacos oftálmicos diferentes como el timolol, dexametasona, y 21-acetato de dexametasona.

En el 2009, Santos y colaboradores propusieron desarrollar hidrogeles de acrílico con altas proporciones de ciclodextrinas manteniendo las propiedades mecánicas y la biocompatibilidad de los hidrogeles y mejoraron notablemente su habilidad para cargar los fármacos y controlar su fracción entregada.

Lloyd, Faragher y Denyer (2001), publicaron una revisión bibliográfica que muestra la gran diversidad de biomateriales que han sido utilizados en el desarrollo de los injertos oculares. En muchos casos, estos materiales se han seleccionado principalmente en base a sus propiedades mecánicas y bio-funcionales sin tomar en consideración su compatibilidad ocular. Es necesario considerar la caracterización de la superficie y la valoración de compatibilidad ocular en el desarrollo de nuevos biomateriales para las aplicaciones oculares. Se ha demostrado que el hidrogel de HEMA es plegable, es fácil de insertar como lente de contacto, reduce la opacificación de la cápsula posterior y puede ser más tolerante al laser de yang en comparación con el ácido metacrílico, por sus propiedades como el contenido de agua del 38 % y un índice de refracción de 1.44.

En 1997, Teijón y colaboradores sintetizaron hidrogeles de HEMA con diferentes porcentajes de agente entrecruzante de etilenglicol dimetacrilato (EGDMA) utilizando citarabina en un rango de 5 a 25 mg la cual es efectiva para el tratamiento de leucemia aguda. Prepararon los hidrogeles por polimerización adicionando una mezcla de fármaco para obtener la síntesis de los hidrogeles cargados con citarabina, y en otro lote sintetizaron los hidrogeles sin cargar. Posteriormente hidrataron los xerogeles con una solución de fármaco a diferentes concentraciones para comprobar qué método de carga era más efectivo. Determinaron que con la carga por polimerización se retardaba más la liberación de citarabina y el comportamiento de liberación era distinto para ambos métodos; cuando los hidrogeles eran cargados con la disolución de fármaco tenían un comportamiento no-Fickiano, mientras que para los que fueron cargados por polimerización el comportamiento fue Fickiano.

En la tabla 2 se muestran algunos fármacos en los que se ha utilizado el HEMA solo o con co-polímeros y su aplicación.

Tabla 2. Fármacos que han sido usados con hidrogeles de HEMA o co-polímeros de HEMA con otros monómeros.

Fármaco	Hidrogeles	Aplicación	Referencia
Ácido benzoico	HEMA	Matriz	Arredondo y Londoño, 2009.
Ácido salicílico	HEMA	Matriz	Arredondo y Londoño, 2009.
Albúmina de suero bobino	HEMA	Película	Arredondo y Londoño, 2009.
Antagonistas de narcóticos	HEMA y ácido metacrílico		Arredondo y Londoño, 2009.
Antipirina	HEMA	Película	Arredondo y Londoño, 2009.
Bleomicina	HEMA	Matriz	Eljarrat <i>et al.</i> , 2010.
Ciclazocina	HEMA y ácido metacrílico		Arredondo y Londoño, 2009.
Ciclosporina	HEMA	Lentes	Eljarrat <i>et al.</i> , 2010.
Cloranfenicol	HEMA	Lentes	Pijls <i>et al.</i> , 2007.
Clorhidrato de propanolol	HEMA	Matriz	Arredondo y Londoño, 2009.
Clorhidrato de tiamina	HEMA		Arredondo y Londoño, 2009.
Dexametasona	HEMA	Lentes	Karlgard <i>et al.</i> , [2003]
Epinefrina	HEMA	Matriz	Arredondo y Londoño, 2009.
Fenilpropanolamina	HEMA y ácido metacrílico		Arredondo y Londoño, 2009.
Fluoruro sódico	HEMA y metacrilato de metilo		Arredondo y Londoño, 2009.
Fumarato de ketotifeno	HEMA	Lentes	Karlgard <i>et al.</i> , 2003.
Gentamicina	HEMA	Lentes	Eljarrat <i>et al.</i> , 2010.
Hidrocortisona	HEMA	Matriz	Arredondo y Londoño, 2009.
Insulina	HEMA	Película	Arredondo y Londoño, 2009.
Ketorolaco trometamina	HEMA	Lentes	Karlgard <i>et al.</i> , 2003.
Mitomicina C	HEMA	Matriz	Arredondo y Londoño, 2009.
Norfloxacino	HEMA	Matriz	Eljarrat <i>et al.</i> , 2010.
Nitrato de Pilocarpina	HEMA	Implante Ocular	Ging <i>et al.</i> , 2001.
Prednisolona	HEMA	Lentes	Wittpenn <i>et al.</i> , 2008.
Procainamida	HEMA y metacrilato de dimetilo		Arredondo y Londoño, 2009.
Progesterona	HEMA solo y con metacrilato de metoxietilo	Encapsulación	Arredondo y Londoño, 2009.
Succifilina	HEMA-N-vinil-2-pirrolidona		Arredondo y Londoño, 2009.
Teofilina	HEMA solo y con metacrilato de metilo p-acrilamida		Arredondo y Londoño, 2009.

4.1. Modelos matemáticos para la liberación de fármacos a partir de sistemas hinchables.

En sistemas de liberación controlada a partir de sistemas matriciales hinchables los fármacos se disuelven inicialmente o dispersan en los polímeros con el contacto con los fluidos biológicos, la matriz del polímero empieza a hincharse y pueden observarse dos fases distintas en el polímero; la fase vítrea interna y la fase elástica hinchada; y las moléculas del fármaco pueden difundir fuera de la fase elástica del polímero. La liberación a partir de este tipo de matrices poliméricas por difusión puede ser explicada por una gran variedad de deducciones matemáticas de las cuales, solo abordaremos dos en este apartado [Escobar, *et al.*, 2002].

4.2. Ecuación de Peppas.

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 un sistema de matriz, el fármaco está distribuido uniformemente dentro de un polímero sólido tridimensional [Arredondo y Londoño, 2009].

Los datos de liberación del fármaco desde una película polimérica originalmente en estado vítreo, bajo difusión a contracorriente de un agente de hinchamiento pueden ajustarse a la ecuación 1:

$$M_t / M_\infty = K t^n \dots \text{ecuación 1}$$

Donde M_t / M_∞ es la fracción del fármaco liberado en el tiempo t , k es una constante característica del sistema película polimérica/medio de disolución, y n exponente característico del modo de transporte del soluto y es dependiente de la geometría del dispositivo, así como del mecanismo físico de liberación. Aunque esta ecuación tiene la limitante que sólo se aplica al 60 % de la cantidad total de fármaco liberado.

La ecuación anterior puede describir las cinéticas 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 de polímero en presencia del agua y están basados en las proporciones relativas de difusión del penetrante y la relajación del polímero estos modelos son los siguientes:

- ✓ Cuando $n=0.5$ existe una difusión Fickiana y es conocida como caso I de difusión, es significativamente más lenta que la proporción de relajación de las cadenas del polímero.
- ✓ El caso de tipo II de transporte cuando $n=1$, la proporción de difusión es mayor que la proporción de relajación de las cadenas del polímero, es particularmente interesante debido a que la migración del soluto se realiza a velocidades constantes y es puramente controlada por la relajación de las cadenas.
- ✓ Difusión anómala o no-Fickiana cuando $0.5 < n < 1$ ocurre cuando las proporciones de difusión y relajación del polímero son comparables y se conectan con la región de transición entre los dos casos [Arredondo y Londoño, 2009].

En la tabla 3 se muestran los posibles mecanismos que se pueden observar en la liberación controlada de un compuesto activo utilizando una matriz hidrófila como sistema regulador [Escobar, *et al.*, 2002].

Tabla 3. Mecanismos de transporte de acuerdo al exponente difusional n .

Valor de n (Películas)	Valor de n (Cilindros)	Valor de n (Esferas)	Mecanismo de liberación
0.5	0.45	0.43	Difusión Fickiana (Caso I)
$0.5 < n < 1$	$0.45 < n < 0.89$	$0.43 < n < 0.85$	Transporte no- Fickiano o anómalo
1	0.89	0.85	Transporte (caso II)

4.3. Ecuación de Higuchi.

En 1963 Higuchi presentó el primer modelo matemático conceptual para diseños de liberación controlada con un fármaco suspendido en una matriz homogénea insoluble. En esta se establece que la liberación o descarga de un fármaco por unidad de área de un sistema tipo matriz formada con un polímero homogéneo es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo como se muestra en la ecuación 2:

$$M_t/M_\infty = 4(Dt/\pi l^2)^{1/2} \dots \text{ecuación 2}$$

Donde **D** es el coeficiente de difusión, **t** es el tiempo y **l** es el grosor de la película. Por tanto, para un proceso de este tipo, la representación de los valores **M_t/M_∞** en función de la raíz cuadrada del tiempo, **t^{1/2}**, dan como resultado la ecuación de una recta de cuya pendiente se puede calcular directamente el valor de **D**, a partir de la ecuación 2 se deriva la ecuación 3 y se obtuvo lo siguiente [Eljarrat, *et al*, 2010]:

$$Q = K_H t^{1/2} \dots \text{ecuación 3}$$

Donde **K_H** es la constante de Higuchi expresada por **2 ADC_S**, **A** es el área difusional, **D** coeficiente de difusión y **C_S** 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.

Este modelo matemático propone dos mecanismos de liberación:

- El primero es que por un proceso de difusión el 60 % de fármaco contenido en el sistema es liberado.
- El segundo es que después de haber difundido el fármaco es seguido por un proceso de erosión y que es aplicable en condiciones sink [Álvarez, *et al*, 2006].

5.1. Anatomía del ojo.

El ojo es un órgano único y de gran importancia detecta la luz, por lo que es la base del sentido de la vista, además que permite la entrega dirigida de fármacos, aunque muchos de sus rasgos anatómicos y fisiológicos interfieren con el destino del fármaco administrado. El ojo humano está formado por un grupo óptico: la córnea, el iris, la pupila y el cristalino, uno fotorreceptor la retina y otros elementos encargados de diversas tareas como protección, transmisión de información nerviosa, alimentación, mantenimiento de la forma, en la figura 8 se muestra su anatomía.

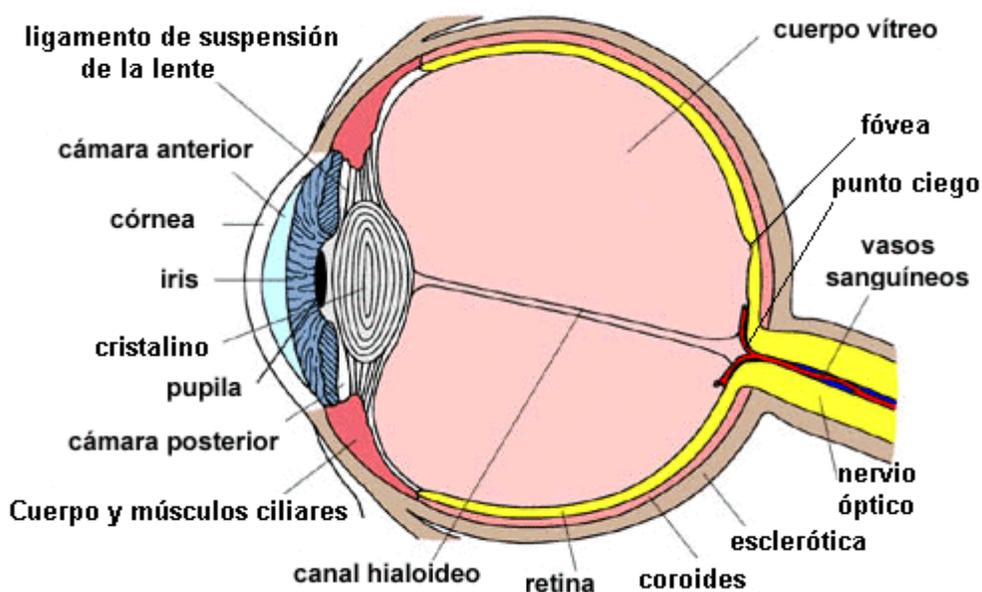


Figura 8. Anatomía del ojo humano.

Tiene forma casi esférica y está rodeado por una membrana llamada esclerótica que por la parte anterior se hace transparente para formar la córnea. Tras la córnea hay un diafragma, el iris, que posee una abertura, la pupila, por la que pasa la luz hacia el interior del ojo. El iris es el que define el color de nuestros ojos y el que controla automáticamente el diámetro de la pupila para regular la intensidad luminosa que recibe el ojo. El cristalino está unido por ligamentos al músculo ciliar. De esta manera el ojo queda dividido en dos partes: la posterior que contiene humor vítreo y la anterior que contiene humor acuoso. El índice de refracción del cristalino es 1.437 y los del humor acuoso y humor vítreo son

similares al del agua. El cristalino enfoca las imágenes sobre la envoltura interna del ojo, la retina. Esta envoltura contiene fibras nerviosas (prolongaciones del nervio óptico) que terminan en unas pequeñas estructuras denominadas conos y bastones muy sensibles a la luz. Existe un punto en la retina, llamado fovea, alrededor del cual hay una zona que sólo tiene conos (para ver el color). Durante el día la fovea es la parte más sensible de la retina y sobre ella se forma la imagen del objeto que miramos. Los millones de nervios que van al cerebro se combinan para formar un nervio óptico que sale de la retina por un punto que no contiene células receptoras. Es el llamado punto ciego [Plazonnet, 1992].

Esquemáticamente, la córnea es una capa pequeña que comprende un estrato hidrofílico, el estroma, entre dos capas lipofílicas, el epitelio y el endotelio. El epitelio está compuesto de cinco o seis células capilares, considerando que el endotelio es sólo una capa interna de la córnea; en los humanos la córnea en la parte central que es más gruesa mide ligeramente más de 0.5 mm y en la parte periférica un poco menos. La hidrofobicidad y lipoficidad natural de la cornea permite que sea un buen sitio de absorción, los ingredientes activos que se administran en el ojo tienen que exhibir alguna de las dos propiedades que sean hidrofílicos o lipofílicos. Para los fármacos ionizables el pH de la formulación puede ser ajustado, dentro de algunos límites tomando en cuenta el pKa del fármaco para favorecer la infiltración epitelial de la forma ionizada [Plazonnet, 1992].

El ojo constantemente se limpia y lubrica por el aparato lagrimal que consiste en cuatro estructuras: glándulas lagrimales, canales lagrimales, saco lagrimal y ducto nasolagrimal. El fluido lagrimal secretado por las glándulas lagrimales es vaciado en la superficie de la conjuntiva en una tasa de 16 %/min del total producido; tiene un volumen normal de 7 µl en humanos y es una solución acuosa isotónica de bicarbonato y cloruro de sodio (pH=7.4), además sirve como protección pues contribuyen a la eliminación de partículas del polvo pequeñas, insectos, cuerpos extraños, o formulaciones oftálmicas [Plazonnet, 1992].

5.2. Limitantes de la absorción de fármacos en el ojo y enfermedades.

Aproximadamente el 90 % de todas las formulaciones oftálmicas se aplican como ojo-gotas. Mientras que las gotas oftálmicas son convenientes y bien aceptadas por los pacientes, cerca de 95 % del fármaco contenido en las gotas es perdido debido a la absorción a través de la conjuntiva.

Como las gotas oftálmicas son medios ineficaces de entregar fármacos al ojo por la biodisponibilidad limitada y estas pueden causar los efectos secundarios significativos debido a la captación de fármaco; la biodisponibilidad de los fármacos puede ser aumentada perceptiblemente usando las lentes de contacto, injertos o implantes elaborados con hidrogeles disponibles para la entrega oftálmica del fármaco por tiempos prolongados. Algunas de las alteraciones más comunes de la vista son: miopía, hipermetropía, presbicia, astigmatismo, cataratas y glaucoma [Gulsen, Chauhan, 2005].

5.3. Propiedades de clorhidrato de pilocarpina y ketorolaco trometamina.

El clorhidrato de pilocarpina (CP) es una amina terciaria, parasimpaticomimética que estimula directamente los receptores colinérgicos. Produce la contracción del músculo esfínter del iris, da lugar a la constricción del músculo pupilar (miosis), constricción del músculo ciliar (acomodación), lo que provoca el aumento de la acomodación y una reducción de la presión intraocular, asociada con un incremento del flujo de salida y un decremento del flujo de entrada del humor acuoso. Además también puede inhibir la secreción del humor acuoso y está indicada para el tratamiento de glaucoma. La fórmula global y el peso molecular son $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$ y $PM=244.7$, respectivamente. En la figura 9 se muestra la estructura química de este principio activo [Botet, *et al.*, 2009].

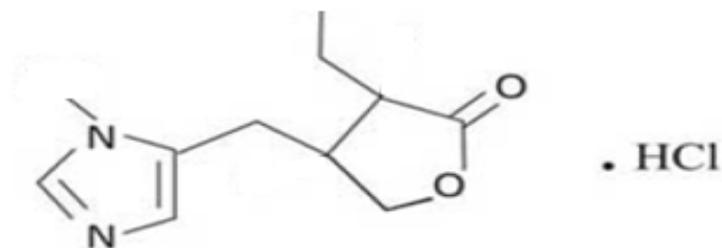


Figura 9. Estructura química del clorhidrato de pilocarpina (CP).

Ketorolaco trometamina (KT) es un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINES) para uso oftálmico, que cuando se administra sistémicamente, ha demostrado actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Se considera que su mecanismo de acción se debe a su habilidad para inhibir la biosíntesis de prostaglandinas.

El KT administrada sistémicamente no causa constricción de la pupila, es miembro del grupo-pirrol; tiene la siguiente estructura que se muestra en la figura 10:

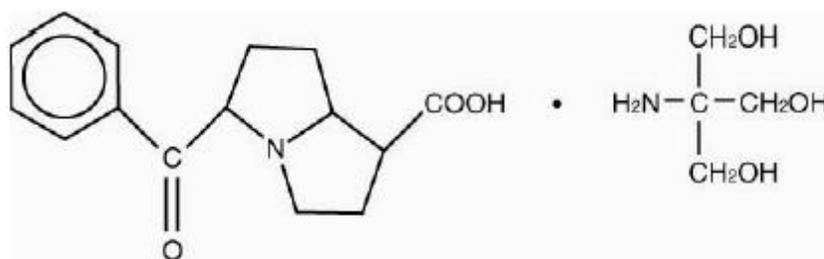


Figura 10. Estructura química de ketorolaco trometamina (KT).

El KT puede existir en tres formas cristalinas. Todas las formas son igualmente solubles en agua. Su pKa es de 3.5. En estado sólido es de color blanco a translucido y con la exposición prolongada a la luz cambia su color a un amarillo claro. El peso molecular de KT es PM=376.4 y está indicado para el tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio moderado o severo. Formulaciones oftálmicas de KT pueden ser usadas en lugar de antiinflamatorios esteroideos aunque debe evitarse en los casos de un aumento de la presión intraocular (glaucoma) [Karlgaard, Wong, Jones y Moresoli, 2003].

III. OBJETIVOS.

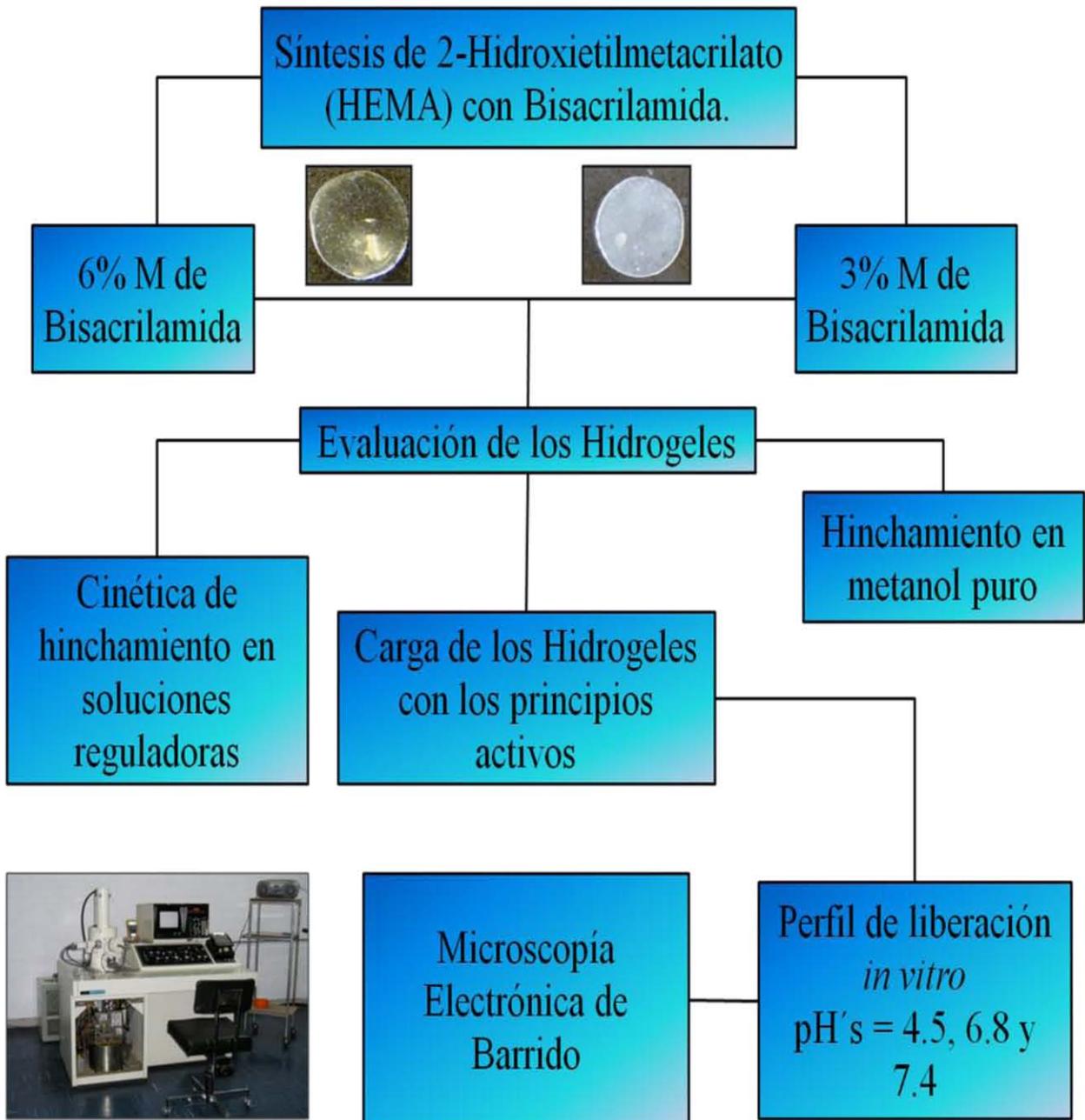
1. Objetivo general:

Preparar y evaluar hidrogeles pH sensibles de 2-Hidroxietil metacrilato (HEMA) con dos diferentes porcentajes de entrecruzamiento que puedan usarse como sistemas de liberación controlada de principios activos para administración oftálmica.

2. Objetivos particulares:

- 2.1. Sintetizar hidrogeles de 2-Hidroxietil metacrilato (HEMA) con diferente porcentaje molar de entrecruzamiento (3 y 6 %M), usando metilénbisacrilamida (MBA) como agente entrecruzante.
- 2.2. Evaluar la cinética de hinchamiento de los geles de HEMA en distintas soluciones amortiguadoras (pH=2.0, 4.5, 6.8 y 7.4).
- 2.3. Incorporar clorhidrato de pilocarpina y ketorolaco trometamina en los hidrogeles pH-sensibles.
- 2.4. Determinar el perfil de liberación *in vitro* de los principios activos contenidos en los hidrogeles a diferentes pH's.
- 2.5. Determinar el efecto del pH y el grado de entrecruzamiento del hidrogel sobre la cinética de liberación de los principios activos.
- 2.6. Analizar los hidrogeles de HEMA por microscopía electrónica de barrido.

IV. DIAGRAMA DE FLUJO.



V. PARTE EXPERIMENTAL.

1. Reactivos

- Fosfato de potasio dibásico ACS (Fermont).
- Hidróxido de sodio ACS (Fermont).
- Fosfato de potasio monobásico ACS (Fermont).
- Cloruro de sodio (J. T. Baker).
- Ácido clorhídrico (J. T. Baker).
- 2-Hidroxietil metacrilato (Aldrich).
- Bis-acrilamida (Aldrich).
- Hidroquinona monometil éster (Aldrich).
- Clorhidrato de pilocarpina (Fluka).
- Ketorolaco trometamina.
- Agua desionizada obtenida del destilador RiOs^R.
- Pintura de plata.

2. Equipos

- Balanza analítica Mettler Toledo modelo PB303-S.
- Espectrofotómetro Thermo Scientific Genesys 10uv.
- Potenciómetro.
- Baño maría Riossa.
- Microscopio electrónico de barrido Scannig Microscope Jeol JSM - 25S11.
- Campana para recubrimiento Fine Coat-ION SPUTTER JFC-1100.

3. Material

- Vasos de precipitado de 100 ml.
- Vasos de precipitado de 250 ml.
- Vidrio de reloj.
- Agitador de vidrio.
- Matraz volumétrico de 500 ml.
- Probeta de 100 ml.
- Pipetas volumétricas de 0.5, 1, 2, 3, 4, 5 y 6 ml.
- Matraces volumétricos de 10 ml.
- Tubos de ensaye.
- Termómetro de 0 a 100 °C.
- Frascos ámbar de 50, 70 y 100 ml.
- Gradilla.
- Perilla.
- Agitador magnético.
- Cronómetro.
- Celda de cuarzo para espectrofotómetro.
- Espátula.
- Piseta.

4. Métodos.

4.1. Preparación de soluciones amortiguadoras.

Se prepararon cuatro soluciones amortiguadoras a los siguientes pH's=2.0, 4.5, 6.8 y 7.4, según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos séptima edición.

Solución reguladora 0.1 M de cloruro pH=2.0: Se pesaron en un vidrio de reloj 3.285 g de cloruro de potasio y disolvieron en un vaso de precipitado con agua destilada posteriormente se vaciaron en un matraz aforado de 500 ml; se agregaron a esta solución 59.5 ml de ácido clorhídrico 0.1 N y diluyeron con 100 ml de agua destilada, se verificó el pH con un potenciómetro y se ajustó con gotas de hidróxido de sodio al 0.2 N; una vez ajustado el pH la solución se llevó al aforo.

Solución reguladora de fosfatos pH=4.5: Se pesaron en un vidrio de reloj 6.805 g de fosfato monobásico de potasio y se disolvieron en un vaso de precipitado con agua destilada posteriormente se vaciaron en un matraz aforado de 500 ml; se ajustó a pH=4.5 con gotas de ácido clorhídrico al 0.1 N, la solución se llevó al aforo una vez ajustado el pH.

Solución reguladora fosfato-salina pH=6.8: Se pesaron en un vidrio de reloj 0.5 g de fosfato monobásico, 1 g de fosfato dibásico y 4.25 g de cloruro de sodio; se disolvieron en un vaso de precipitado con agua destilada posteriormente se vaciaron en un matraz aforado de 500 ml; se diluyó con 100 ml de agua destilada, se verificó el pH con un potenciómetro y se ajustó con gotas de hidróxido de sodio 0.2 N, para llevar al aforo a la solución.

Solución reguladora fosfato-salina pH=7.4: Se pesaron en un vidrio de reloj 95mg de fosfato monobásico, 1.19 g de fosfato dibásico y 4 g de cloruro de sodio; se disolvieron en un vaso de precipitado con agua destilada posteriormente se vaciaron en un matraz aforado de 500 ml; se diluyó con 100 ml de agua destilada, se verificó el pH con un potenciómetro y se ajustó agregando gotas de ácido clorhídrico al 0.2 N; una vez ajustado el pH de la solución se llevó al aforo.

Preparada cada solución reguladora, se etiquetó y se vaciaron en botellas limpias de vidrio color ámbar.

4.2. Síntesis de los hidrogel de 2-hidroxietil metacrilato (HEMA).

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

Se purificó la HEMA al pasarla por una columna de removedor de hidroquinona monometil éster. Se disolvió la metilénbisacrilamida (MBA) la cual es el agente entrecruzante en el HEMA.

La solución se burbujeó con argón durante 30 minutos y se colocó entre dos placas de vidrio silinizadas separadas por un espaciador de silicón de 1 mm de diámetro. El sistema se colocó en una estufa de vacío parcialmente llena con argón y se polimerizó a 70 °C por 24 horas.

Posteriormente se lavó exhaustivamente el gel obtenido con metanol y luego con agua, y se dejaron secar al aire y luego al vacío a 40 °C.

Se prepararon dos lotes del hidrogel con diferente porcentaje de agente entrecruzante, el primer lote con 3 %M de metilénbisacrilamida y el segundo lote con 6 %M de metilénbisacrilamida.

4.3. Preparación de las muestras del hidrogel.

Se recibieron los hidrogeles en placas en forma de xerogel (secos o deshidratados); las placas se colocaron en un cristizador previamente etiquetado para identificar el porcentaje de entrecruzante y se les agregó agua destilada, para que se hidrataran y se dejaron así por 24 horas, una vez hidratadas las placas, se cortaron en forma de círculos de alrededor de un centímetro de diámetro; se colocaron en cajas petri para secarlos a temperatura ambiente por un periodo de 72 horas; una vez deshidratados se resguardaron las muestras obtenidas en frascos para su posterior uso. En las figuras 11 y 12 se muestran los discos de hidrogel de HEMA entrecruzados al 6 y 3 %M obtenidos que se utilizaron en este proyecto de tesis.



Figura 11. Hidrogeles de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento.



Figura 12. Hidrogeles de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento.

4.4. Cinética de hinchamiento a diferentes pH's.

Las cinéticas de hinchamiento se evaluaron a pH's=2.0, 4.5, 6.8 y 7.4 y se realizaron de la siguiente manera:

- ✓ Se tomó una muestra de hidrogel de 3 y 6 %M de entrecruzante y se pesaron en una balanza analítica marca Mettler Toledo modelo PB303-S; este corresponde al peso a tiempo cero y se colocaron cada una en un frasco de 70 ml, a temperatura ambiente.
- ✓ Se midieron 30 ml de solución reguladora de pH=2.3 que estaba a temperatura ambiente y se adicionaron a cada uno de los frascos que contienen una muestra de hidrogel con 3 y 6 %M de entrecruzamiento anteriormente pesada.
- ✓ En el momento que se les adicionó la solución reguladora se activó el cronómetro, a los diferentes tiempos de trabajo indicados en la tabla 1 del anexo de los resultados en la página 107.
- ✓ Se retiró la muestra del hidrogel hidratado del frasco y con un papel absorbente se eliminó el exceso de agua de la superficie.
- ✓ Posteriormente se pesó.
- ✓ Se registró cada peso a su respectivo tiempo de muestreo y el porcentaje de hinchamiento se calculó con la formula descrita en la página 107.

Estos pasos se realizaron para cada una de las soluciones reguladoras restantes pH=4.5, 6.8 y 7.4. Una vez realizadas las cinéticas anteriores, se realizaron dos cinéticas más, a pH de 6.8 y 7.4; pero esta vez a 37 °C de temperatura en un baño maría y por triplicado para cada porcentaje de entrecruzamiento. Todos los datos registrados se graficaron.

4.5. Prueba para corroborar el porcentaje de entrecruzante en los hidrogeles y su máximo equilibrio de hinchamiento.

Se pesó un disco de cada uno de los lotes del hidrogel y fueron colocados un frasco que contenía 10 ml de metanol puro por un periodo de 72 horas; con la ayuda de una espátula se retiraron del metanol y se les secó el exceso de líquido que estaba en la superficie con un papel absorbente y se pesaron, para determinar el incremento de peso.

4.6. Prueba de solubilidad de los principios activos seleccionados y determinación de la longitud de onda de trabajo para cada uno.

Se pesaron 10 mg de CP y 10 mg KT y se les agregó 2 ml de agua destilada para comprobar que sí son solubles. Con las soluciones reguladoras de pH's=2.3, 4.5, 6.8 y 7.4, se hizo lo mismo que con el agua destilada.

De las soluciones obtenidas de CP se llevaron a un volumen final de 5 ml, de este volumen se tomó una alícuota de 1 ml y se llevó al aforo a 10 ml; y de este último sistema se tomaron 2 ml y se llevaron a un volumen de 10 ml.

A estas soluciones se les realizó un espectro de absorción en el rango ultravioleta de 200 a 450 nm para determinar la longitud de onda de máxima absorción en un espectrofotómetro marca THERMO SCIENTIFIC modelo Genesys10uv.

Las soluciones de KT se llevaron a un volumen final de 25 ml; para los pH's=4.5 y 6.8 se tomó una alícuota de 0.5 ml y se llevó a un aforo de 10 ml, mientras que para las soluciones en agua y pH=7.4 se tomó 1 ml y se llevó a 10 ml de aforo. A las soluciones finales de igual manera se realizó un espectro de máxima absorción en el mismo rango de ultravioleta de 200 a 450 nm para determinar la longitud de onda de máxima absorción.

4.7. Curvas de calibración en agua y los diferentes pH's.

Las curvas de calibración de CP en agua y los diferentes pH's se realizaron preparando una solución stock con concentración de 0.2 mg/ml pesando 20 mg de CP y llevándolo a un volumen de 100 ml.

Se tomaron alícuotas de 1, 2, 3, 4, 5 y 6 ml y se llevaron a un aforo de 10 ml y se midió la absorbancia en el espectrofotómetro a 214 nm, utilizando como blanco cada uno de las soluciones como es el agua y las soluciones reguladoras a pH's=4.5, 6.8 y 7.4. A partir de la solución stock todo se realizó por triplicado.

Las curvas de calibración de KT en agua y los diferentes pH's se realizaron preparando una solución stock de concentración 0.1 mg/ml pesando 10 mg de KT y disolviéndolo en 100 ml de cada una de las soluciones, se tomaron los siguientes volúmenes por triplicado 0.5, 1, 2, 3, 4 y 5 ml y se llevaron a un aforo de 10 ml, posteriormente se midió la absorbancia en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 324 nm, se utilizó como blanco cada una de las soluciones con las cuales se había realizado la curva.

4.8. Carga de los discos de hidrogel con los fármacos.

Para cargar las muestras de hidrogel de ambos grados de entrecruzamiento se pesaron 300 mg de CP y se disolvieron en 10 ml de agua destilada y 150 mg de KT de igual manera se disolvieron en 10 ml de agua destilada. A estas soluciones se les hizo una dilución de 0.5 ml en 10 ml dos veces y a la última dilución se le midió la absorbancia a su correspondiente longitud de onda.

Se tomaron 2 discos de hidrogel al 3 %M y 2 al 6 %M de entrecruzamiento previamente pesados y se introdujeron a una de las soluciones preparadas que habían sido puesta en un baño maría para mantener la temperatura constante a 37 °C, se agitó por tiempos espaciados y permanecieron cargándose los discos por un periodo de 48 horas. Transcurrido este tiempo se dejaron secar las muestras del hidrogel a temperatura ambiente durante 48 horas.

Para la otra solución preparada se realizó el mismo procedimiento, y una vez secos los discos del hidrogel se volvían a pesar y a las soluciones en donde se cargaron los discos se les realizaron las mismas diluciones de 0.5 ml en 10 ml de agua dos veces y se les midió la absorbancia nuevamente.

El último paso se realizó para ver si la concentración de las soluciones preparadas disminuía una vez cargados los hidrogeles y los hidrogeles se pesaron para comprobar si ganaban peso una vez cargados con los principios activos.

4.9. Cinética del perfil de liberación.

El perfil de liberación se obtuvo tomando una muestra de hidrogel previamente cargada con CP de cada grado de entrecruzamiento, cada una de las muestras se introdujeron en un frasco diferente que contenía 30 ml de solución reguladora pH=7.4 la cual estaba a 37 °C en un baño maría.

Se tomaron muestras de 3 ml a los 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 1440, 1680, 1920, 2880, 3120, 3360 y 4320 minutos.

Cada vez que se tomaba una muestra se recuperaba el mismo volumen con solución reguladora pH=7.4 que también tenía que estar a 37 °C.

La muestra tomada se leía en el espectrofotómetro a 214 nm.

Este procedimiento se realizó de la misma forma para los discos cargados con KT pero para este fármaco se leían las muestras a 324 nm.

Se repitió el mismo procedimiento para las soluciones reguladoras de pH's igual a 4.5 y 6.8, obteniéndose así seis perfiles de liberación de cada uno de los fármacos trabajados.

Se realizó una cinética del perfil de liberación adicional pero utilizando un disco de polímero de ácido metacrílico (AM) con 10 %M de agente entrecruzante metilenbisacrilamida (MBA) cargado con CP tratado de la misma forma que los discos del polímero de HEMA en solución reguladora de pH=7.4 durante 72 horas.

El último perfil de liberación se obtuvo para comparar el comportamiento de los perfiles obtenidos de los hidrogeles sintetizados de dos monómeros distintos como lo son el HEMA y AM pero con el mismo agente entrecruzante la MBA.

4.10. Microscopía electrónica de barrido.

La microscopía electrónica de barrido fue realizada por el Técnico Rodolfo Robles en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Se realizó usando muestras de hidrogel de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento sin cargar, cargadas con CP y KT y liberadas en solución reguladora de pH=6.8 de ambos fármacos.

Las 5 muestras se cortaron y se pegaron en el porta muestras con pintura de plata, para posteriormente recubrirlas por el método tradicional para obtener una película de 5-10 Å en una campana de recubrimiento (Fine Coat JFC-1100) durante 5 minutos de oro a 20 KV, como se observa en la figura 13.



Figura 13. Recubrimiento de oro de las muestras de HEMA.

Una vez preparadas las muestras se tomaron fotos a diferentes aumentos en el Microscopio electrónico de barrido (Scanning Microscope Jeol JSM -25S11).



Figura 14. Microscopio electrónico de barrido.

VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

1. Cinéticas de hinchamiento a diferentes pH's.

Un hidrogel es sintetizado de algún monómero hidrofílico que puede ser entrecruzado para formar una red elástica tridimensional, cuando el monómero contenga en sus cadenas laterales grupos químicos como hidroxil, amidas, aminas, éteres, carboxílicos, sulfonatos o grupos similares favorecerá la hidrofiliidad del monómero. El entrecruzamiento puede ser creado por polimerización simultánea del monómero con el agente entrecruzante, por reacciones químicas, por radiación, por interacciones físicas y en algunas ocasiones, por conversión química procedentes de geles existentes que no necesariamente son hidrofílicos.

Un hidrogel puede estar hecho de polímeros naturales, polímeros sintéticos o por alguna combinación de materiales naturales y sintéticos para formar un gel semisintético. La mayoría de los hidrogeles son formados por técnicas de polimerización en solución, en volumen y en suspensión [Gehrke and Lee, 1990]. El hidrogel de 2-hidroxietil metacrilato (HEMA) sintetizado en esta investigación es de origen sintético, se obtuvo por polimerización en solución y fue entrecruzado por un monómero polifuncional como es la MBA por el método de entrecruzamiento químico de polímeros lineales.

Las muestras en forma de placas de los hidrogeles de HEMA que se obtuvieron después de la polimerización de HEMA con MBA a 70 °C por 24 horas, se lavaron con metanol y luego con agua, para posteriormente cortarlas en forma de discos pequeños de 8 mm y se dejaron secar a temperatura ambiente durante 72 horas.

Después de cortar y secar los hidrogeles obtenidos de la polimerización de HEMA con diferente porcentaje de MBA (agente entrecruzante) se eligieron aleatoriamente cuatro muestras de cada lote y se procedió a evaluar la cinética de

hinchamiento a los diferentes pH's de trabajo, obteniéndose los resultados que se muestran en los gráficos 1 y 2.

Generalmente, a los hidrogeles que responden con cambios en su comportamiento químico o físicos a un estímulo del medio ambiente, y que son capaces de liberar fármaco cargado en el sistema polimérico en un sitio blanco de manera controlada o retardada son llamados "hidrogeles inteligentes" [Chaterji, Kwon, y Park, 2007]. En nuestro caso el hidrogel sintetizado para esta investigación de tesis se pretende sea un hidrogel pH-sensible con amplio uso en el área médica.

En el gráfico uno se observan los resultados de los hidrogeles de HEMA entrecruzados al 3 %M; en este gráfico se observa que a pH=6.8 y 7.4 el porcentaje de hinchamiento es considerablemente menor que a pH=2.3 y 4.5 porque a estos pH's de trabajo el valor mínimo de hinchamiento fue del 60 %, mientras que para los primeros pH's el porcentaje de hinchamiento fue entre el 40-50 %. También en la zona aumentada del gráfico 1 se puede observar que la cinética de hinchamiento es más lenta en los pH's iguales a 6.8 y 7.4.

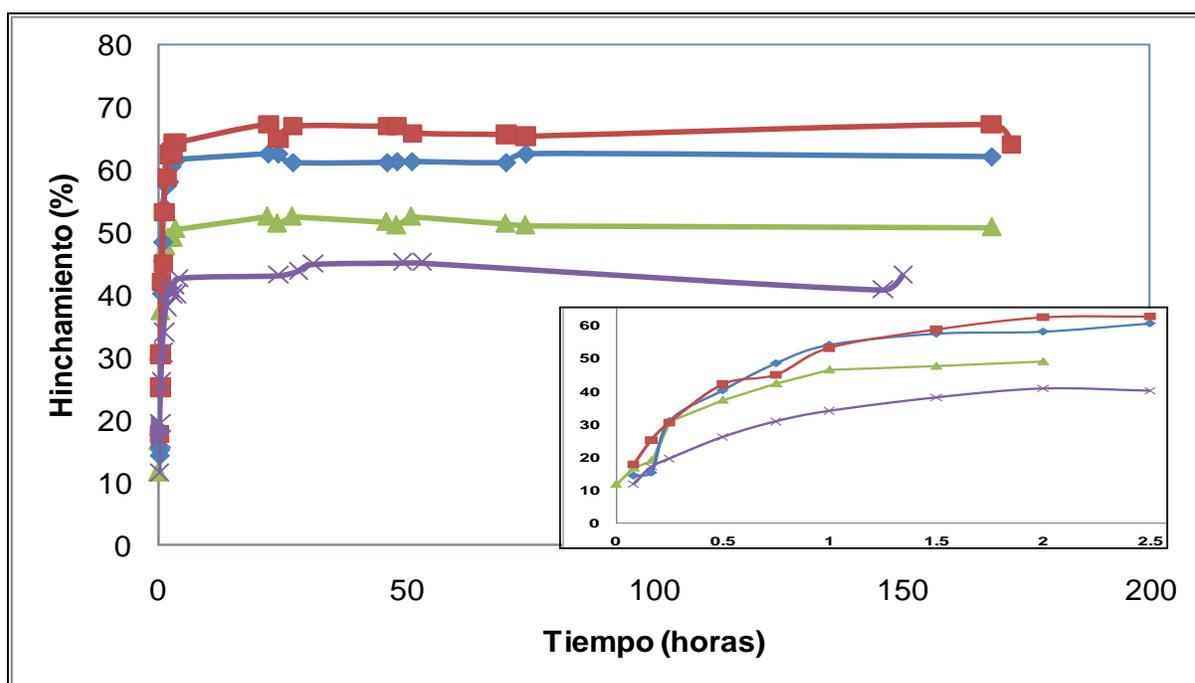


Gráfico 1. Cinética del porcentaje de hinchamiento del hidrogel de HEMA con 3 %M de agente entrecruzante a diferentes pH's. (◆) pH=2.3, (■) pH=4.5, (▲) pH=6.8 y (×) pH=7.4.

Comparando el máximo grado de hinchamiento obtenido en los hidrogeles a diferentes pH's se realizó un análisis de varianza con un nivel de confianza del 95 %. En la tabla 4 se reportan los valores usados del máximo hinchamiento de los hidrogeles con 3 y 6 %M de entrecruzamiento para el análisis propuesto.

Tabla 4. Porcentajes de hinchamiento máximos obtenidos de las cinéticas de hinchamiento de los hidrogeles entrecruzados al 3 y 6 %M.

	HEMA con 3%M de entrecruzamiento.	HEMA con 6%M de entrecruzamiento.
pH=7.4	45	40
pH=6.8	52	67
pH=4.5	64	75
pH=2.3	62	62

Se encontró que los valores de P calculada reportados en el anexo en la tabla 37 de la página 129 son mayores a 0.05; lo cual indica una diferencia significativa en el porcentaje de hinchamiento de los hidrogeles con 3 %M de entrecruzamiento en los diferentes pH's de trabajo.

En el gráfico 2 se puede observar los resultados de los hidrogeles de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento. Se aprecia que a pH=7.4 el porcentaje de hinchamiento fue mucho menor, en comparación con los otros tres pH's, con apenas un 40 %, mientras para el pH=4.5 se alcanzó un valor mayor al 70 % de hinchamiento y se puede ver que para los tres primeros pH's=2.3, 4.5, y 6.8, el porcentaje de hinchamiento aumentó considerablemente con respecto a los obtenidos con el hidrogel de HEMA 3 %M entrecruzado.

Con los valores obtenidos de máximo hinchamiento de los hidrogeles del HEMA entrecruzados al 6 %M reportados en la tabla 4, se realizó el análisis de varianza de dos factores con una sola muestra. Se encontró que los valores de P calculada reportados en la tabla 37 del anexo son mayores a 0.05; lo cual nos indica que si hay una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de hinchamiento de los hidrogeles de HEMA entrecruzados al 3 y 6 %M, y a los diferentes pH's de trabajo.

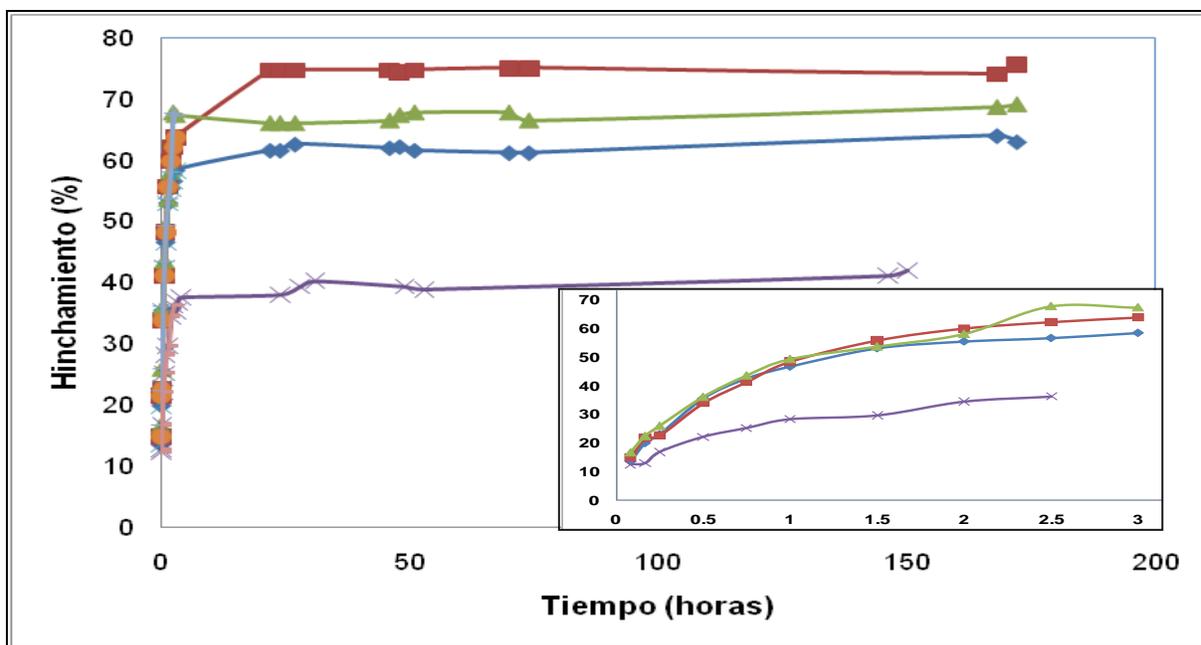


Gráfico 2. Cinética del porcentaje de hinchamiento del hidrogel de HEMA con 6 %M de agente entrecruzante a diferentes pH's. (◆) pH=2.3, (■) pH=4.5, (▲) pH=6.8 y (×) pH=7.4.

Además la cinética de hinchamiento para el pH=7.4 fue más lenta como se puede observar el gráfico aumentado, debido a que en los pH's más ácidos en las primeras 3 horas se alcanzó el equilibrio de hinchamiento mientras que para el pH=7.4 el porcentaje de hinchamiento máximo se observó después de las 5 horas de cinética.

Los resultados obtenidos sobre el hinchamiento a los diferentes pH's de trabajo indican un mayor hinchamiento a pH's ácidos tanto para el hidrogel de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento, como para el hidrogel de HEMA entrecruzado al 6 %M. Estos datos concuerdan con lo reportado por Lin y Metters en el 2006; ellos encontraron que el HEMA, al ser un hidrogel altamente hidrofílico, hinchó más a pH's ácidos porque los grupos ionizables atados a las cadenas del polímero se protonan; así que, mientras se acerque a pH's básicos el grado de hinchamiento comenzará a disminuir como se observó en los resultados del gráfico uno y dos.

Cabe señalar que el HEMA no siempre presenta el mismo comportamiento; Ferreira y colaboradores en el 2000 evaluaron hidrogeles de HEMA a diferentes

pH's para que fuera aplicado como un sistema de liberación de fármacos pero ellos usaron como entrecruzante el TPGDA con diferentes porcentajes molares de entrecruzamiento y reportaron que el grado de hinchamiento aumentaba conforme el pH del medio externo era más alcalino y que al pH ácido disminuía el hinchamiento del polímero con 10 %M de entrecruzamiento.

Mientras tanto Tomic' y colaboradores en el 2007 reportaron que el HEMA con EGDMA a una concentración del 0.5 % no respondía a cambios de pH (pH's=2.3, 3.8, 4.5, 5.5 y 7.4); porque el comportamiento en el grado de hinchamiento que ellos obtuvieron fue similar, el equilibrio del grado de hinchamiento fue del 50 % a pH=7.4.

Debido a las grandes variaciones en el pH fisiológico en los distintos sitios del cuerpo donde se puede aplicar algún fármaco se han estudiado extensamente las redes poliméricas pH sensibles [Chaterji, *et al.*, 2007]. Por esta razón, en este proyecto de tesis se procedió a realizar cinéticas de hinchamiento por triplicado a pH=7.4 y 6.8.

En el gráfico 3 se muestran las cinéticas triples de hidrogel de HEMA con 3 %M en el que se observa un comportamiento muy similar, obteniéndose un valor máximo de hinchamiento del 45 %.

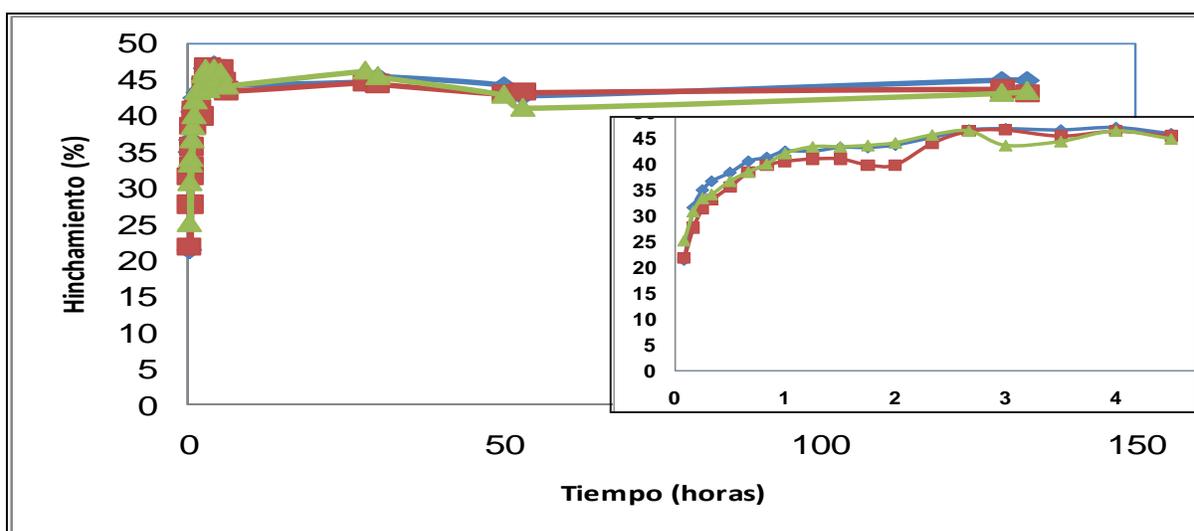


Gráfico 3. Cinética de hinchamiento por triplicado a pH=7.4 de hidrogel de HEMA al 3 %M de entrecruzamiento.

La cinética a pH=7.4 reportada en el gráfico 1 tiene un comportamiento muy similar al que se obtuvo por triplicado, que se observa en el gráfico tres; y en la ampliación incluida en este gráfico, se aprecia que en las primeras 5 horas de la cinética se alcanzó el equilibrio de hinchamiento.

En el gráfico 4 se observa el hinchamiento a pH=7.4 por triplicado del hidrogel de HEMA entrecruzado al 6 %M, en él se muestra que el porcentaje de hinchamiento está entre el 50 y 60 % con un comportamiento muy similar entre las tres series. Si se comparan los resultados a este pH en el gráfico dos con una sola muestra del hidrogel, se ve una diferencia muy significativa de entre 10 y 15 % más, cuando se realizó por triplicado que cuando se hizo una sola cinética. También se observa en la ampliación del gráfico que no se alcanzó el equilibrio de hinchamiento en las primeras horas como ocurrió con el HEMA entrecruzado al 3 %M.

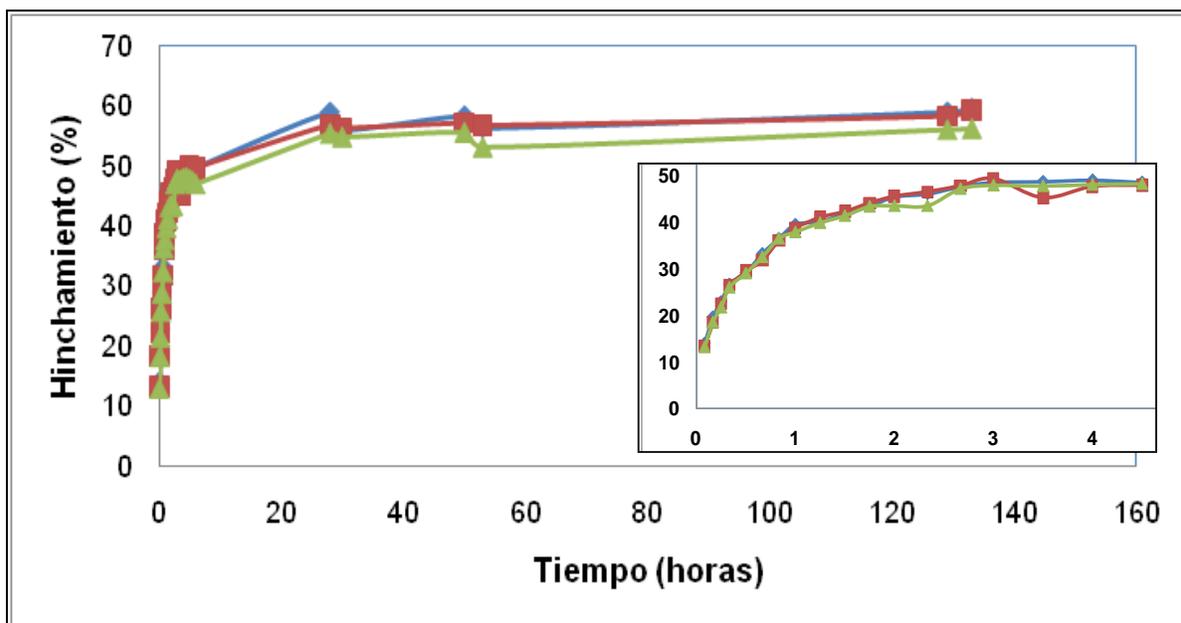


Gráfico 4. Cinética de hinchamiento por triplicado a pH=7.4 del hidrogel de HEMA al 6 %M entrecruzado.

En el gráfico 5 se observan las cinéticas obtenidas del promedio del porcentaje de hinchamiento con barras de error de \pm una desviación estándar a pH=7.4 para el hidrogel de HEMA al 3 %M de entrecruzamiento con el símbolo (◆) y del HEMA con 6 %M de entrecruzamiento con el símbolo (■).

En este gráfico se puede ver que el promedio del porcentaje de hinchamiento fue menor para los geles de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento alcanzando un valor del 45 % aproximadamente; mientras que, para los geles con el 6 %M de agente entrecruzante el valor del hinchamiento alcanzó un 58 % como se aprecia en el gráfico 5. También en la ampliación del gráfico se observa que el hinchamiento es más lento para los hidrogeles de HEMA entrecruzados al 6 %M.

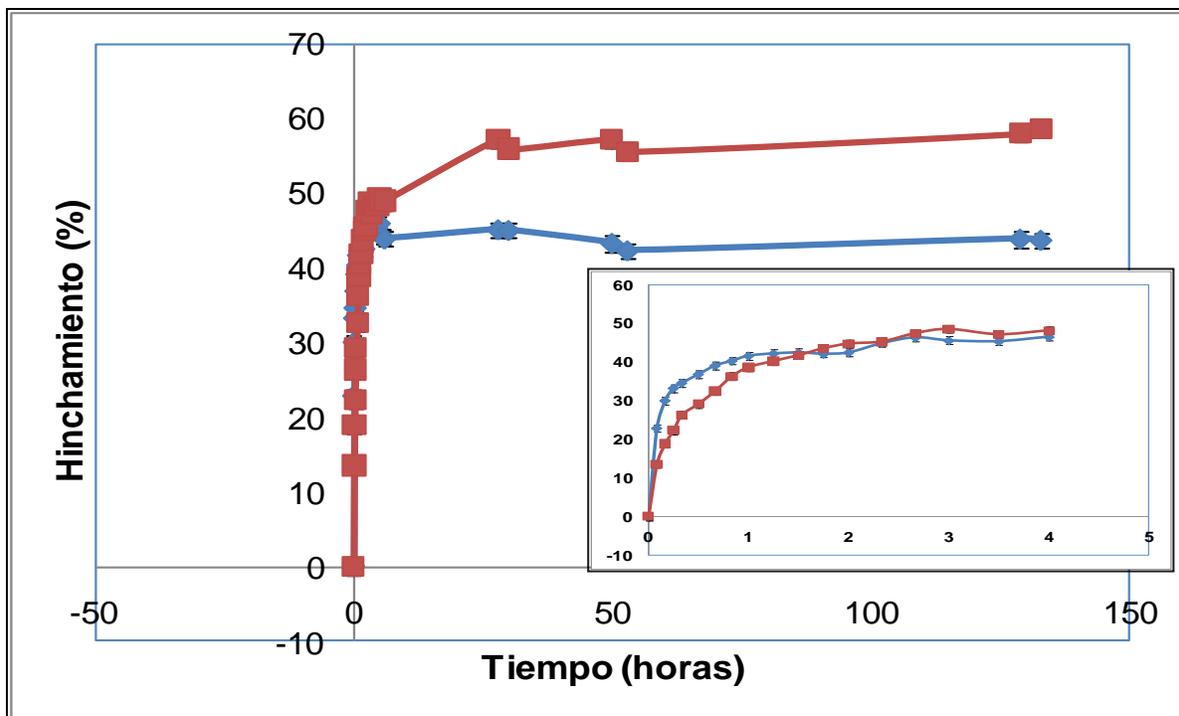


Gráfico 5. Promedio del % de hinchamiento de los hidrogeles de HEMA con 3 %M(◆) y 6 %M(■) de entrecruzamiento con barras de error y \pm una desviación estándar a pH=7.4.

Comparando los porcentajes de hinchamiento máximos de cada una de las cinéticas realizadas por triplicado en los hidrogeles entrecruzados al 3 y 6 %M reportados en la tabla 5; se realizó un análisis de varianza con un nivel de confianza del 95 %.

Tabla 5. Porcentajes de hinchamiento máximos a pH=7.4 de los hidrogeles de HEMA entrecruzados al 3 y 6 %M.

	HEMA con 3%M de entrecruzamiento.	HEMA con 6%M de entrecruzamiento.
Cinética 1	45	59
Cinética 2	46	59
Cinética 3	45	58

Al realizar el análisis de varianza de dos factores con los resultados reportados en la tabla 5. Se encontró que el valor de P calculada reportado en la tabla 38 del anexo para los valores de máximo hinchamiento es de 6.24×10^{-4} es mucho menor a 0.05; lo cual indica que no hay una diferencia estadísticamente significativa en el grado de hinchamiento para las dos series realizadas por triplicado de los hidrogeles de HEMA con 3 y 6 %M de entrecruzamiento.

Pero el otro valor de P calculada reportado en la misma tabla del anexo es igual a 0.25, es mayor a 0.05; lo cual indica que si hay una diferencia significativa en el grado de hinchamiento entre los hidrogeles de HEMA entrecruzados al 3 %M con los hidrogeles de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento. Siendo mayor el porcentaje de hinchamiento para los hidrogeles de HEMA más entrecruzados.

Como se mencionó en la metodología, también se evaluó la cinética de hinchamiento por triplicado para pH=6.8 para ambos lotes de HEMA con 3 y 6 %M de entrecruzamiento. Los resultados de estas cinéticas se incluyen en los gráficos 6 y 7, respectivamente.

En el gráfico seis se observa que el equilibrio del porcentaje de hinchamiento estuvo entre el 45-50 % desde las primeras cuatro horas de la cinética para el hidrogel de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento y que las tres cinéticas siguen el mismo comportamiento.

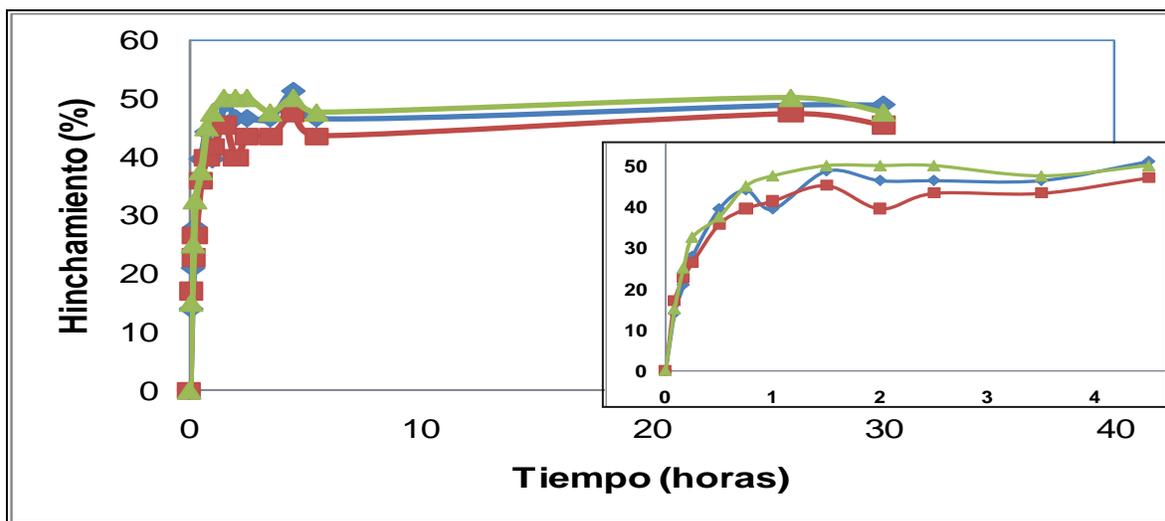


Gráfico 6. Cinética de hinchamiento por triplicado a pH=6.8 de HEMA 3%M entrecruzado.

Mientras que en el gráfico 7 se observa que el equilibrio se presentó en las primeras cuatro horas a pH=6.8 (48-52 % de hinchamiento) y que las tres repeticiones muestran un comportamiento similar.

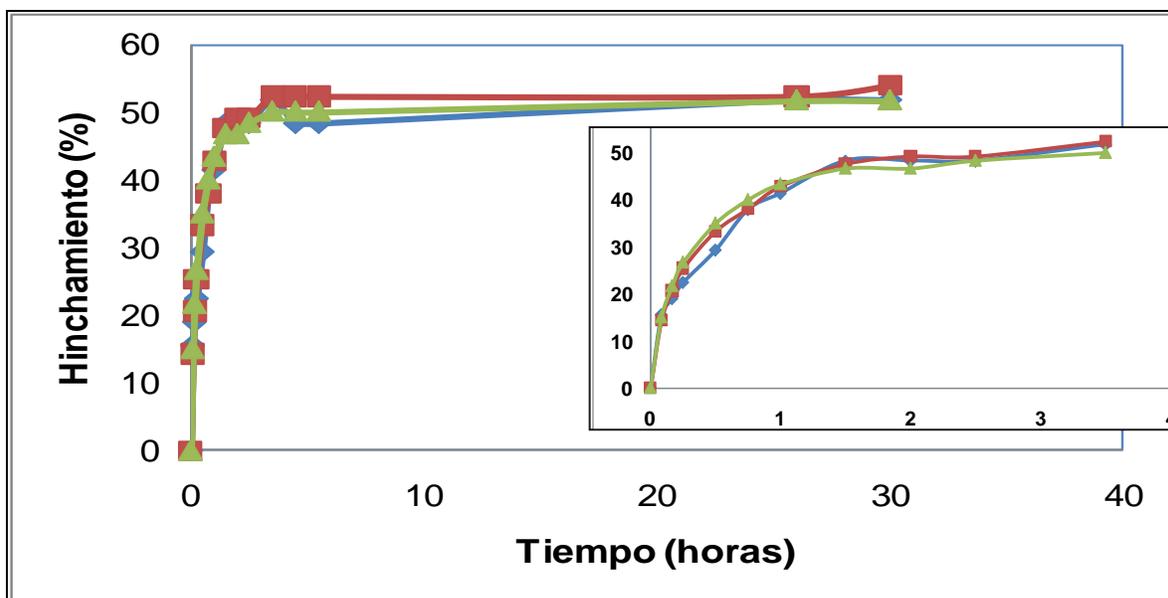


Gráfico 7. Cinética de hinchamiento por triplicado a pH=6.8 de HEMA 6 %M entrecruzado.

En los gráficos 6 y 7 se observó un comportamiento muy similar del porcentaje de hinchamiento tanto para el hidrogel de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento como para el HEMA con 6 %M de entrecruzamiento a pH=6.8. Considerando los valores reportados en la tabla 6, del máximo hinchamiento de los hidrogeles de HEMA de cada una de las cinéticas realizadas; se aplicó un análisis de varianza.

Tabla 6. Porcentajes de hinchamiento máximos a pH=6.8 de los hidrogeles de HEMA entrecruzados al 3 y 6 %M.

	HEMA con 3%M de entrecruzamiento.	HEMA con 6%M de entrecruzamiento.
Cinética 1	48	51
Cinética 2	47	52
Cinética 3	48	51

Con el análisis de varianza, se encontró que el valor de P calculada reportado en la tabla 39 del anexo es menor a 0.05, lo cual indica que no hay una

diferencia estadísticamente significativa entre las cinéticas realizadas por triplicado para ambos lotes de hidrogel de HEMA.

El gráfico 8 ilustra el promedio de hinchamiento de las cinéticas obtenidas por triplicado a pH=6.8 con barras de error de \pm una desviación estándar para el HEMA al 3 %M entrecruzado con el símbolo (\blacklozenge) y del HEMA 6 %M entrecruzado con el símbolo (\blacksquare).

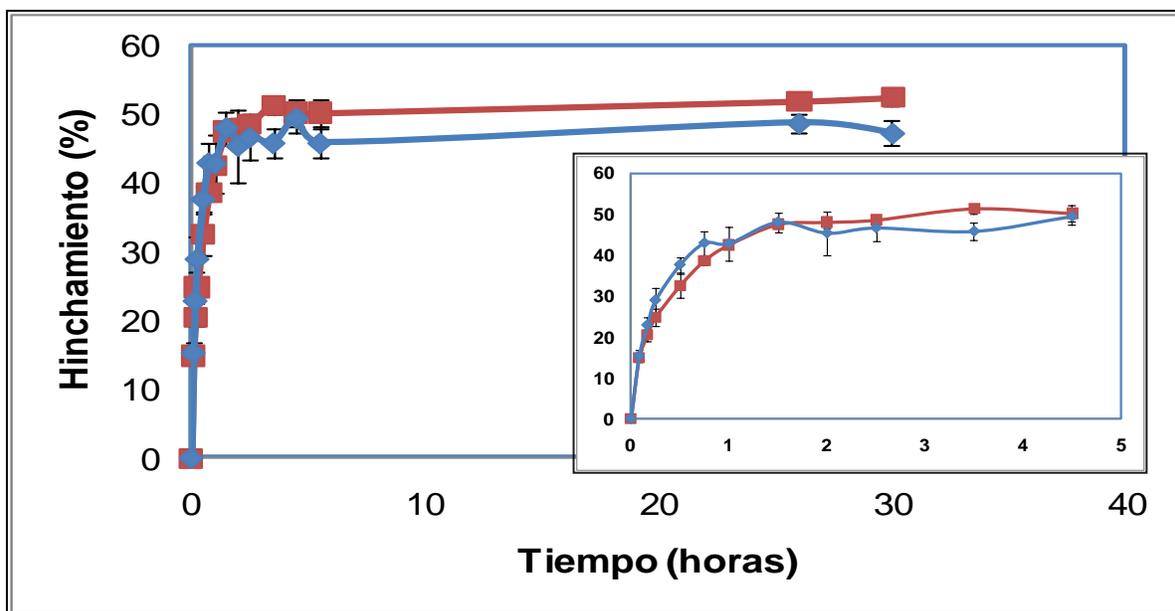


Gráfico 8. Promedio del % de hinchamiento de HEMA 3 %M entrecruzado (\blacklozenge) y de HEMA 6 %M entrecruzado (\blacksquare) con barras de error con una desviación estándar a pH=6.8.

Aparentemente, a pH=6.8 no se observa una diferencia clara entre los dos lotes analizados, tal como se observó en la cinética de hinchamiento por triplicado a pH=7.4. El HEMA con 3 %M de entrecruzante hincho 3 o 4 % menos. Considerando el análisis estadístico aplicado anteriormente, y reportado en la tabla 39 del anexo, se encontró que el valor de P es menor de 0.05, lo cual indicaría que no existe una diferencia significativa entre los dos lotes analizados, pero si se considera el valor de F calculada la cual es mayor al valor crítico de F; indica que si hay una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de hinchamiento entre el HEMA con 3 %M de entrecruzamiento y el HEMA entrecruzado al 6 %M.

Al realizar las cinéticas por triplicado a pH=7.4 y 6.8 se pudo observar que el hidrogel de HEMA con mayor porcentaje de entrecruzamiento a estos dos pH's tuvo un equilibrio de hinchamiento mayor en comparación con el hidrogel de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento. Este comportamiento se observó en las primeras cinéticas de hinchamiento cuando se realizó con una sola muestra de hidrogel.

Considerando el promedio del porcentaje de hinchamiento máximo que se obtuvo de las cinéticas a pH=7.4 y 6.8, los cuales se reportan en la tabla 7, se aplicó un análisis estadístico con un nivel de confianza del 95 %, obteniendo los resultados de P calculada reportados en la tabla 40 del anexo.

Tabla 7. Promedio del porcentaje de hinchamiento máximo de los hidrogeles de HEMA entrecruzado al 3 y 6 %M, obtenidos a pH=7.4 y 6.8.

	HEMA con 3%M de entrecruzamiento.	HEMA con 6%M de entrecruzamiento.
pH=7.4	45.3	58.6
pH=6.8	47.6	51.3

Como el valor de P calculada entre filas es mayor a 0.05, indica que si hay una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de hinchamiento a diferente pH. El valor de P calculada fue igual a 0.32 para las columnas, el cual es mayor a 0.05, lo cual indica que también existe una diferencia significativa del porcentaje de hinchamiento cuando es diferente el grado de entrecruzamiento de los hidrogeles de HEMA.

Con respecto al aumento que hubo en el grado de hinchamiento para el hidrogel de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento observado en los gráficos anteriores, los resultados no coinciden con lo reportado en la literatura debido a que se sabe que cuando un hidrogel contiene mayor porcentaje molar de agente entrecruzante la red polimérica disminuirá considerablemente su grado de hinchamiento [Lowman, *et al.*, 1999].

Cabe señalar que Ging y colaboradores en el 2001 sintetizaron hidrogeles de HEMA utilizando trimetilolpropano trimetacrilato (TMPTMA) y EGDMA cada una

con diferentes porcentajes molares para la liberación de pilocarpina y encontraron que los polímeros que contenían menor porcentaje de entrecruzamiento de TMPTMA eran los que hinchaban menos pero al mismo tiempo eran los que retenían menor cantidad de nitrato de pilocarpina. También en el año 2000 Ferreira y colaboradores obtuvieron los mismos resultados utilizando el TPGDA como entrecruzante; encontraron que al usar proporciones bajas de agente entrecruzante el grado de hinchamiento era menor.

Como se mencionó anteriormente los hidrogeles son capaces de absorber grandes cantidades de agua o algún fluido biológico, pero esta capacidad depende de distintas características del polímero como: la propiedad ácida o básica del monómero, la composición del polímero con respecto al tipo de agente de entrecruzamiento empleado para la polimerización y la cantidad molar de dicho componente, si el hidrogel es obtenido por un solo monómero o por la combinación de dos o más monómeros, el pH del medio en el que se está llevando a cabo el hinchamiento [Chien y Metters, 2006; Hoffman, 2002].

Estas características son específicas para los hidrogeles pH-sensibles. En esta investigación se utilizó el monómero de HEMA; porque previamente ha sido demostrado que el tipo de agente entrecruzante utilizado para la síntesis del hidrogel modifica las propiedades de este último [Gehrk y Lee, 1990].

El grado de entrecruzamiento es el responsable de que existan diferencias físicas en los hidrogeles de HEMA entrecruzados con MBA. La MBA juega un papel importante en los resultados obtenidos debido a que es la responsable de que los hidrogeles más entrecruzados hincharán más que los hidrogeles que contenían la mitad de concentración molar del agente entrecruzante.

Este fenómeno fue observado por Xue y sus colaboradores en el 2007, cuando trabajaron con hidrogeles de HEMA usando MBA como agente entrecruzante y con un co-monómero zwitteriónico; ellos encontraron que la densidades de los hidrogeles eran mayores para los que contenían una concentración mayor de agente entrecruzante, mientras que cuando se

adicionaron en agua el porcentaje de hinchamiento fue menor para los hidrogeles con menor proporción de MBA, semejante a lo ocurrido en esta investigación.

El trabajo de Pavlyuchenko e Ivanchev del 2009 permite justificar los resultados encontrados. Ellos afirman que si se mezcla un monómero altamente hidrofílico con un agente entrecruzante con las mismas características de hidrofilia va a ocurrir una sinergia en el equilibrio de hinchamiento. En este caso, el hidrogel de HEMA es altamente hidrofílico y la MBA también.

Xue y sus colaboradores en el 2007 atribuyeron este fenómeno a las sales usadas como co-monómero con el HEMA. Sin embargo, con los resultados obtenidos en esta investigación podemos decir que como la MBA es un compuesto altamente hidrofílico al unirse con el HEMA se produjo una sinergia en la hidrofilia lo que provocó que los hidrogeles con mayor proporción de entrecruzamiento aumentaran el porcentaje de hinchamiento más que los hidrogeles con menor grado de entrecruzamiento.

Como ya fue mencionando, el grado de entrecruzamiento que tenga un hidrogel será determinante para las propiedades físicas de los hidrogeles como son el grosor de los discos del hidrogel, su apariencia si es translúcida u opaca, su densidad, su estructura a nivel microscópico, su capacidad de hinchamiento, su capacidad para retener moléculas (como fármacos) entre sus redes para posteriormente liberarlos en un sitio blanco y el mecanismo de transporte que tendrán. En el siguiente apartado se muestran algunas de estas propiedades de los hidrogeles y las diferencias que existen entre los hidrogeles de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento y con 6 %M de entrecruzamiento.

2. Características de las muestras de hidrogel de HEMA sintetizadas.

Como se señaló en el apartado anterior el tipo de agente entrecruzante empleado para la síntesis de los hidrogeles utilizados en esta investigación provocó que los hidrogeles con menor densidad de entrecruzamiento tengan un porcentaje de hinchamiento más bajo que los hidrogeles con mayor densidad de

entrecruzamiento. Los hidrogeles con 6 %M de entrecruzamiento son más densos, translúcidos, más gruesos que los hidrogeles de HEMA con 3 %M de entrecruzante y con pequeñas burbujas en el interior del hidrogel, como se aprecia en la siguiente figura.



Figura 15. Lado izquierdo fotografía del hidrogel de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento y lado derecho fotografía del hidrogel de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento

El equilibrio máximo de hinchamiento de un hidrogel puede determinar que muestra es la más entrecruzada, generalmente esta prueba se realiza con solventes orgánicos debido a que los monómeros que se emplean para la síntesis de los hidrogeles suelen ser más afines a este tipo de solventes como el metanol. Esto quiere decir que el hidrogel cuando es hinchado en compuestos orgánicos tendrá un máximo porcentaje de hinchamiento superior al que tiene en soluciones acuosas.

Por esta razón se realizó la prueba de hinchamiento en metanol puro que permitió determinar el porcentaje máximo de hinchamiento de los hidrogeles de HEMA con 3 y 6 %M de agente entrecruzante en un periodo de 72 horas.

En la tabla 8 se muestran los resultados obtenidos de esta prueba, en ella se ve que los hidrogeles de HEMA con 3 %M de entrecruzante aumentó casi tres veces su peso obteniéndose un porcentaje del 274 % de hinchamiento; mientras que para los hidrogeles de HEMA más entrecruzado con una concentración de 6 %M de agente entrecruzante solo aumentó el doble de su peso con un 190 % de hinchamiento.

Tabla 8. Porcentajes máximos de hinchamiento de hidrogeles de HEMA con 3 y 6 %M de entrecruzamiento en metanol.

Hidrogel	Peso seco (mg)	Peso Hinchado (mg)	% Hinchado
HEMA 3%M	39	146	274
HEMA 6%M	55	160	190

Estos resultados indican que el hidrogel de HEMA con 6%M de entrecruzamiento al ser la muestra con más densidad de entrecruzamiento, tiene una mayor cantidad de monómero ligada y da más fuerza en las redes lo que impide que el hidrogel se expanda y aumente el porcentaje de hinchamiento como ocurrió con el hidrogel de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento que al tener menos ligaduras en la red, al estar en contacto con el metanol puro tuvo la tendencia de hinchar mucho más.

Si los hidrogeles sintetizados quieren ser empleados como sistemas de liberación controlada de fármacos, ya sea como injertos oculares o como lentes de contacto; se tienen que evaluar algunas propiedades de los hidrogeles como son: el grado de entrecruzamiento, el porcentaje de hinchamiento, la transparencia, el desgaste de la superficie, la captación de principios activos y la difusión de éstos en las redes poliméricas.

El porcentaje máximo de hinchamiento y el grado de entrecruzamiento de los hidrogeles de HEMA ya se discutieron anteriormente, otra propiedad importante de los hidrogeles es la transparencia debido a que se pretenden que las redes poliméricas desarrolladas en esta investigación sean usadas como dispositivos de entrega oftálmica; de esta forma si la transparencia de los polímeros sintetizados se ve afectada limitarían las formas en las que se pueden emplear estos hidrogeles para uso oftálmico.

La transparencia de los hidrogeles sintetizados se vió afectada para ambos lotes, en los hidrogeles de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento en estado seco eran opacos y al tener contacto con el solución amortiguadora no se distingue

alguna diferencia en su transparencia ya que ésta permanecía muy similar como se muestra en la figura 16.

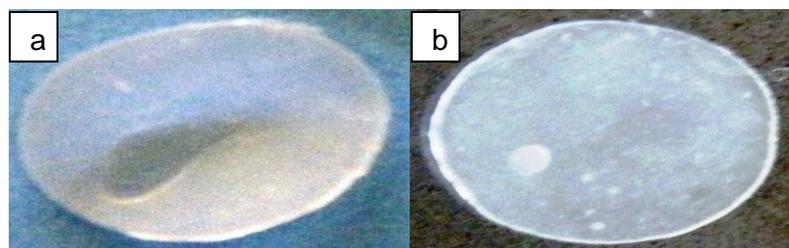


Figura 16. a) Hidrogel de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento seco y b) Hidrogel de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento hinchado.

En los hidrogeles de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento se observó que en estado seco eran translúcidos y después de 48 horas de estar en contacto con la solución reguladora de fosfatos disminuyó su transparencia poniéndose de coloración blanca como se muestra a continuación en la figura 17.

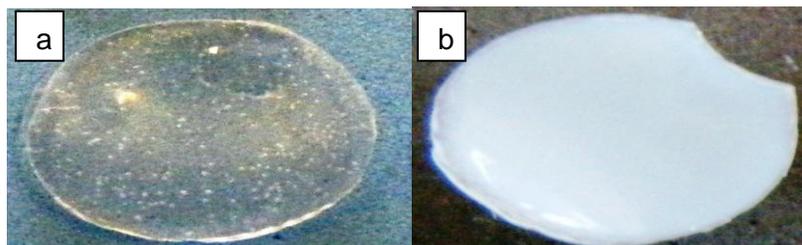


Figura 17. a) Hidrogel de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento seco y b) Hidrogel de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento hinchado.

La cantidad de agua que se queda en las redes poliméricas de HEMA es un parámetro importante que se tiene que considerar para entender por que se ve afectada la transparencia en los hidrogeles desarrollados, debido a que la cantidad de agua que contengan los polímeros determinará la cantidad total de agua crítica que se puede absorber para alcanzar el equilibrio del grado de hinchamiento [Ferreira, *et al*, 2000].

Lo anterior quedó comprobado por Gulsen y Chauhan en el 2006 cuando estudiaron el efecto que tenía el contenido de agua en la transparencia de hidrogeles sintetizados de HEMA. Ellos estudiaron cómo se ve afectada la

transparencia en los hidrogeles considerando que no había estudio alguno que analizara este fenómeno y encontraron que cuando el hidrogel en estado seco es opaco indica que contiene más del 45 % de agua en las redes, que los poros son grandes y que al entrar en contacto con el agua los hidrogeles no cambian mucho su apariencia y además no permiten que el hidrogel capte demasiada agua para alcanzar el equilibrio de hinchamiento.

Este fenómeno se observó en los hidrogeles de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento, que al ser opacos indicaban que contenía una cantidad considerable de agua en estado seco y esto produjo que las cadenas de las redes se contrajeran y no permitieran que hubiera una captación de agua mayor y que se cerraran los poros sin permitir algún cambio en la transparencia de los polímeros (figura 16).

Pero si el hidrogel está translúcido en estado seco no significa que no contenga la misma o similar cantidad de agua, la prueba de ello es lo observado con el hidrogel de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento; el gel en estado seco era translúcido y después de un cierto tiempo se volvió opaco como se mostró en la figura 17. Podemos considerar lo que ocurrió es que al introducir el disco en agua los poros del polímero eran pequeños pero al momento que comienza a embeber el agua por los poros de la red, comienzan a hacerse más grandes los poros y empieza a haber una difracción de luz, lo que provoca la pérdida de transparencia, esto le ocurrió a los hidrogeles de Gulsen y Chauhan. Con este fenómeno suponemos que la cantidad de agua en los geles era similar y que ambos contenían más del 45 % de agua en estado seco.

Otra propiedad de los hidrogeles que se mencionó era importante para que sean considerados como hidrogeles inteligentes es la difusión que exista en ellos. Es la propiedad más importante para que se pueda considerar que el polímero se puede emplear como un sistema de liberación controlada; en el siguiente apartado discutiremos si los hidrogeles sintetizados en esta investigación poseen una difusión que les permita cargar y liberar dos diferentes fármacos usados por

separado para tratamientos oftálmicos como son el clorhidrato de pilocarpina (CP) y el ketorolaco trometamina (KT).

En la tabla 9 se muestran algunas de las propiedades de los principios activos antes mencionados que fueron utilizados en la experimentación, entre las propiedades están la longitud de onda de máxima absorción determinada por un espectro de absorción en el rango UV, la solubilidad en agua reportada en la literatura, comprobada en el laboratorio, la constante de disociación [pKa] reportada, su coeficiente de partición [log P] y su peso molecular [PM] reportado para ambos fármacos como se indica en la siguiente tabla.

Tabla 9. Propiedades fisicoquímicas de los fármacos usados en la experimentación.

Fármaco	Longitud de onda de máxima absorción. [nm]	Constante de disociación [pKa]	Coefficiente de partición [log P]	Solubilidad. [mg/ml]	Peso molecular [PM]
Clorhidrato de pilocarpina	214	7.1*	---	23*	243.6*
Ketorolaco trometamina	324	3.49**	2.32**	18**	346.4**

**Reportados por Munish y colaboradores en 2008. *Reportados por Plazonnet en 1992.

3. Perfiles de liberación.

Como se mencionó anteriormente aproximadamente, el 90 % de todos los fármacos que son liberados y/o entregados en el ojo son en forma de gotas oftálmicas, las cuales tienen un gran inconveniente para su uso: solo un 4 % del fármaco administrado produce el efecto farmacológico y todo el 96 % restante del principio activo aplicado es eliminado a través de la conjuntiva y el drenaje de la cavidad nasal [Kapoor, *et al.*, 2009]. Por esta razón, existe la necesidad del desarrollo de nuevos materiales que puedan ser capaces de liberar el principio activo en el lugar, el tiempo y la dosis necesaria para lograr el efecto deseado.

En numerosas investigaciones con hidrogeles de HEMA han logrado la captación y liberación de diferentes fármacos en los hidrogeles de este monómero los cuales se resumieron en la tabla 2. Cabe señalar que en gran parte de estas investigaciones se han hecho simulaciones *in vitro* de diferentes sitios de acción; en esta investigación también se realizaron perfiles de liberación *in vitro* para dos fármacos modelo ampliamente utilizados para el tratamiento de padecimientos oftálmicos, como son el CP y el KT a diferentes pH's de trabajo, en los dos lotes de hidrogeles de HEMA desarrollados con 3 y 6 %M de entrecruzamiento.

Existen dos métodos comúnmente usados para cargar el hidrogel con el fármaco deseado; el primero es cuando se lleva a cabo la síntesis del polímero entre la polimerización y el segundo cuando se introduce el hidrogel en soluciones acuosas que contienen el principio activo para que sea captado al momento que el hidrogel seco comienza a hidratarse (hincharse) [Teijón, *et al.*, 1997].

En la parte experimental se indicó que la carga de los hidrogeles con los fármacos se llevó a cabo introduciendo discos de polímero en soluciones acuosas de concentración conocida de principios activos por un periodo de 48 horas, para que el hidrogel captara el fármaco y después se dejaron secar, para posteriormente obtener perfiles de liberación de CP y KT a pH's=7.4, 6.8 y 4.5. Los resultados obtenidos se ilustran en los gráficos del 9 al 18. También se incluyen los gráficos en porcentaje liberado para cada pH de trabajo.

3.1. Perfil de liberación a pH=7.4 de clorhidrato de pilocarpina (CP).

El CP es ampliamente utilizado para el tratamiento del glaucoma su presentación más común es en gotas oftálmicas, las cuales ya se mencionó que son poco eficaces para la entrega de fármaco en el sitio de acción deseado, es altamente soluble, con un coeficiente de partición que favorece que se fácilmente absorbido en la zona transcorneal y una constante de disociación ácida que no es ciertamente conocida debido a que diferentes investigaciones lo han calculado experimentalmente pero no concuerdan unas con otras [Botet, *et al.*, 2009; Plazonnet, 1992; Nanjawade, Manvi y Manjappa, 2007].

La captación de pilocarpina no se pudo comprobar tomando en cuenta las absorbancias antes y después de la carga de los hidrogeles en las soluciones ya que no hubo una gran variación en dichas absorbancias; se esperaba que al introducir los hidrogeles, estos iban a absorber el fármaco disuelto y que después de la carga de los polímeros la absorbancia disminuiría, lo cual no ocurrió así, pero la captación del principio activo en los hidrogeles se comprobó al momento de realizar los perfiles de liberación a los diferentes pH's=7.4, 6.8 y 4.5, debido a que en cada uno de los perfiles obtenidos si se logró cuantificar una cierta cantidad de CP liberada.

De los discos cargados con CP en una solución acuosa de 300 mg de CP en 10 ml de agua, se tomaron dos, uno con 3 %M de entrecruzamiento y el otro de 6 %M de entrecruzamiento para realizar un perfil de liberación en una solución reguladora de fosfatos a pH=7.4, de los que se obtuvo el gráfico 9 en el que se observan las dos diferentes cinéticas de liberación de CP con diferente comportamiento de mg de CP liberados con respecto al tiempo.

Para el hidrogel de HEMA entrecruzado al 3 %M se observa que la liberación máxima al pH=7.4 es de 1 mg de CP liberado a las primeras dos horas de la cinética; mientras que para el hidrogel de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento la liberación máxima de CP fue de 1.9 mg también en las primeras dos horas de la cinética de liberación (gráfico 9).

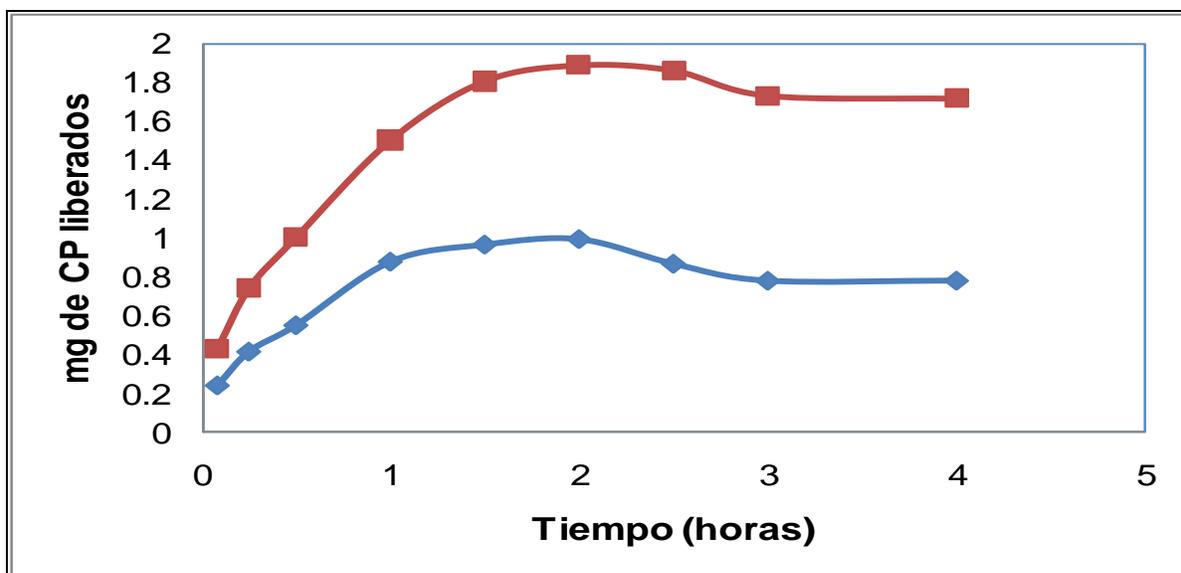


Gráfico 9. Cinética de liberación de CP a pH=7.4 en hidrogel de HEMA con 3 y 6 %M de entrecruzamiento [3 %M entrecruzado (♦) y de HEMA 6 %M entrecruzado (■)].

El gráfico 9(a) ilustra el perfil de liberación de CP en porcentaje liberado en hidrogeles de HEMA con 3 y 6 %M de entrecruzamiento a pH=7.4 en el que se observa un comportamiento similar en el porcentaje liberado de CP en ambos casos se ve que el porcentaje inicial es de 20 % y el porcentaje máximo liberado se alcanzó en las dos primeras horas del perfil de liberación.

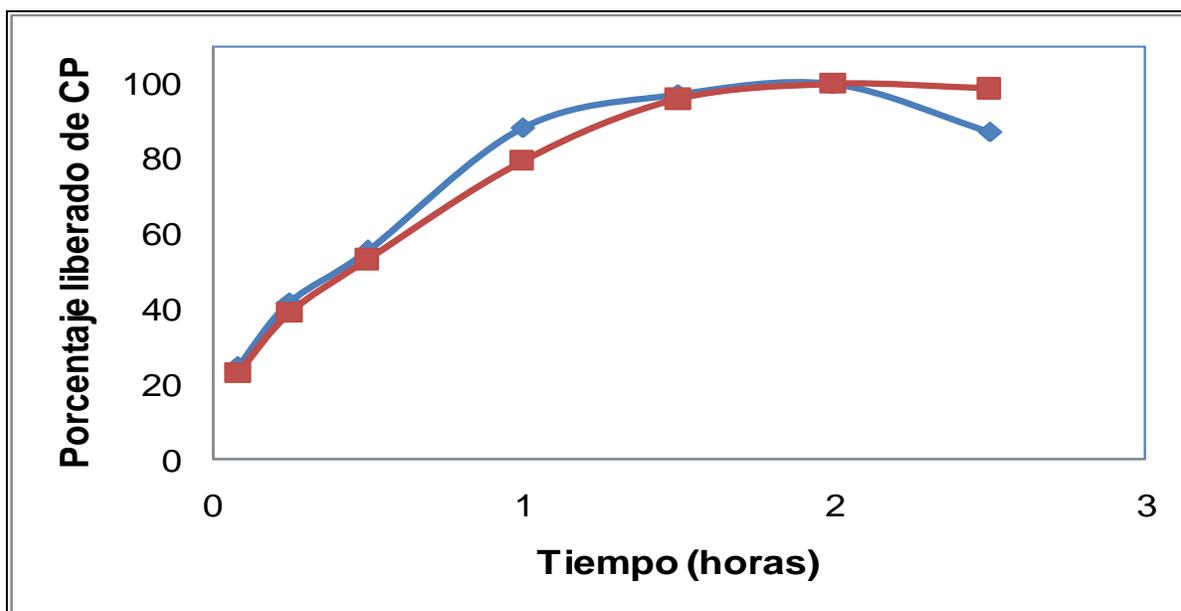


Gráfico 9(a). Cinética de liberación de CP a pH=7.4 en hidrogel de HEMA, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio. HEMA al 3 %M entrecruzado (♦) y HEMA 6 %M entrecruzado (■).

3.2. Perfil de liberación a pH=7.4 de ketorolaco trometamina (KT).

El KT es un derivado del aril ácido acético utilizado para el tratamiento de conjuntivitis alérgica, la inflamación después de la operación de cataratas y en general para algún dolor ocular en presentación de 0.4 y 0.5 % según la Food and Drug Administration (FDA) y se tiene que administrar 4 veces diariamente. Es administrado por vía oral, tópica, oftálmica, intravenosa e intramuscular; alcanza su nivel de máxima liberación en la primera hora después de la administración [Yee, 1998].

El KT en algunos estudios en animales no pudo ser detectado después de la administración tópica debido a la eliminación que se da en el momento de administrarla demostrando que las gotas oftálmicas son poco eficientes; debido a esto han surgido distintos métodos de administrar el KT como inyecciones directas en una parte del ojo o la colocación de dispositivos en el segmento posterior, observando que cuando se administran 3 mg de KT se logra una inhibición de prostaglandinas y se llega a una reducción del dolor [Wittpenn, *et al.*, 2008].

Existen muchos estudios que han utilizado el KT y han demostrado su comportamiento en el tratamiento del dolor ocular el cual es efectivo pero requiere de múltiples administraciones o de administraciones especializadas. [Kim, Flach, y Jampol, 2010].

En 1998, Yee analizó el efecto del KT en solución de 0.5 % en un grupo de pacientes después de una cirugía por 7 días y encontró que solo el 85 % de los pacientes completaron el tratamiento mientras que el resto lo abandonó porque sintieron tediosa la administración de las gotas oftálmicas cada cierto tiempo y no sentían una disminución en el dolor por lo que prefirieron cambiar de fármaco.

Mientras tanto Wittpenn y colaboradores en el 2008 analizaron en un grupo de 567 personas el efecto que tenía usar de manera extendida el KT en solución de 0.4 % para prevenir una posible operación después de una cirugía de cataratas y encontraron que este fármaco era una buena opción para prevenir el riesgo de

otra posible operación en comparación con otro fármaco esteroideo cuando se aplica correctamente.

Por estas razones se pretende al desarrollar los hidrogeles de HEMA que se puedan aplicar como un dispositivo de entrega controlado de este fármaco para aplicación oftálmica y para ello se procedió a evaluar las cinéticas de liberación de KT a tres diferentes pH's en los dos lotes de hidrogel sintetizados con 3 y 6 %M de entrecruzamiento.

De igual manera que para el CP la captación de KT no se pudo comprobar considerando las absorbancias antes y después de la carga de los hidrogeles en las soluciones ya que no hubo una gran variación en dichas absorbancias; y la captación del principio activo en los hidrogeles se comprobó al momento de realizar los perfiles de liberación a los diferentes pH's=7.4, 6.8 y 4.5, debido a que en cada uno de los perfiles obtenidos; sí se logró cuantificar una cierta cantidad de KT liberado como se muestran en los gráficos siguientes.

El perfil de liberación de KT a pH=7.4 se puede observar en el gráfico 10 obtenido de dos discos cargados de fármaco en una solución acuosa de 150 mg en 10 ml de agua, un hidrogel de HEMA con 3 %M de agente entrecruzante y el otro de HEMA al 6 %M entrecruzado.

El gráfico 10 muestra las dos cinéticas de liberación de KT en hidrogeles de HEMA con 3 y 6 %M de entrecruzamiento observándose que, para el hidrogel de HEMA 3 %M entrecruzado la cantidad máxima liberada de KT es de 1.2 mg y esto ocurre en las primeras dos horas; mientras que para la liberación de KT en el hidrogel de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento la máxima cantidad liberada fue de 1.4 mg pero en un intervalo de tiempo más largo de 5 horas.

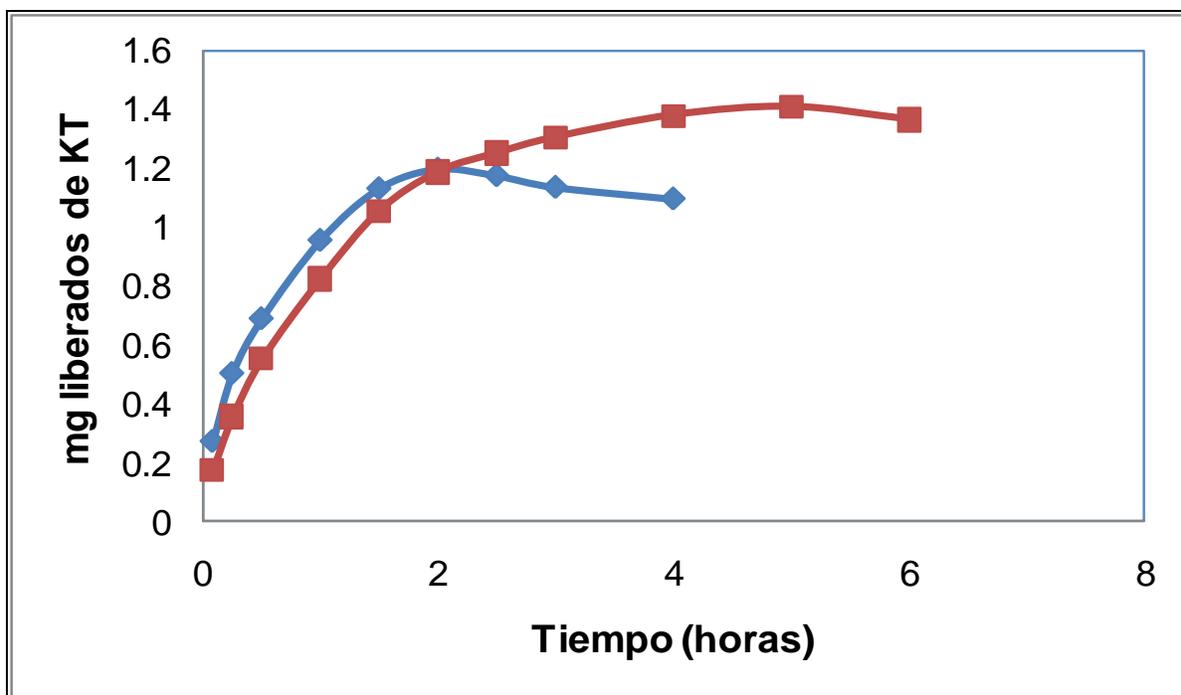


Gráfico 10. Cinética de liberación de KT a pH=7.4 en HEMA con 3 y 6 %M de entrecruzamiento [3 %M entrecruzado (♦) y de HEMA 6 %M entrecruzado (■)].

En el gráfico 10(a) se ilustran los perfiles de liberación de KT a pH=7.4 obtenidos en porcentaje liberado de fármaco con respecto al tiempo, se puede observar que el comportamiento es diferente para los dos lotes, el HEMA con 6 %M de entrecruzamiento representado por la línea roja se ve que es más lenta la liberación y para el HEMA con menor entrecruzamiento, representado con la línea azul, la liberación es más rápida en las dos primeras horas; mientras que para el HEMA 6 %M entrecruzado el porcentaje máximo liberado se dió hasta las cinco horas de la cinética de liberación.

Este comportamiento se observó en el gráfico 10 con los mg de KT liberados, observando que en todos los tiempos antes de la máxima cantidad liberada todos los porcentajes de liberación de KT en los hidrogeles de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento están por debajo de los hidrogeles de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento, sin olvidar considerar que el hidrogel más entrecruzado liberó mayor cantidad de fármaco ilustrado en el gráfico 10(a).

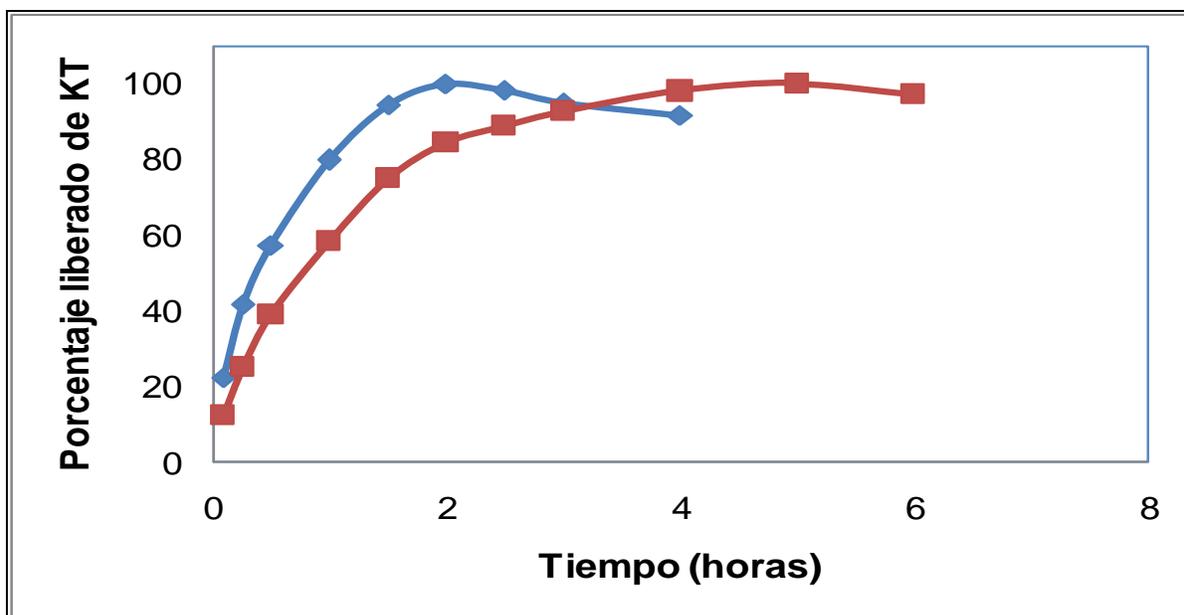


Gráfico 10(a). Cinética de liberación de KT a pH=7.4 en hidrogel de HEMA, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio. HEMA al 3 %M entrecruzado (♦) y HEMA 6 %M entrecruzado (■).

3.3. Perfil de liberación a pH=6.8 de clorhidrato de pilocarpina (CP).

Las cinéticas de liberación de CP a pH=6.8 se pueden observar en el gráfico 11, las cuales se obtuvieron de dos discos de HEMA previamente cargados con el principio activo en una solución acuosa de misma concentración usada para el perfil de liberación a pH=7.4, un disco de HEMA al 3 %M entrecruzado que corresponde a la línea con el símbolo (♦) y un disco del HEMA 6 %M entrecruzado que corresponde a la línea con el símbolo (■).

En el siguiente gráfico se observa que la cantidad máxima liberada de CP es de 2 mg con el hidrogel HEMA con 6 %M de entrecruzamiento y que para el hidrogel de HEMA al 3 %M entrecruzado solamente es de 1.1 mg de CP máximo liberado, y que el tiempo en el que se da la máxima cantidad liberada de fármaco en la cinética de liberación es por media hora más larga para el hidrogel más entrecruzado alcanzado en las primeras 2 horas; mientras que, para el HEMA menos entrecruzado la máxima cantidad liberada se dió en la primera hora y media de la cinética de liberación.

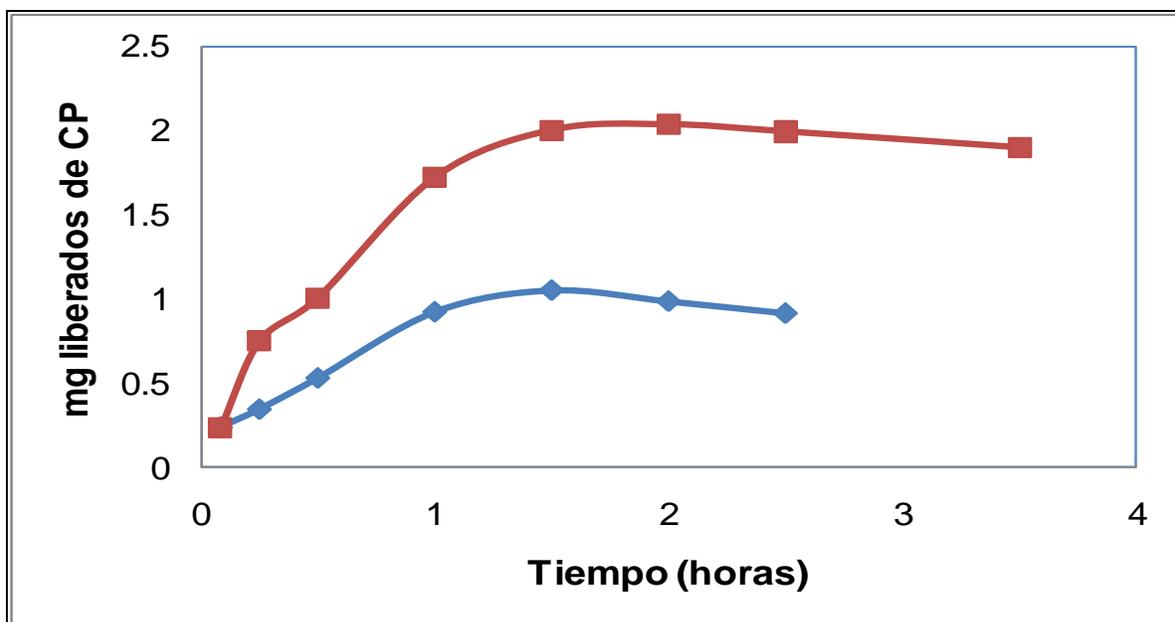


Gráfico 11. Cinética de liberación de CP a pH=6.8 en hidrogeles de HEMA con 3 y 6 %M de entrecruzamiento [3 %M entrecruzado (♦) y de HEMA 6 %M entrecruzado (■)].

En el gráfico 11(a) se observa el porcentaje de liberación de CP a pH=6.8 con respecto al tiempo, se puede ver que el comportamiento del HEMA con 3 y 6 %M de entrecruzamiento es similar a pesar de que la cantidad máxima liberada de CP fue el doble para el HEMA con mayor grado de entrecruzamiento, como se aprecia en el gráfico anterior.

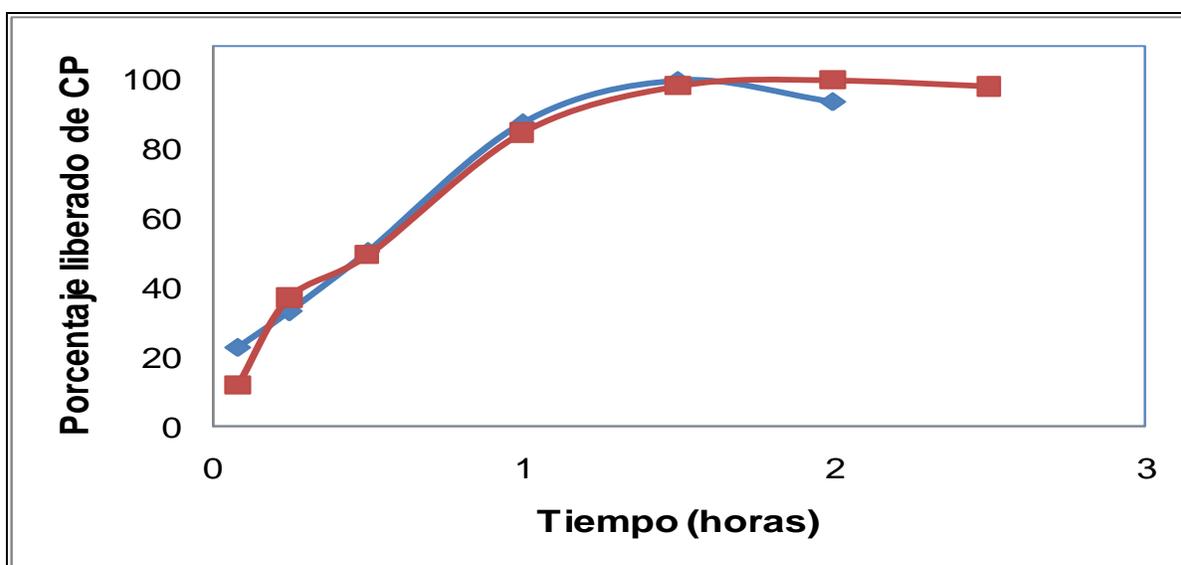


Gráfico 11(a). Cinética de liberación de CP a pH=6.8 en hidrogeles de HEMA, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio. HEMA al 3 %M entrecruzado (♦) y HEMA 6 %M entrecruzado (■).

3.4. Perfil de liberación a pH=6.8 de ketorolaco trometamina (KT).

Las cinéticas de liberación de KT en solución reguladora de fosfatos a pH=6.8 se ilustran en el gráfico 12, fueron obtenidas de un disco de HEMA al 3 %M de entrecruzamiento cargado de principio activo en una solución acuosa de concentración de 150 mg de KT en 10 ml de agua y un disco de HEMA 6 %M de entrecruzamiento cargado en la misma solución acuosa usada para el hidrogel menos entrecruzado.

En el gráfico 12 se observan el perfil de liberación de KT a pH=6.8 en hidrogel de HEMA entrecruzado al 3 %M (♦) y el perfil de liberación de KT de hidrogel de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento (■). Se observa que los perfiles de liberación de KT obtenidos son parecidos; liberando 1.6 mg de KT para el HEMA al 3 %M entrecruzado en las primeras cinco horas y 1.65 mg como máxima cantidad liberada de KT en HEMA con 6 %M de entrecruzamiento de igual manera en las primeras cinco horas de la cinética de liberación; sin embargo, la cinética es más lenta para HEMA con 6 %M de entrecruzamiento como se ve en el gráfico.

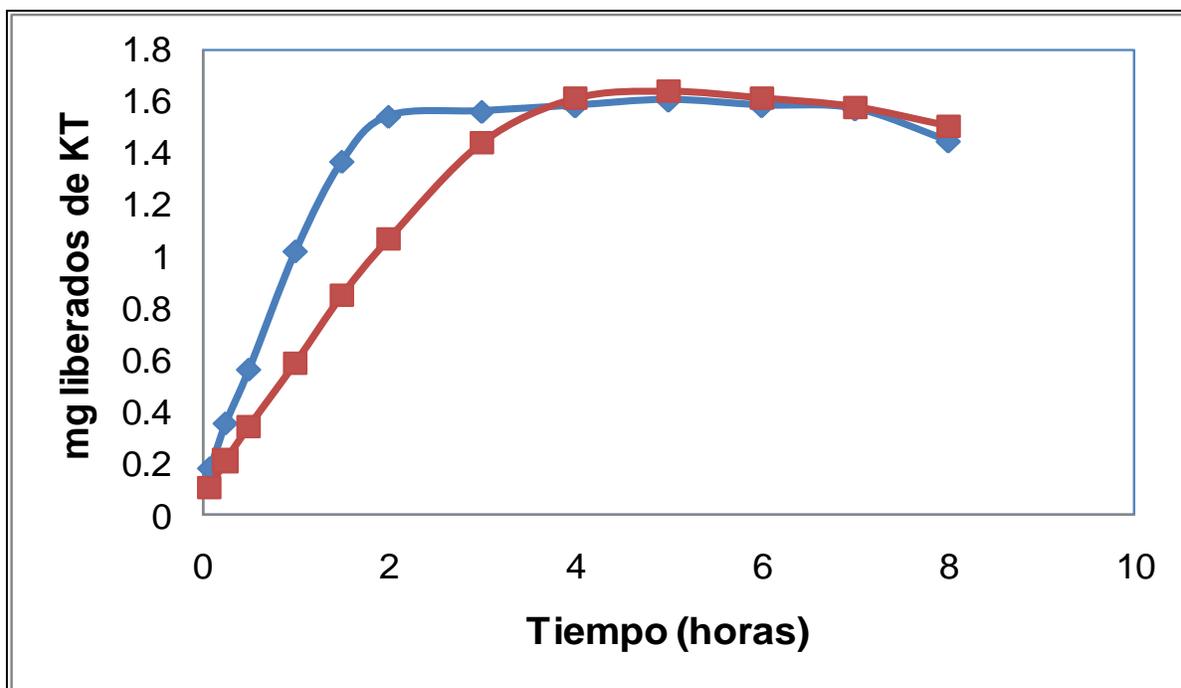


Gráfico 12. Cinética de liberación de KT a pH=6.8 en hidrogel HEMA con 3 y 6 %M de entrecruzamiento [3 %M entrecruzado (♦) y de HEMA 6 %M entrecruzado (■)].

El gráfico 12(a) ilustra los perfiles de liberación en porcentaje de KT a pH=6.8, considerando como 100 % la máxima cantidad liberada de fármaco.

En este gráfico se observa que en la línea roja correspondiente al HEMA con 6%M de entrecruzamiento los valores porcentuales de liberación son menores en toda la cinética de liberación, a pesar de que la cantidad total liberada de KT fue muy similar como se observó en el gráfico anterior; y que la línea azul correspondiente al hidrogel con menor grado de entrecruzamiento, los valores porcentuales son mayores y se aprecia que el perfil de liberación con el hidrogel de HEMA entrecruzado al 3 %M fue más corto a las dos horas de cinética, mientras que para el HEMA con 6 %M de entrecruzamiento la cantidad máxima liberada se observó hasta las cinco horas como se muestra a continuación.

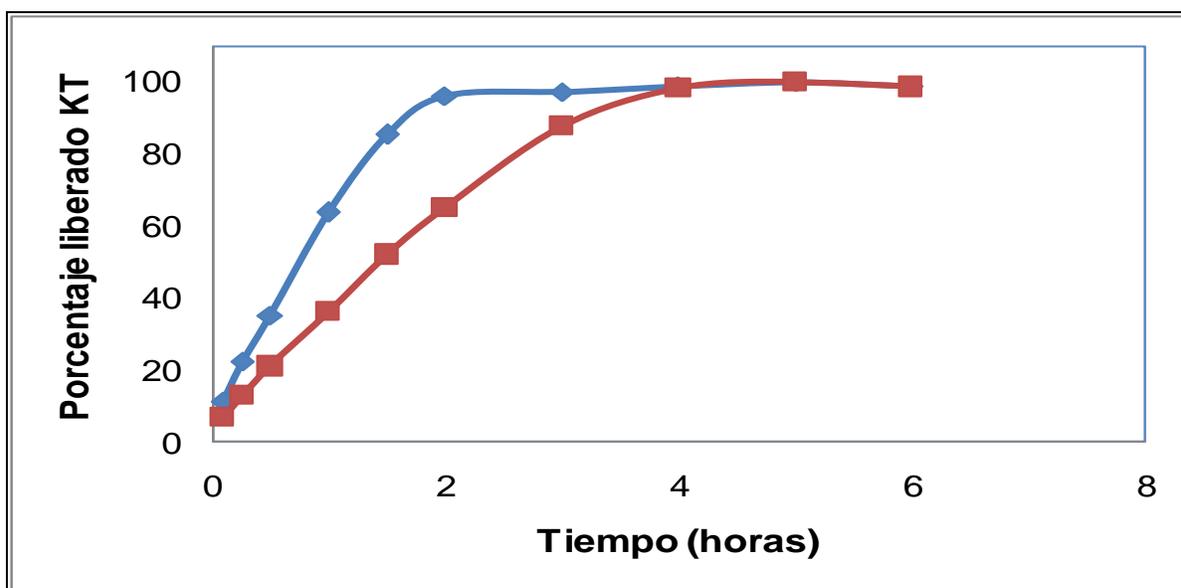


Gráfico 12(a). Cinética de liberación de KT a pH=6.8 en hidrogel de HEMA, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio. HEMA al 3 %M entrecruzado (♦) y HEMA 6 %M entrecruzado (■).

3.5. Perfil de liberación a pH=4.5 de clorhidrato de pilocarpina (CP).

Los perfiles de liberación de CP en solución reguladora de fosfatos a pH=4.5 se pueden observar en el gráfico 13, mismos que fueron obtenidos de un disco de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento y un disco de HEMA entrecruzado al 6 %M cargados previamente con principio activo junto con los utilizados para los anteriores pH's.

En el siguiente gráfico obtenido de las cinéticas de liberación a pH=4.5 se observa que la cantidad máxima liberada de CP en hidrogel de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento fue de 0.9 mg en la primera hora y media; mientras que, para el hidrogel de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento la cantidad máxima liberada de CP es de 1.4 mg en las dos primeras horas. Se observa el mismo comportamiento con respecto a los perfiles de liberación de CP en los pH=7.4 y 6.8 que en HEMA con mayor porcentaje de entrecruzamiento es el que libera más fármaco en el mismo periodo de tiempo con respecto al hidrogel de HEMA con menor entrecruzamiento.

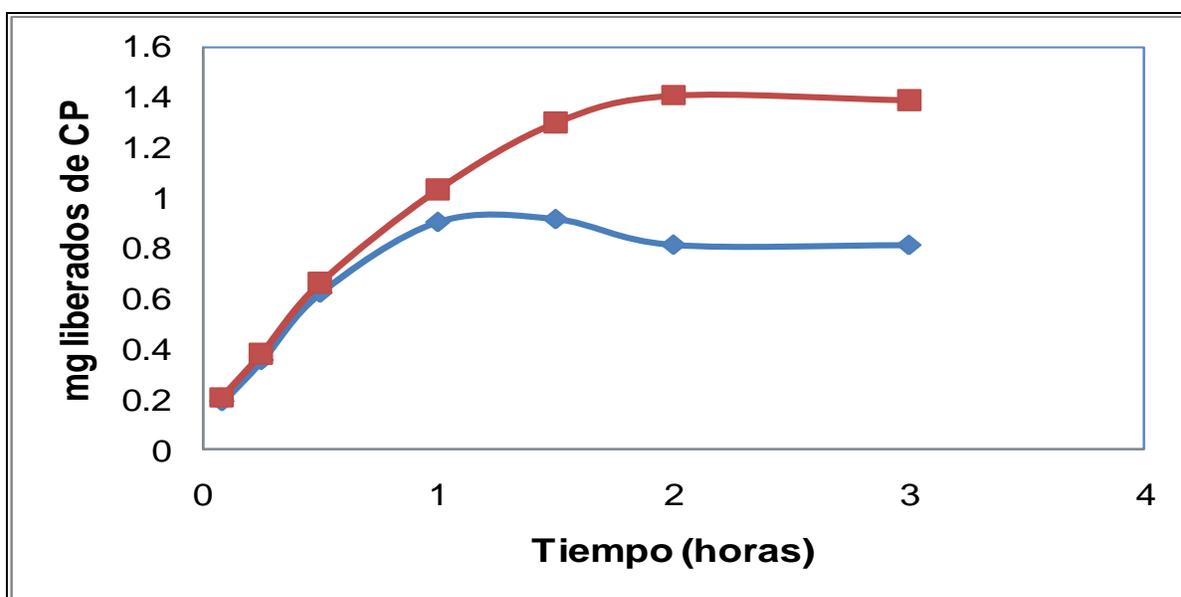


Gráfico 13. Cinética de liberación de CP a pH=4.5 en hidrogeles de HEMA con 3 y 6 %M de entrecruzamiento [3 %M entrecruzado (♦) y de HEMA 6 %M entrecruzado (■)].

En el gráfico 13(a) se observan los perfiles de liberación de CP a pH=4.5 en porcentaje liberado de principio activo con respecto al tiempo en HEMA con 3 %M de entrecruzamiento y con 6 %M de entrecruzamiento, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada.

En el siguiente gráfico se observa que el porcentaje de máxima liberación en el hidrogel más entrecruzado representado por la línea roja se dió a las dos horas de la cinética de liberación y fue más lenta que con el HEMA con menor grado de entrecruzamiento representada por la línea azul en la que se observa que en la primera hora se dió la máxima liberación de CP.

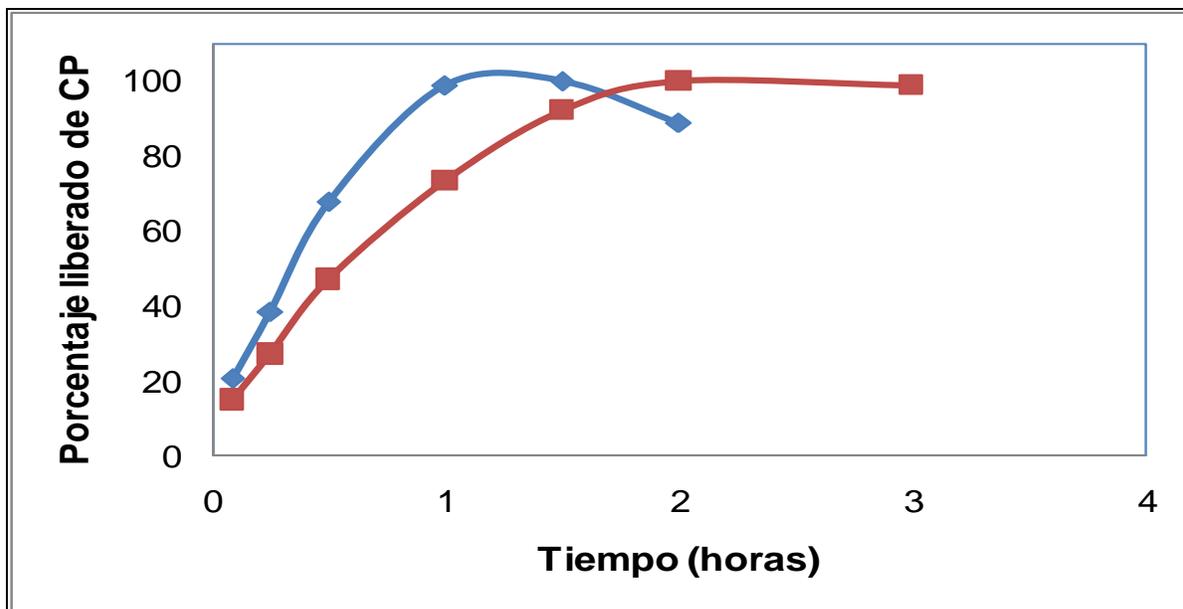


Gráfico 13(a). Cinética de liberación de CP a pH=4.5 en hidrogeles de HEMA, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio. HEMA al 3 %M entrecruzado (♦) y HEMA 6 %M entrecruzado (■).

3.6. Perfil de liberación a pH=4.5 de ketorolaco trometamina (KT).

La cinética de liberación de KT a pH=4.5 fue llevada a cabo en una solución reguladora de fosfatos a este pH, con discos de HEMA con 6 y 3 %M de entrecruzamiento cargados previamente junto con los usados para los anteriores pH's.

En el gráfico 14 se ilustran las cinéticas obtenidas de los perfiles de liberación de KT, se observa que la cantidad máxima liberada de KT para el HEMA con 3 %M de entrecruzamiento fue de 0.96 mg a las tres horas de la cinética y para el HEMA al 6 %M entrecruzado la cantidad máxima liberada de KT fue de 1.5 mg a las cinco horas de la cinética de liberación.

Se obtuvo un comportamiento similar al perfil de liberación obtenido a pH=7.4. Debido a que el hidrogel de HEMA con mayor entrecruzamiento liberó más lento y la cantidad máxima liberada de KT es mayor que con el hidrogel de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento.

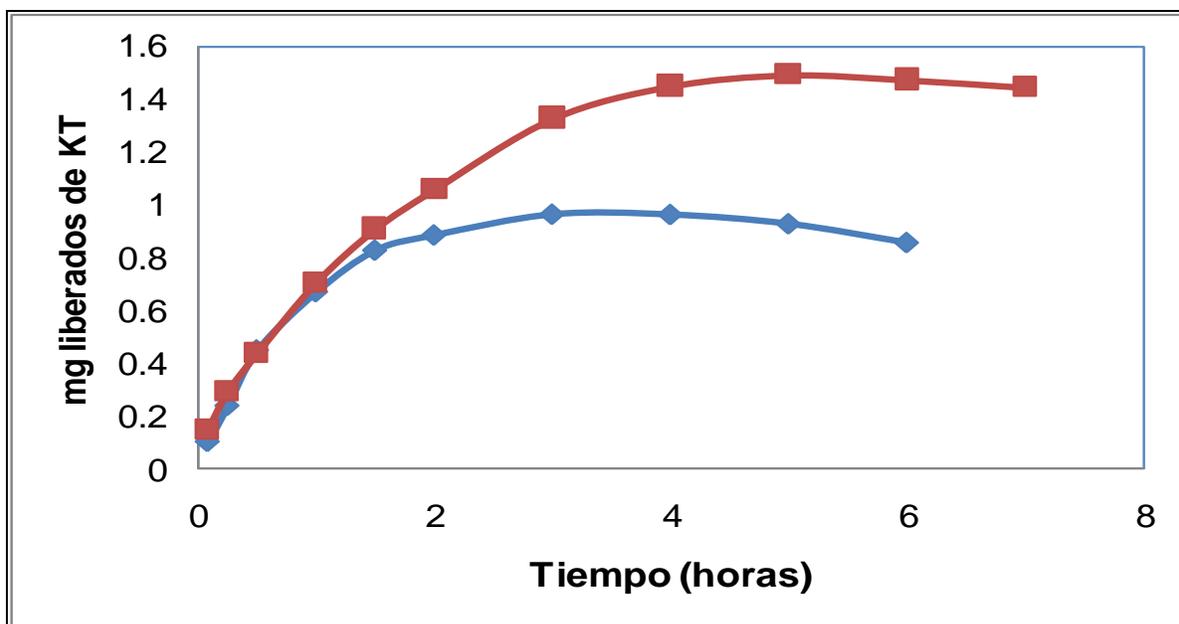


Gráfico 14. Cinética de liberación de KT a pH=4.5 en hidrogeles de HEMA al 3 %M entrecruzado (♦) y HEMA con 6 %M de entrecruzamiento (■).

El gráfico 14(a) ilustra la cinética de liberación de KT a pH=4.5 en porcentaje liberado con respecto al tiempo, en él se observa que la liberación fue más lenta para el hidrogel con mayor entrecruzamiento, y que la cantidad máxima liberada fue casi el doble que el hidrogel de HEMA 3 %M entrecruzado, como se muestra en el gráfico anterior.

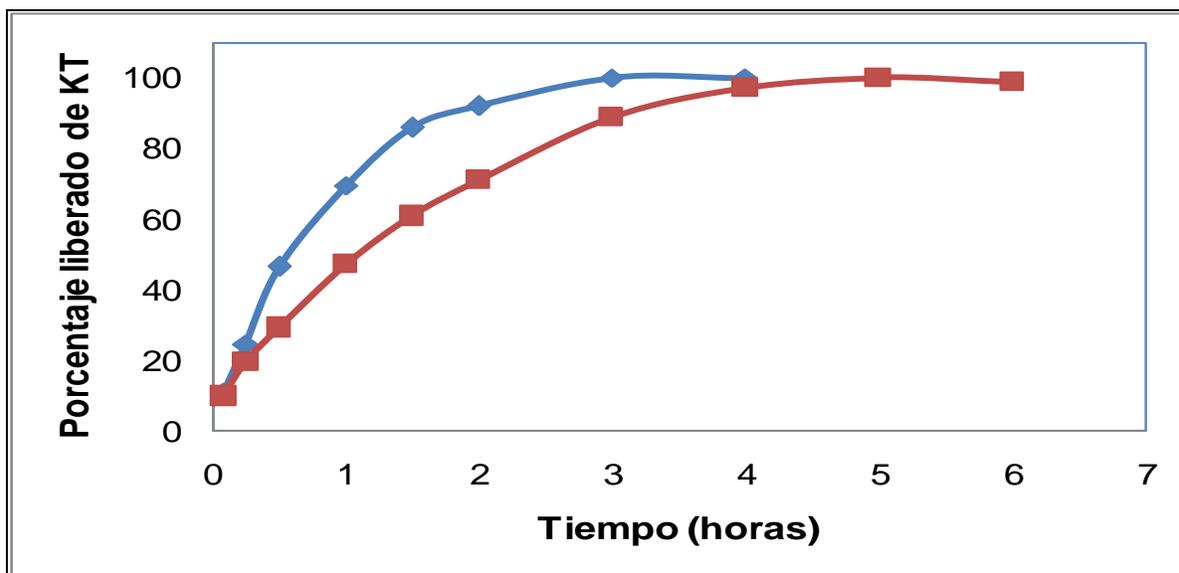


Gráfico 14(a). Cinética de liberación de KT a pH=4.5 en HEMA, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio. HEMA al 3 %M entrecruzado (♦) y HEMA 6 %M entrecruzado (■).

3.7. Resultados generales de los perfiles de liberación de clorhidrato de pilocarpina (CP) a los diferentes pH's de trabajo.

En el siguiente gráfico se observan los perfiles de liberación de CP en hidrogel de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento, en los que no se observan diferencias significativas en la cantidad máxima de fármaco liberado entre los pH's de trabajo.

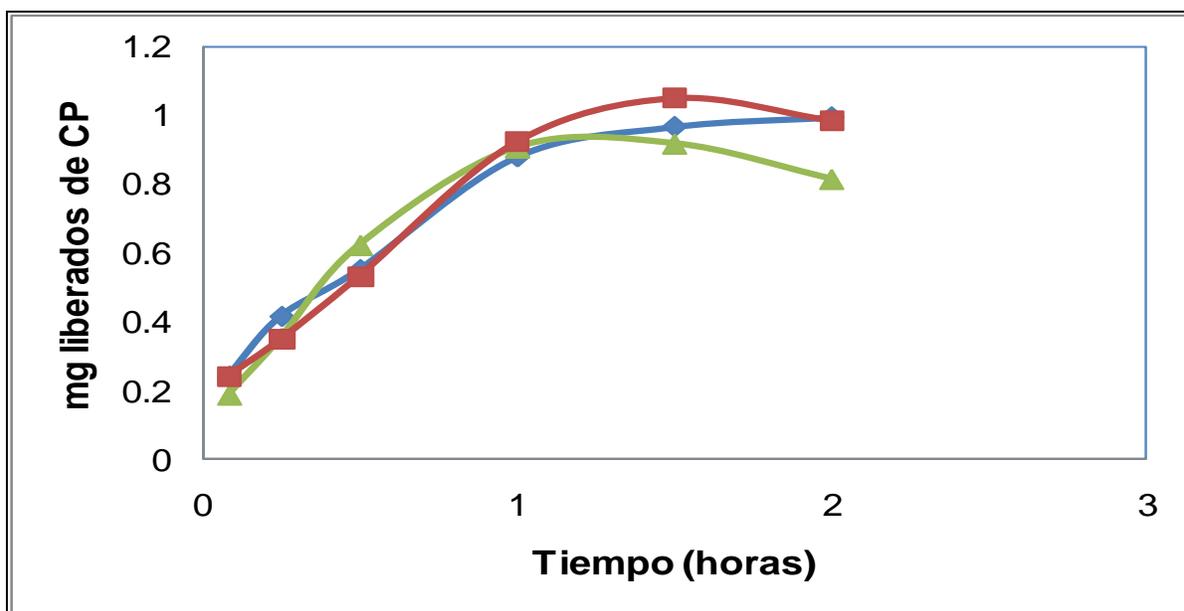


Gráfico 15. Cinética de liberación de CP en hidrogeles de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento en soluciones reguladoras de diferente pH [(♦) pH=7.4, (■) pH=6.8 y (▲) pH=4.5].

En el gráfico 15(a) se observan las líneas obtenidas de las cinéticas de liberación de CP a los diferentes pH's de trabajo para el HEMA con 3 %M de entrecruzamiento y se observa que a pesar que hay una pequeña variación en la cantidad de fármaco liberado el comportamiento de la cinética a los diferentes pH's de trabajo es similar como se pudo ver en el gráfico anterior y que a pH=4.5 la liberación ocurre más rápidamente en los hidrogeles de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento; mientras que para pH=7.4 a pesar que la cantidad máxima liberada de CP fue menor y se liberó media hora más tarde que a pH=6.8. Como se muestra a continuación, los puntos más altos se dan a las 1.5, 1.5 y 2 horas iniciales de las cinéticas para los pH's=4.5, 6.8 y 7.4, respectivamente.

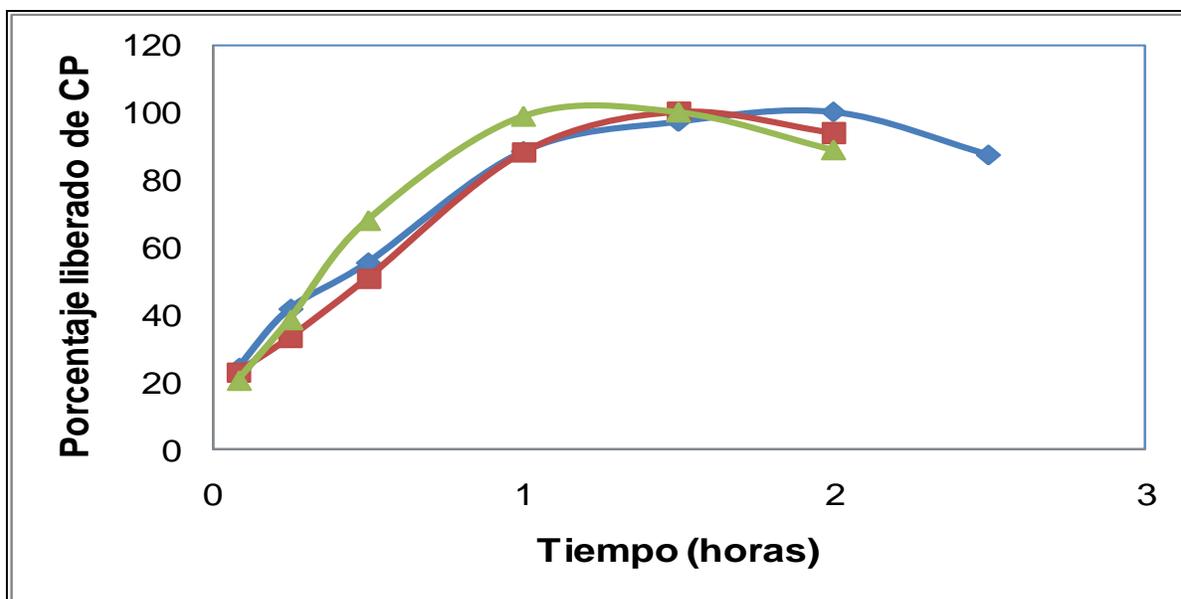


Gráfico 15(a). Perfil de liberación de CP en hidrogel de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento en soluciones reguladoras de diferente pH, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio. [(◆) pH=7.4, (■) pH=6.8 y (▲) pH=4.5].

En el gráfico 16 se muestran los perfiles de liberación de CP en HEMA con 6 %M de entrecruzamiento a los diferentes pH's de trabajo. Se observa que a pH=7.4 y 6.8 el perfil es muy similar y que la diferencia de la cantidad máxima liberada de fármaco es de 0.1 mg; mientras que, a pH=4.5 se ve claramente que disminuyó considerablemente la cantidad máxima liberada de CP de 2 mg de principio activo liberados en los otros pH's a 1.4 mg liberados al pH=4.5.

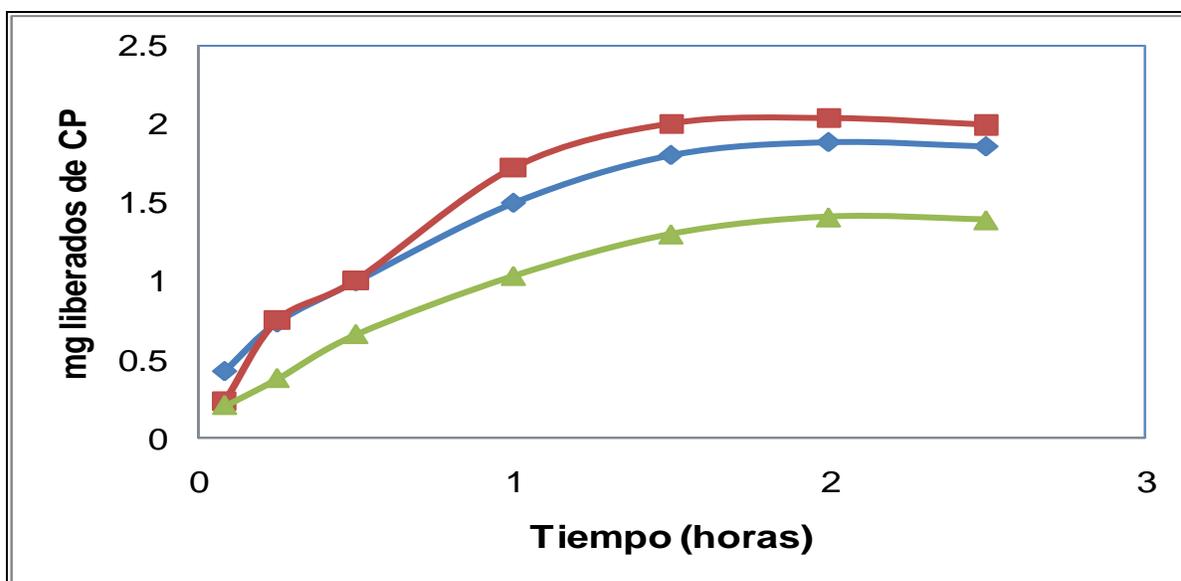


Gráfico 16. Cinética de liberación de CP en hidrogel HEMA con 6 %M de entrecruzamiento en soluciones reguladoras de diferente pH [(◆) pH=7.4, (■) pH=6.8 y (▲) pH= 4.5].

En la tabla 10 se muestran los valores de las cantidades máximas liberadas de CP a los diferentes pH's trabajados de los hidrogeles de HEMA entrecruzados al 3 y 6 %M; estos valores se utilizaron para realizar un análisis estadístico para determinar si existe una diferencia estadísticamente significativa en la cantidad máxima liberada en cada pH y en el grado de entrecruzamiento de los hidrogeles.

Tabla 10. Cantidades máximas liberadas de CP a los diferentes pH's trabajados en hidrogeles de HEMA con 3 y 6 %M de entrecruzamiento.

	HEMA con 3%M de entrecruzamiento.	HEMA con 6%M de entrecruzamiento.
pH=7.4	1	1.88
pH=6.8	1.04	2
pH=4.5	0.91	1.4

Con los resultados obtenidos del análisis de varianza con un nivel de confianza del 95 %, reportados en la tabla 41 del anexo, se encontró que el valor de P calculada para los diferentes pH's es igual a 0.300, observamos que es mayor a 0.05; lo cual indica que hay una diferencia significativa de la cantidad máxima liberada de CP a los diferentes pH's trabajados.

En el mismo análisis anterior comparando la cantidad liberada de CP en el diferente porcentaje de entrecruzamiento de los hidrogeles. Se encontró que la P calculada es menor a 0.05; lo cual podría indicar que no existe una diferencia estadísticamente significativa en la cantidad máxima liberada de CP en el hidrogel de HEMA con diferente porcentaje de entrecruzamiento.

Pero al considerar el valor de F calculada, observamos en la tabla 41 del anexo que es igual a 27.58; mientras que el valor de crítico de F es de 18.51. Al ser mayor el valor de F calculada se puede indicar que si existe una diferencia significativa de la cantidad máxima liberada de CP en los hidrogeles de HEMA con 3 y 6 %M de entrecruzamiento.

El gráfico 16(a) muestra los perfiles de liberación de CP en porcentaje liberado con respecto al tiempo de los tres diferentes pH's, correspondientes al hidrogel de HEMA con 6 %M entrecruzado. En este gráfico se puede observar que el comportamiento fue similar y que los máximos porcentajes liberados de CP a

los pH's trabajados se dió a las dos horas de la cinética, a pesar de que las cantidades liberadas no fueron las mismas como se observó en el gráfico anterior.

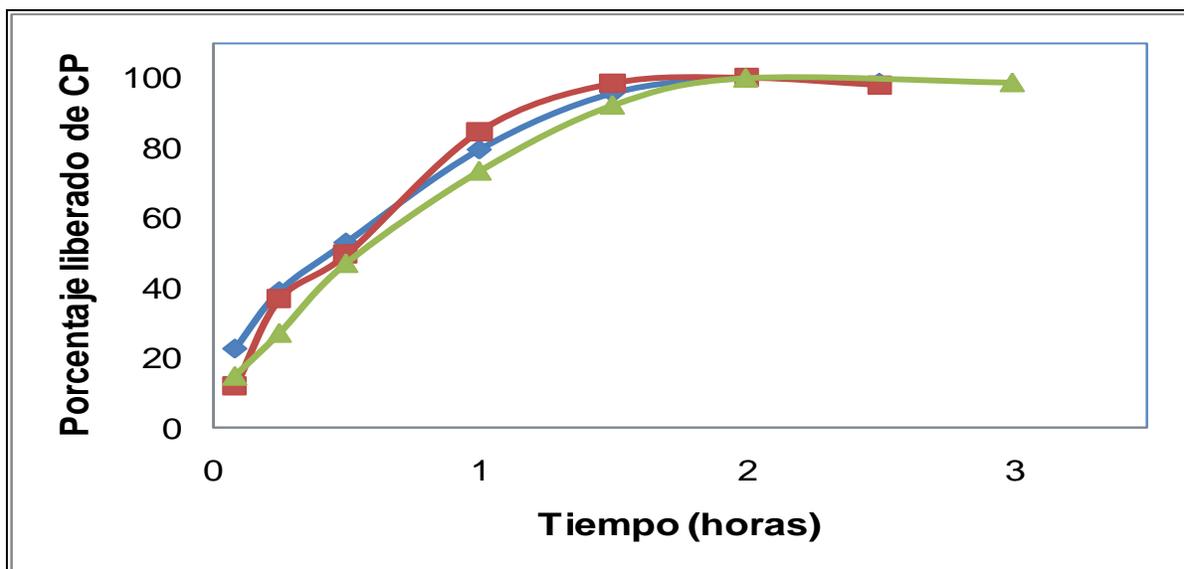


Gráfico 16(a). Perfil de liberación de CP en hidrogeles de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento en soluciones reguladoras de diferente pH, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio. [(◆) pH=7.4, (■) pH=6.8 y (▲) pH=4.5].

En los gráficos 9, 11, 13, 15 y 16 se ilustraron los perfiles de liberación de CP obtenidos a los tres diferentes pH's de trabajo, donde se encontró que el grado de entrecruzamiento de los hidrogeles jugó un papel importante; ya que en el gráfico 15 se observó que la cantidad máxima liberada de CP en hidrogel de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento fue de 1 mg a pH=6.8 en la primera hora.

Para el hidrogel de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento la cantidad máxima liberada de CP fue de 2 mg en las primeras dos horas a un pH=6.8, teniendo un comportamiento muy similar a pH=7.4, mientras que a pH=4.5 se observó que la liberación era más rápida y en menor cantidad, tomando un papel importante el porcentaje de entrecruzamiento y el pH del medio en el que se está llevando a cabo la liberación de CP que en gran medida depende de sus propiedades fisicoquímicas del fármaco.

Estos resultados concuerdan con lo reportado por Nanjawade y colaboradores en el 2007 en una revisión donde ellos mencionan que el tipo de polímero y agente entrecruzado usado, las condiciones del sitio donde se quiere

Llevar a cabo la liberación y las propiedades fisicoquímicas del fármaco serán determinantes para llevar a cabo la liberación de un principio activo en el sitio de acción deseado; así como Pavlyuchenko e Ivanchev, en el 2009 también consideran que estas características son determinantes para mejorar y optimizar las propiedades de los polímeros y que estos sean útiles como sistemas de liberación controlada de fármacos.

En el 2001 Ging, Jan, y Chin evaluaron películas de HEMA para la liberación de pilocarpina, utilizando dos agentes entrecruzantes diferentes y con diferentes concentraciones molares, adicionaron el fármaco en el proceso de la polimerización. Encontraron que los hidrogeles con mayor porcentaje de entrecruzamiento hincharon menos y como conocían la cantidad de fármaco que contenía cada película determinaron que los hidrogeles con mayor porcentaje de entrecruzamiento fueron los que liberaron la mayor cantidad de nitrato de pilocarpina y que el tiempo de liberación fue muy similar para los perfiles en el caso del HEMA entrecruzado con EGDMA, mientras que si utilizaban el TMPTMA los porcentajes liberados de pilocarpina incrementaban y el tiempo de liberación también se vió modificado, aunque también observaron que los hidrogeles menos entrecruzados liberaban menos fármaco.

El comportamiento anterior fue obtenido en los resultados de esta investigación. Los resultados mostraron que la liberación de CP fue mayor en los hidrogeles de HEMA con mayor porcentaje molar de entrecruzamiento y liberaron el fármaco más lento aunque no lo suficiente, ya que en las primeras dos horas se alcanzaba la cantidad máxima liberada y el propósito era que se pudiera mantener la cantidad de CP el mayor tiempo posible con una liberación constante aunque para ser un fármaco altamente soluble se logró sostener la liberación del fármaco.

Ging y colaboradores en el 2001 lograron alcanzar el equilibrio hasta las 5 horas, pero al utilizar otro tipo de agente entrecruzante modificaron otras características de las películas que no son favorables para poder usar dichas películas como sistemas de liberación controlada de fármacos.

3.8. Resultados generales de los perfiles de liberación de ketorolaco trometamina (KT) a los diferentes pH's de trabajo.

En el gráfico 17 se observan los perfiles de liberación de KT obtenidos a los diferentes pH's de trabajo con los hidrogeles de HEMA con una concentración de 3 %M de agente entrecruzante.

Si se comparan los gráficos 15 y 17 se observa que cuando el hidrogel contiene CP el comportamiento es similar en los tres pH's de trabajo no habiendo diferencia pero cuando el hidrogel cargado contiene KT el comportamiento de la cinética de liberación es diferente. Esto se observa en el siguiente gráfico en donde se ve que la línea correspondiente al pH=6.8 (■) es en el que hay una mayor cantidad de fármaco liberado de 1.6 mg, para la línea del pH=7.4 (◆) baja a 1.4 mg de KT liberado y para el pH=4.5 (▲) la cantidad máxima liberada todavía bajó aún más con 0.96 mg de KT liberado como se muestra a continuación:

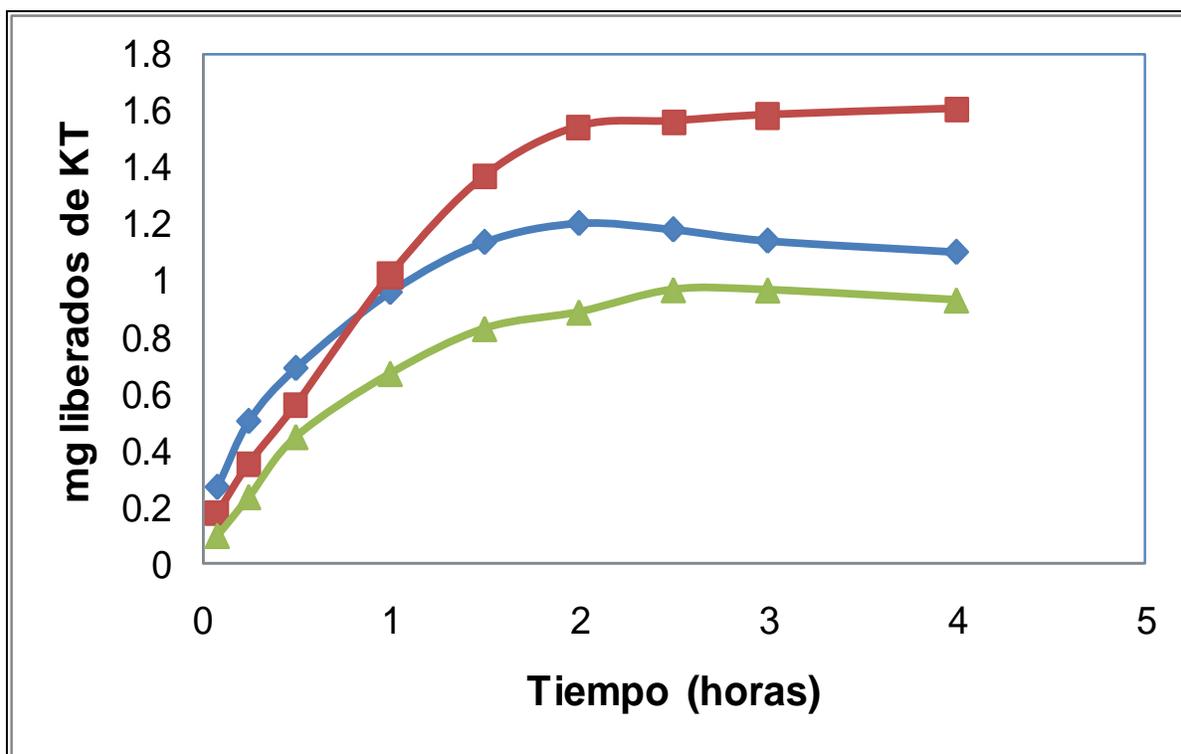


Gráfico 17. Cinética de liberación de KT en hidrogeles de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento en soluciones reguladoras de pH=7.4 (◆), pH=6.8 (■) y pH=4.5 (▲).

En el gráfico 17(a) se ilustran los perfiles de liberación de KT en porcentaje liberado con respecto al tiempo en hidrogeles de HEMA 3 %M entrecruzado a los pH's=7.4, 6.8 y 4.5; se observa una diferencia en los tiempos donde se registró el máximo porcentaje liberado. Para el pH=7.4 el tiempo fue en las primeras dos horas de la cinética de liberación, a pH=4.5 a las tres horas y a pH=6.8 fue hasta las cinco horas; si se observa el gráfico anterior se puede ver que a pesar que a pH=7.4 la cantidad máxima liberada fue mayor que a pH=4.5 a este pH la liberación fue una hora más lenta.

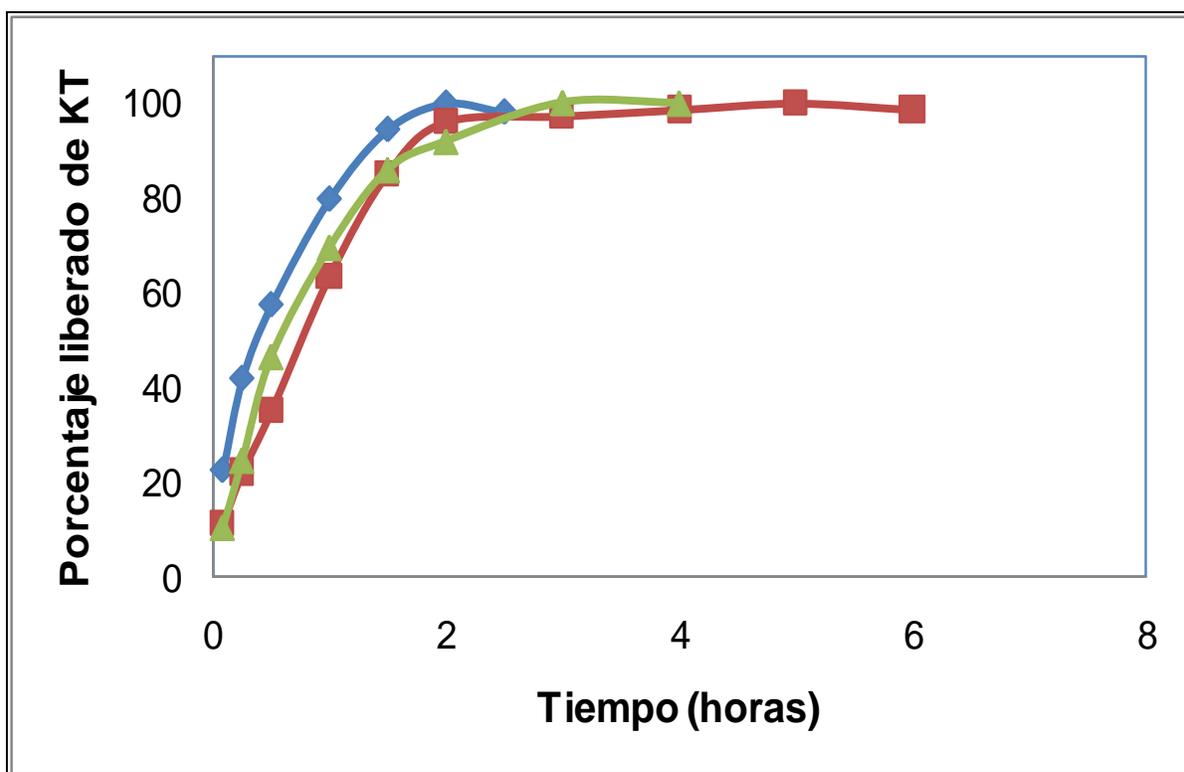


Gráfico 17(a). Perfil de liberación de KT en hidrogeles de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento en soluciones reguladoras de diferente pH, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio. [(♦) pH=7.4, (■) pH=6.8 y (▲) pH=4.5].

El siguiente gráfico ilustra los perfiles de liberación de KT a los diferentes pH's de trabajo en hidrogeles de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento en el que se observa el mismo comportamiento que con el hidrogel de HEMA 3 %M entrecruzado pero con cantidades de KT liberado ligeramente más altas.

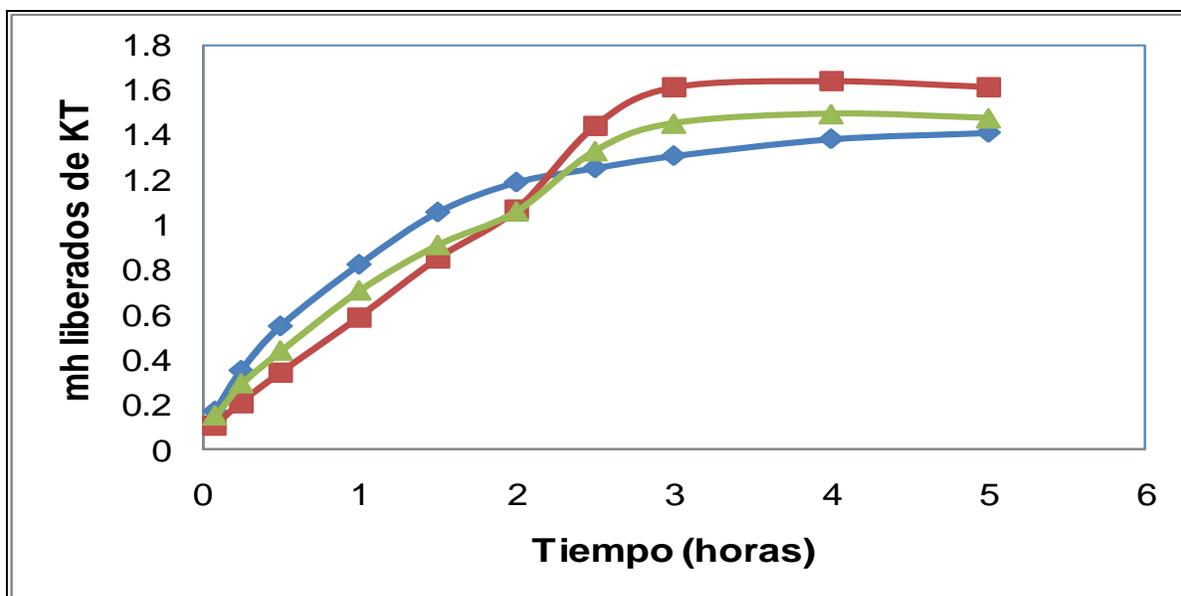


Gráfico 18. Cinética de liberación de KT en hidrogel de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento a pH=7.4 (◆), a pH=6.8 (■) y a pH=4.5 (▲).

El siguiente gráfico 18(a) ilustra los porcentajes máximos liberados de KT con respecto al tiempo en él se puede ver que el comportamiento es muy similar y al final prácticamente igual. Se observa que los porcentajes de liberación son mayores al principio de la liberación para el pH=7.4 y 4.5 representados con las líneas azul y verde respectivamente pero al final la cantidad máxima liberada se registró a las cinco horas de la cinética para los tres pH's de trabajo.

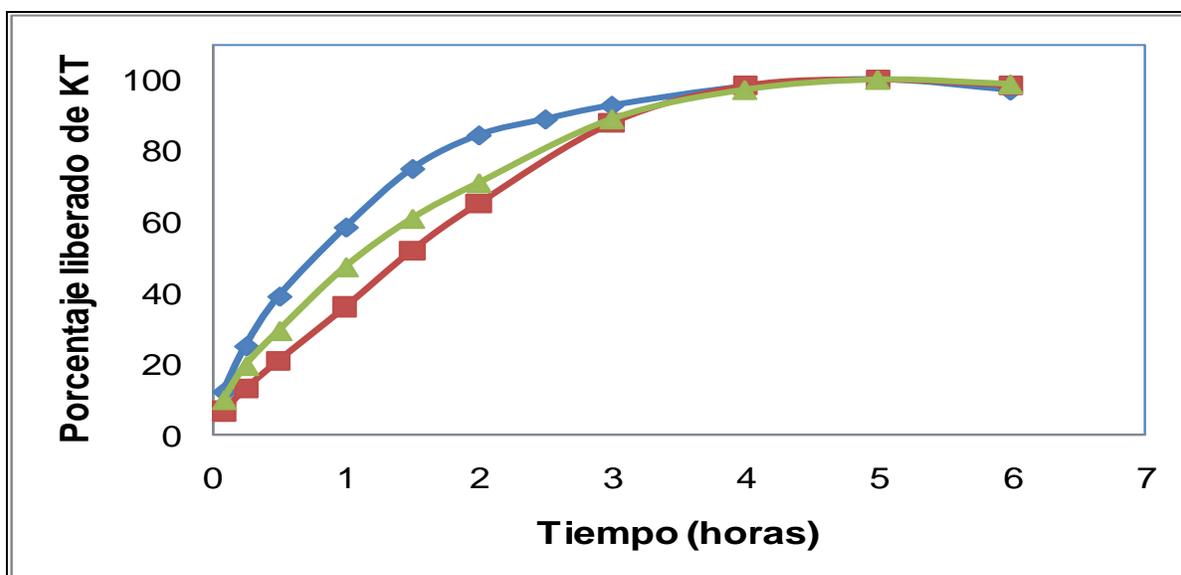


Gráfico 18(a). Perfil de liberación de KT en hidrogel con HEMA con 6 %M de entrecruzamiento en soluciones reguladoras de diferente pH, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio. [(◆) pH=7.4, (■) pH=6.8 y (▲) pH=4.5].

En la tabla 11 se muestran los valores de la cantidad máxima liberada de KT en los hidrogeles de HEMA a los tres diferentes pH's de trabajo. Con estos valores se realizó un análisis de varianza con un nivel de confianza de 95 %.

Tabla 11. Cantidades máximas liberadas de KT a los diferentes pH's trabajados en HEMA con 3 y 6 %M de entrecruzamiento.

	HEMA con 3%M de entrecruzamiento.	HEMA con 6%M de entrecruzamiento.
pH=7.4	1.19	1.41
pH=6.8	1.60	1.64
pH=4.5	0.96	1.19

Los resultados obtenidos del análisis de varianza se muestran en la tabla 42 del anexo. Cuando se compararon las cantidades liberadas de KT en los hidrogeles con diferente % de entrecruzamiento; se encontró que el valor de P calculada es igual a 0.11 mayor a 0.05, lo cual indica que hay una diferencia estadísticamente significativa de la cantidad liberada de fármaco en los dos lotes de hidrogeles sintetizados.

En el mismo análisis de varianza anterior, cuando se comparan los resultados con respecto a los diferentes pH's trabajados. Se encontró que el valor de P calculada es menor de 0.05, lo cual indicaría que no existe diferencia significativa en la cantidad liberada de KT a los distintos pH's; pero al considerar el valor de F calculada que es igual a 26.24, es mayor que el valor crítico de F. Esto nos indica que si existe una diferencia estadísticamente significativa de la cantidad liberada de KT en los tres pH's.

Los resultados obtenidos para la liberación de KT en este trabajo experimental coinciden con lo reportado por Ahuja y colaboradores en el 2008. Ellos reportaron que a pH's de 6.5 a 7.4 la liberación de KT era satisfactoria, pero que a pH=4.5 aunque la cantidad que se liberaba era menor debido a que tiene un pKa=3.5 era mucho más estable que a pH's más alcalinos aunque a estos pH's la cantidad liberada era mayor, la desventaja que ellos tuvieron en su estudio fue que evaluaron un injerto ocular de HPMC y etilcelulosa que lograba retardar la liberación de KT hasta por 22 horas, pero el dispositivo incrementaba considerablemente su volumen.

Gupta y colaboradores en el 2000 usando nanopartículas de vinilpirrolidona, isopropilacrilamida y ácido acrílico con MBA obtuvieron resultados semejantes. Si lograron retardar la entrega de KT y el contenido de MBA si modificaba la cantidad total liberaba del principio activo. Mathew, Devi y Sandhya en el 2007 desarrollaron microesferas de albúmina conteniendo KT, ellos encontraron que la liberación de KT puede ser controlada variando la proporción polímero:fármaco y el volumen del agente entrecruzante.

Estos reportes nos ayudan a entender por qué la liberación de KT es distinta a la del CP y en los diferentes porcentajes de entrecruzamiento. El lograr liberar hasta por un periodo de cinco horas la máxima cantidad es favorable. Ya que en un estudio realizado por Karlgard y colaboradores en el 2003 en el que trabajaron con diferentes lentes de contacto fabricados con HEMA y co-polímeros y cinco distintos fármacos entre ellos el KT; encontraron que el KT se captaba fácilmente pero la liberación de la cantidad total captada solo estaba entre un 1.5-28 % y además era liberado en los primeros 50 minutos, la cantidad máxima liberada era solo de 30 µg/por lente, la cual no es una cantidad con la que se pueda alcanzar un efecto farmacológico; ya que como se mencionó anteriormente se requieren administrar 3 mg de KT para obtener una inhibición de prostaglandinas y llegar a una reducción del dolor según la FDA.

En el 2006, Malhotra y Majumdar desarrollaron diferentes formulaciones de KT. Todas las formulaciones desarrolladas fueron administradas en ratas para determinar qué formulación era la más efectiva en la inhibición de prostaglandinas las cuales son las responsables de la inflamación, encontraron que la solución acuosa, el ungüento y la suspensión desarrolladas fueron efectivas en una concentración del 0.5 % pero solo en las primeras tres horas. Mientras tanto en el 2007 Nanjawade y colaboradores desarrollaron geles de ácido poli-acrílico con HPMC y evaluaron sus propiedades reológicas, claridad, pH, contenido de fármaco y liberación *in vivo*; y encontraron que pueden ser una buena opción para sustituir las gotas oftálmicas, pero a las 2 horas se registraba la máxima cantidad liberada y después de 6 a 8 horas ya no se detectaba fármaco liberado.

Con esto podemos decir que los resultados de la liberación de KT obtenidos en esta investigación son aceptables para una posible entrega que si bien no es controlada si pudiera ser sostenida.

4. Perfil de liberación de clorhidrato de pilocarpina (CP) en ácido metacrílico (AM).

La metilenbisacrilamida (MBA) que fue usada como agente entrecruzante en la síntesis de los hidrogeles de HEMA, se utilizó para la síntesis de hidrogeles de ácido metacrílico (AM) pero con porcentajes de concentraciones molares más grandes que las usadas para la síntesis de HEMA. El AM es un hidrogel mucho más pH-sensible por esta razón se utilizó un disco de este hidrogel con un 10 %M de entrecruzamiento para obtener un perfil de liberación de CP a pH=7.4, sabiendo que este tipo de polímero hincha mucho más a este pH en comparación con el hidrogel de HEMA que hincha a lo más un 50 % de su peso inicial.

En el gráfico 19 se muestra el perfil de liberación de CP en AM con 10 %M de entrecruzamiento en solución reguladora de fosfatos de pH=7.4, en el se observa que la cinética de liberación de CP es más lenta en comparación de las del hidrogel de HEMA obtenidas ya que en este perfil la cantidad máxima liberada fue de 4.1 mg de CP en un periodo de siete horas como se puede ver a continuación.

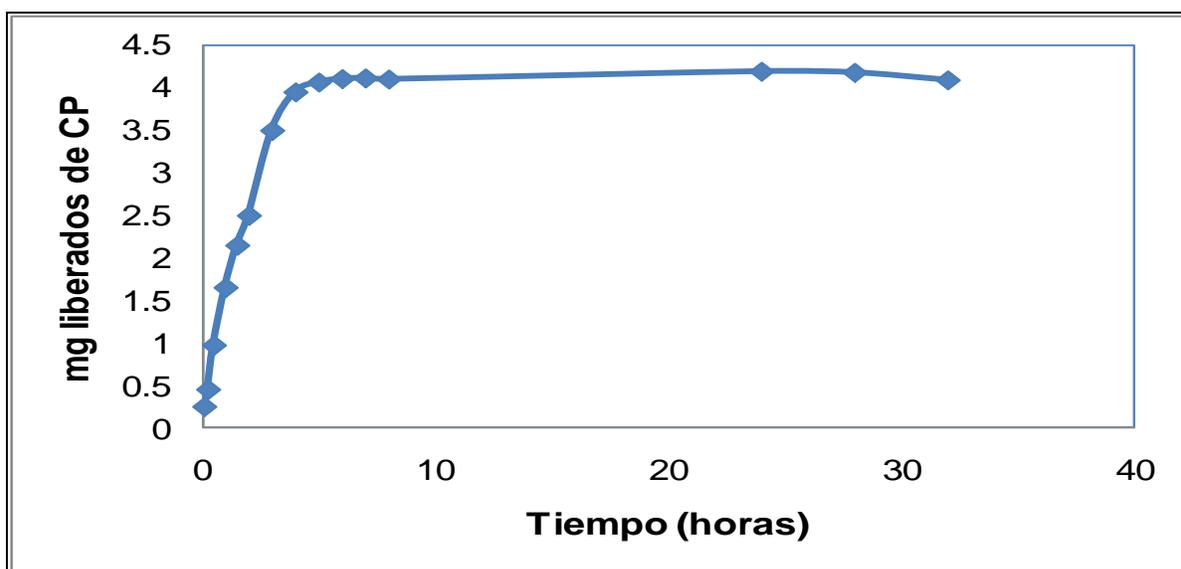


Gráfico 19. Perfil de liberación de CP en AM con 10 %M de entrecruzamiento a pH=7.4.

El gráfico 19(a) ilustra el perfil de liberación de CP en AM con 10 %M de entrecruzamiento en porcentaje liberado de fármaco y se observa el mismo comportamiento que el gráfico anterior en el que la liberación se extiende hasta por 30 horas y más del doble de la máxima cantidad liberada de CP en comparación con el hidrogel de HEMA entrecruzado al 6 %M a pH=7.4 donde se liberó mayor cantidad de fármaco.

En el siguiente gráfico se observa la notable diferencia en la cinética de liberación que hay entre los hidrogeles de HEMA y AM representados por las líneas roja y azul respectivamente, sabiendo que se utilizó el mismo agente entrecruzante pero a diferente porcentaje molar, la máxima cantidad liberada en HEMA a pH=7.4 se observó en las primeras 2 horas mientras que para el AM a este mismo pH fue hasta las 30 horas después de iniciar el perfil de liberación.

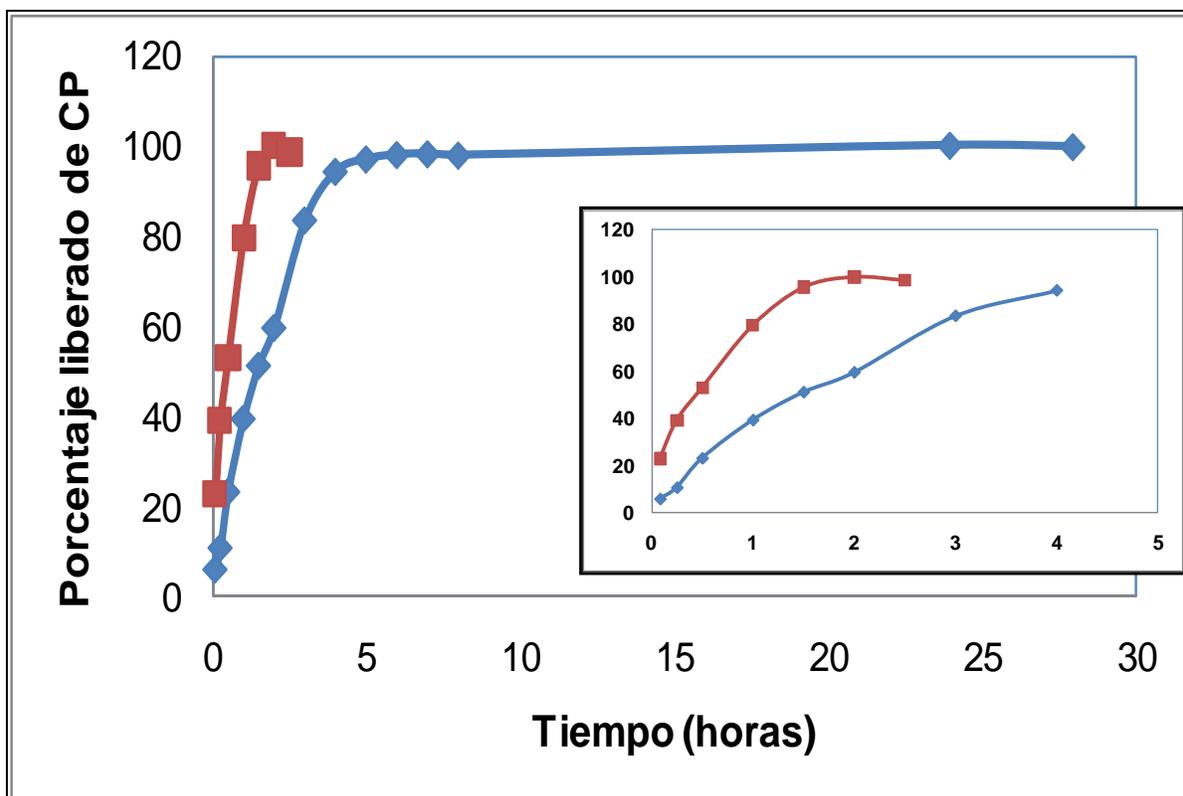


Gráfico 19(a). Perfil de liberación de CP en hidrogeles de AM con 10 %M de entrecruzamiento y HEMA con 6 %M de entrecruzamiento en soluciones reguladoras pH=7.4, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio. [(♦) AM y (■) HEMA].

Con los resultados obtenidos e ilustrados anteriormente coincidimos con lo mencionado en el 2000 por Ferreira y colaboradores, en el 2002 por Hoffman y más recientemente en el 2008 por Bajpai y colaboradores, y en el 2009 Zhao y colaboradores; ellos mencionan que cuando se desarrolla un hidrogel con algún monómero, se tienen que considerar desde el tipo y las propiedades fisicoquímicas del monómero empleado, el tipo y la concentración molar del agente entrecruzante, el método de síntesis, el sitio en el cual se quiere aplicar el dispositivo y la propiedades del fármacos que se usan para la evaluación de los hidrogeles sintetizados.

Los resultados obtenidos hasta este momento han demostrado ser diferentes cuando cambia el grado de entrecruzamiento, el fármaco empleado, el pH del medio y cuando el hidrogel está sintetizado con otro monómero, con ello comprobamos que sí se tienen que considerar todos estos parámetros para el desarrollo de los hidrogeles.

Si se consideran todas estas propiedades al momento de sintetizar los hidrogeles, mejorará la probabilidad de que las redes poliméricas sintetizadas tengan mayor éxito para que logren ser empleadas en la medicina tal como han sido empleadas desde que fue sintetizado por primera vez en 1961 por Wichterle y Lim el HEMA, hidrogel en estudio en esta investigación.

Algunos parámetros de los hidrogeles de HEMA sintetizados en este trabajo que se han medido son el grado de entrecruzamiento, el porcentaje máximo de hinchamiento, la captación y liberación de fármacos usados para padecimientos oftálmicos, y con los resultados obtenidos de las liberaciones de KT y CP se puede evaluar la difusión del fármaco a través de las redes poliméricas.

La difusión del fármaco a través del hidrogel es el parámetro más importante que se debe evaluar en el desarrollo de un polímero; ya que el resultado que se obtenga nos ayudará a clasificar el mecanismo de entrega de fármaco que sigue el hidrogel y para ello se emplearon los siguientes modelos matemáticos que a continuación se ilustran.

5. Modelos matemáticos para el mecanismo de liberación del fármaco.

5.1. Ecuación de Peppas.

Retomando la ecuación uno antes descrita y transformándola a su forma lineal obtenemos:

$$\ln (Mt/Meq) = \ln K + n \ln t \dots \text{ecuación 4}$$

Donde $\ln (Mt/Meq)$ es el logaritmo natural de la cantidad liberada de fármaco a un tiempo Mt sobre la cantidad máxima liberada al equilibrio, $\ln k$ es el logaritmo natural de la constante de Peppas, $\ln t$ es el logaritmo natural del tiempo y n es exponente característico del modo de transporte del soluto y es dependiente de la geometría del dispositivo, así como del mecanismo físico de liberación. Usando la ecuación anterior se obtuvieron los valores del exponente difusional siendo la pendiente de las siguientes rectas que se graficaron con los datos obtenidos de cada uno de los perfiles de liberación de ambos fármacos a los diferentes pH's de trabajo [Escobar, *et al.*, 2002].

En el gráfico 20 se observan las rectas obtenidas de los perfiles de liberación de CP con los dos grados de entrecruzamiento de 3 y 6 %M, y a tres diferentes pH's (pH=7.4, pH=6.8 y pH=4.5) usando la ecuación 4.

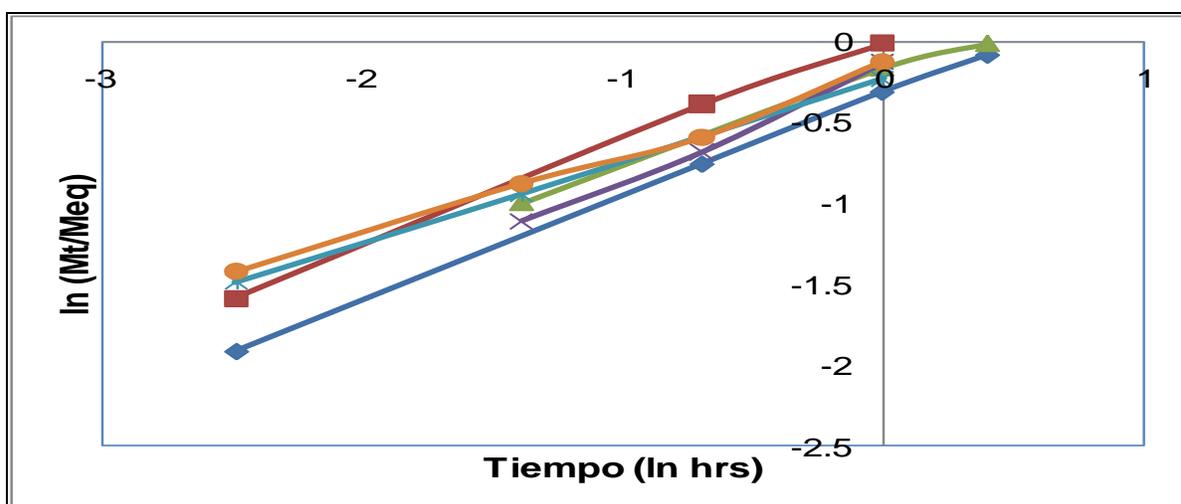


Gráfico 20. Expresión gráfica de la ecuación de Peppas de la liberación de CP en hidrogeles de HEMA con diferente grado de hinchamiento y a los diferentes pH's de trabajo. (♦) HEMA 6 %M a pH=4.5, (■) HEMA 3 %M a pH=4.5, (▲) HEMA 6 %M a pH=6.8, (×) HEMA 3 %M a pH=6.8, (●) HEMA 6 %M a pH=7.4 y (○) HEMA 3 %M a pH=7.4.

El gráfico 21 ilustra las rectas obtenidas de la cinética de liberación de KT en los hidrogeles de HEMA con diferente grado de entrecruzamiento y a los diferentes pH's de trabajo usando la ecuación de Peppas para obtener el coeficiente de difusión (n).

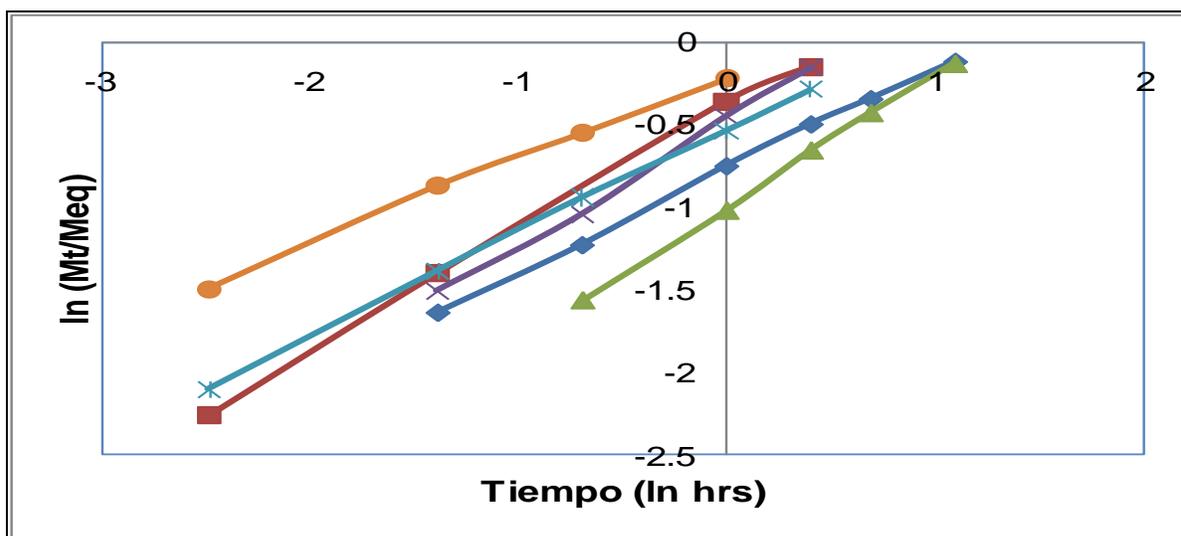


Gráfico 21. Expresión gráfica de la ecuación de Peppas de la liberación de KT en hidrogeles de HEMA con diferente grado de hinchamiento y a los diferentes pH's de trabajo. (♦) HEMA 6 %M a pH=4.5, (■) HEMA 3 %M a pH=4.5, (▲) HEMA 6 %M a pH=6.8, (X) HEMA 3 %M a pH=6.8, (⋈) HEMA 6 %M a pH=7.4 y (●) HEMA 3 %M a pH=7.4.

En la tabla 12 se muestran los valores del coeficiente de difusión n y los del coeficiente de correlación r^2 de cada recta, obtenidas de la ecuación de Peppas.

Tabla 12. Valores del coeficiente de difusión n de la Ley de Fick y los valores de los coeficientes de correlación para ambos fármacos y para los dos grados de entrecruzamiento.

			pH=4.5	pH=6.8	pH=7.4
CP	HEMA 6%M	n	0.639	0.559	0.504
		r^2	0.999	0.994	0.999
	HEMA 3%M	n	0.639	0.704	0.510
		r^2	0.998	0.994	0.992
KT	HEMA 6%M	n	0.622	0.811	0.626
		r^2	0.998	0.999	0.999
	HEMA 3%M	n	0.738	0.764	0.510
		r^2	0.998	0.997	0.997

5.2. Modelo de Higuchi.

Este modelo establece que la descarga de un fármaco por unidad de área de un sistema tipo matriz formada con un polímero homogéneo es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo, se retoma la ecuación tres que es la forma lineal de la ecuación dos como sigue a continuación:

$$Q = K_H t^{1/2} \dots \text{ecuación 3}$$

Donde K_H es la constante de Higuchi expresada por $2 ADC_S$, A es el área difusional, D coeficiente de difusión y C_S 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 igual a Mt/Meq . Con los resultados obtenidos de los perfiles de liberación se calcularon gráficamente los valores de la constante de Higuchi para ambos fármacos obteniéndose los siguientes gráficos [Eljarrat, *et al.*, 2010].

En el gráfico 22 se ilustran las rectas obtenidas de los perfiles de liberación para CP a los tres diferentes pH's de trabajo y con ambos grados porcentaje molar de entrecruzamiento utilizando la ecuación 3.

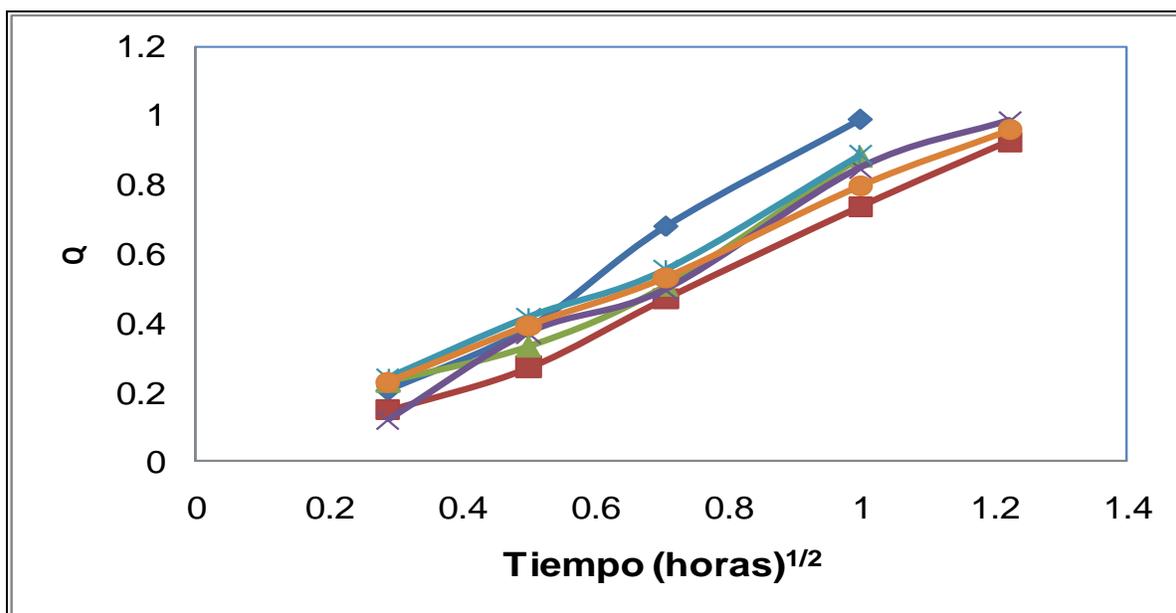


Gráfico 22. Expresión gráfica del modelo de Higuchi de la liberación de CP en hidrogeles de HEMA con diferente grado de hinchamiento y a los diferentes pH's de trabajo. (◆) HEMA 3 %M a pH=4.5, (■) HEMA 6 %M a pH=4.5, (▲) HEMA 3 %M a pH=6.8, (×) HEMA 6 %M a pH=6.8, (✱) HEMA 3 %M a pH=7.4 y (●) HEMA 6 %M a pH=7.4.

El gráfico 23 ilustra las rectas obtenidas usando el modelo de Higuchi para la liberación de KT a los tres diferentes pH's de trabajo y con ambos lotes de hidrogel de HEMA con diferente grado de entrecruzamiento.

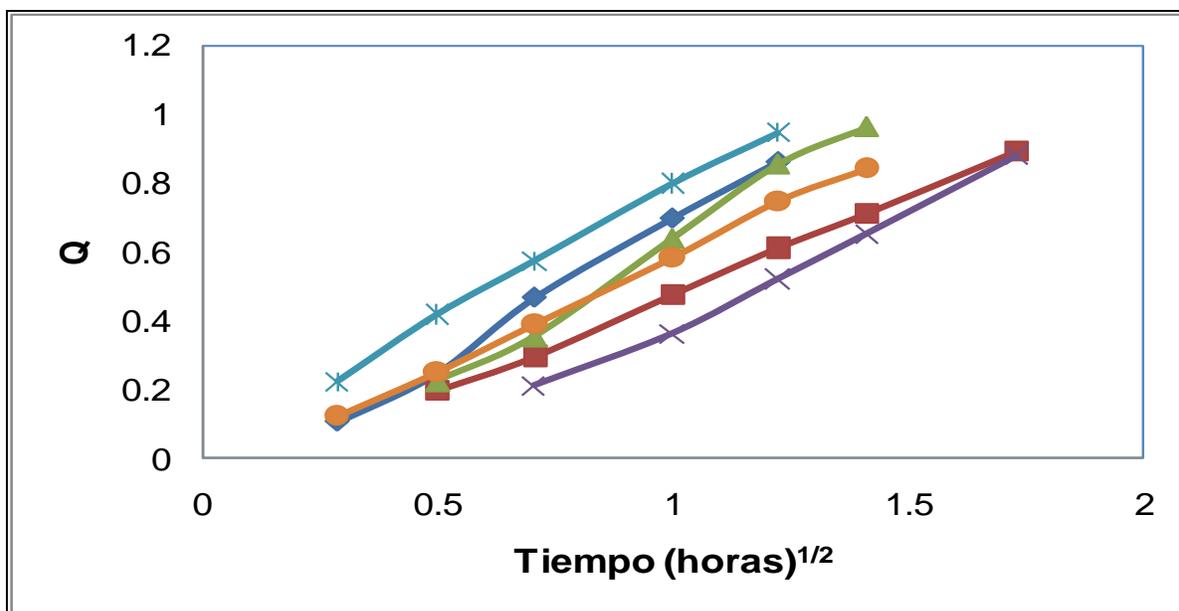


Gráfico 23. Expresión gráfica del modelo de Higuchi de la liberación de KT en hidrogeles de HEMA con diferente grado de hinchamiento y a los diferentes pH's de trabajo. (◆) HEMA 3 %M a pH=4.5, (■) HEMA 6 %M a pH=4.5, (▲) HEMA 3 %M a pH=6.8, (×) HEMA 6 %M a pH=6.8, (✱) HEMA 3 %M a pH=7.4 y (●) HEMA 6 %M a pH=7.4.

En la tabla 13 se muestran los valores de la constante de Higuchi K_H y los coeficientes de correlación r^2 de las rectas de obtenidas gráficamente de los gráficos anteriores, siendo K_H el valor de la pendiente de cada recta.

Tabla 13. Valores de las constantes de Higuchi K_H y los valores de los coeficientes de correlación para ambos fármacos y para los dos grados de entrecruzamiento.

			pH=4.5	pH=6.8	pH=7.4
CP	HEMA 6%M	K_H	0.851	0.933	0.787
		r^2	0.995	0.989	0.998
	HEMA 3%M	K_H	1.127	1.107	0.889
		r^2	0.993	0.988	0.987
KT	HEMA 6%M	K_H	0.571	0.661	0.655
		r^2	0.999	0.995	0.998
	HEMA 3%M	K_H	0.824	0.848	0.766
		r^2	0.996	0.993	0.997

Para entender el mecanismo de liberación de los fármacos en los hidrogeles tenemos que decir que existe un mecanismo general de liberación de los fármacos que ocurre en las redes poliméricas. En la mayoría de los hidrogeles cuando están deshidratados, la entrega del fármaco generalmente involucra una absorción de agua y una desorción de fármaco simultáneamente, siguiendo un mecanismo de hinchamiento controlado. Lo anterior ocurre porque en el hidrogel en estado vítreo al ser puesto en contacto con el agua o algún otro medio termodinámicamente compatible, permite que el solvente penetre en los espacios libres entre los canales macromoleculares, esto provocará que el radio del polímero incremente lo cual indica que se está hinchando.

El poder controlar la liberación de fármacos en los hidrogeles de HEMA tiene sus ventajas ya que podrían ser usados para lograr mantener constante la concentración terapéutica de un activo en la sangre con las mínimas fluctuaciones, para poder predecir las cantidades liberadas de activo por periodos extendidos de tiempo, también para la protección de activos que tienen un corta vida media, reducción de efectos adversos por una alta dosificación, así como, para mejorar la aceptación y comodidad del paciente y para estabilizar el activo en solución.

Se sabe que los niveles de concentración de activo en la sangre dependen de la cantidad de fármaco liberado del sistema polimérico, debido a que la absorción del fármaco es determinada por la solubilidad en el tejido y la disponibilidad del flujo de sangre, también juega un papel importante el mecanismo de liberación del hidrogel ya sea para uso transdermal, oral, nasal o parenteral sobre la cantidad de activo total liberada.

Bajpai y colaboradores en el 2008 reportan una clasificación según el mecanismo que controla la liberación del fármaco, mencionan que existen cuatro tipos de mecanismos los cuales son: a) los sistemas controlados por difusión, b) sistemas controlados químicamente, c) sistemas activados por el solvente y d) sistemas de liberación modulada.

En esta investigación nos enfocamos en los sistemas controlados por difusión y en sistemas de liberación controlada por hinchamiento por esta razón empleamos las ecuaciones de Peppas y Higuchi, la primera nos indica que

mecanismo de liberación se observa en los hidrogeles de acuerdo al valor de n , mientras que la segunda nos indica si la liberación de un fármaco por unidad de área de un sistema tipo matriz formada por un polímero homogéneo es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo.

Si observamos los valores obtenidos de n reportados en la tabla 12 para los dos fármacos usados como son el CP y el KT en los diferentes lotes del hidrogel de HEMA desarrollados, podemos ver que todos los valores de n se encuentran entre el valor de 0.5 a 1, esto nos indica que está ocurriendo una difusión anómala o no fickiana, debido a que se esta presentado en la primera parte de la liberación una difusión del activo sobre la red polimérica y que posteriormente se presenta una relajación del polímero.

Mientras que si observamos los valores de la constante de Higuchi en la tabla 13, al estar involucrados dentro de este valor el coeficiente de difusión y el grosor de la película, podemos decir que la liberación del activo por unidad de área si es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo ya que en todos los casos observamos que si se ajusta a un modelo lineal con el valor de r^2 con un valor muy cercano a uno; con estos resultados comprobamos que en efecto se esta presentando un proceso de difusión de los fármacos como son el ketorolaco trometamina y el clorhidrato de pilocarpina a través de las redes poliméricas de HEMA desarrolladas con 3 y 6 %M de entrecruzamiento.

El resultado de que la difusión del fármaco en la red polimérica de HEMA tenga un comportamiento no fickiano, se debe a la lenta relajación macromolecular en la región hinchada; lo anterior fue observado por Gupta y colaboradores en el 2002 cuando realizaron una revisión de los hidrogeles pH-respuesta que se emplean para la liberación controlada de fármacos, ellos dicen que la mayoría de los hidrogeles presentan el mecanismo de difusión no fickiano.

En el 2001, en una revisión realizada por Huang y Brazel se discute la importancia del efecto *burst* sobre el mecanismo en sistemas de tipo matriz para la liberación controlada de fármaco y ellos dicen que, en los sistemas que son controlados por la fracción que hincha del hidrogel, la liberación de los activos tendrá un comportamiento no fickiano; este comportamiento se observó en esta

investigación y se puede comprobar con los valores de n obtenidos para las muestras trabajadas de HEMA con diferente concentración molar de agente entrecruzante a los diferentes pH's y con dos distintos fármacos.

El efecto no fickiano ha sido observado en un gran número de publicaciones experimentales. El nitrato de pilocarpina fue usado por Ging y colaboradores en el 2001 en películas de HEMA entrecruzadas a diferentes concentraciones de TMTMA y fue observado un mecanismo de difusión no fickiano. Gulsen y Chauhan en el 2006 usaron el HEMA entrecruzado con pequeñas cantidades de EGDMA para liberar narfloxacino y detectaron el mismo resultado de difusión no fickiano. En el 2007, Mathew y colaboradores liberaron KT en microesferas de albúmina encontrando que las microesferas mostraban el mismo mecanismo de difusión no fickiana. Kim, Conway y Chauhan el 2008 analizando la liberación de dexametasona empleando diferentes lentes de contacto ya comercializados y fabricados de diferentes monómeros entre ellos el HEMA observaron que todos presentaban el comportamiento de difusión no fickiana.

También existen reportes de sistemas tipo matriz que presentan el comportamiento de difusión no fickiano. Por ejemplo, en el 2001, Ging y colaboradores incorporaron pilocarpina en películas poliméricas de HEMA entrecruzado con concentraciones de hasta 10 %M de EGDMA, observaron un comportamiento de difusión fickiano.

En 1999, Lu y Anseth al utilizar el método de fotopolimerización de matrices de HEMA entrecruzadas con DEGDMA y el colorante naranja ácido 8 como un compuesto modelo obtuvieron valores de n aproximadamente a 0.5 lo que indica que la difusión es de tipo fickiano.

Es importante resaltar que la composición de los hidrogeles juega un papel determinante en las propiedades finales de los polímeros sintetizados que quieren ser empleados para llevar a cabo una liberación controlada de fármacos en un sitio blanco.

6. Resultados de la microscopía electrónica de barrido.

En el marco teórico se mencionó que existe una clasificación de los hidrogeles considerando el tamaño de poro que en las redes poliméricas existan y se definieron como macroporosos, microporosos y no porosos; esta es una propiedad importante de los hidrogeles que se tiene que considerar para su evaluación, debido a que el tamaño de poro podría modificar la difusión de los fármacos a través de las redes tridimensionales de los hidrogeles.

La microscopía electrónica de barrido es una técnica experimental que Gupta y colaboradores en el 2002 sugieren realizarle a los hidrogeles para poder medir los parámetros de la difusión de los fármacos y la distribución de éstos en la red polimérica, pero en otras investigaciones se ha empleado para observar el desgaste de la superficie de los hidrogeles después de que éstos son usados para la liberación de los fármacos a nivel oftálmico o para corregir la vista.

La microscopía electrónica se realizó para conocer la superficie de los hidrogeles de HEMA con 3 y 6 %M de entrecruzamiento, y si las muestras usadas sufrieron algún desgaste en la superficie al realizar los perfiles de liberación y al cargarlos con los principios activos; así como para determinar la existencia de poros en las redes y como contribuyó en el comportamiento de difusión en el hidrogel el tamaño de poro. Además, la técnica es útil para determinar la presencia de cristales dentro del hidrogel.

Se tomaron muestras de los hidrogeles cargados con fármaco en solución acuosa, hidrogeles puros o sin tratamiento, e hidrogeles después de la liberación de ambos fármacos y se trataron para tomar fotografías en el microscopio a diferentes aumentos obteniéndose los resultados que a continuación se describen.

En la figura 18 se pueden observar las micrografías de una muestra de hidrogel puro de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento con la presencia de pequeños poros. En la figura 18**(b)** y 18**(c)** se aprecia una superficie homogénea; mientras que en la fotografía 18**(a)** se puede observar el interior del hidrogel a 450x en el cual también se aprecia una superficie homogénea.

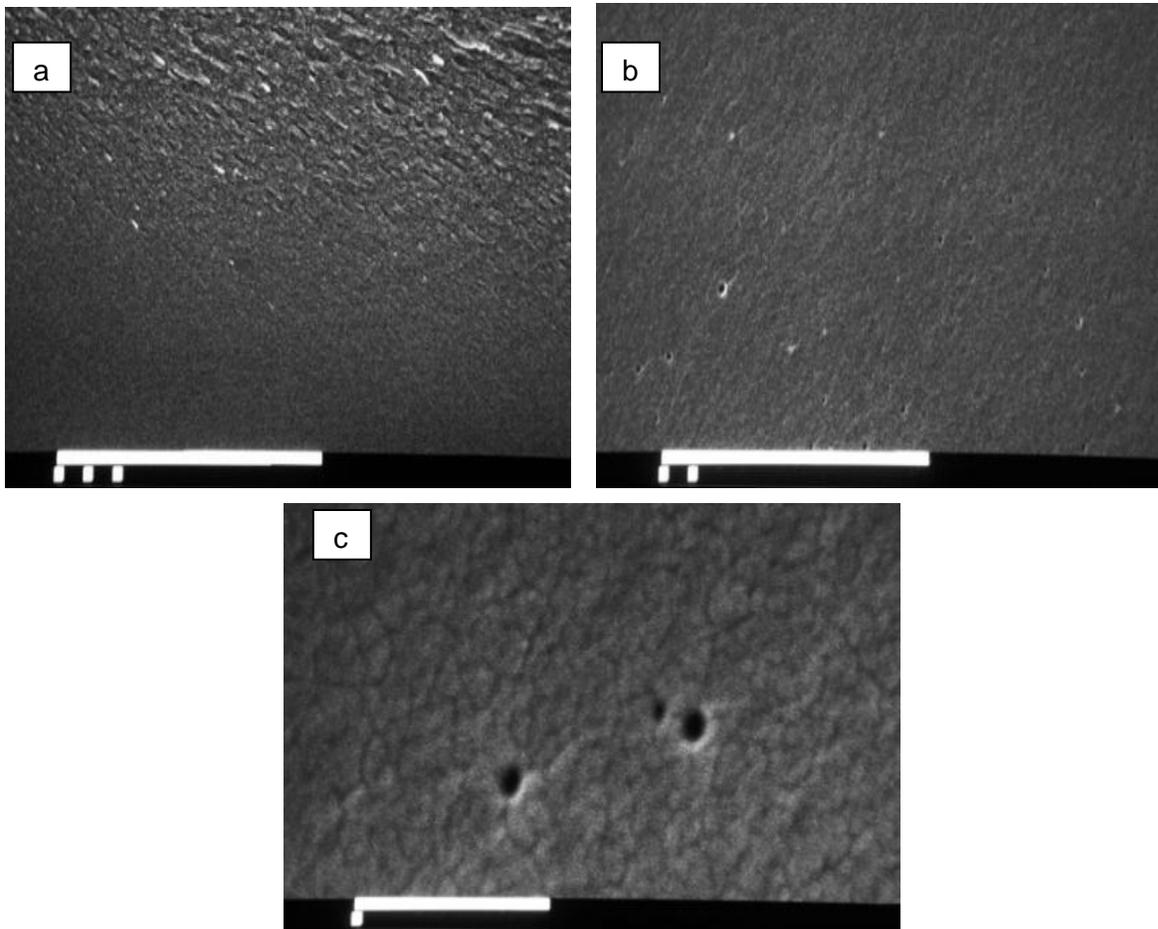


Figura 18. (a) Fotografía del hidrogel de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento a 450x, (b) fotografía del hidrogel de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento a 4500x y (c) fotografía del hidrogel de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento a 10000x. Fotografías tomadas por el técnico R. Robles.

En la figura 19(a) se puede observar el interior del hidrogel de HEMA con 6 %M de entrecruzante a 450x. Se aprecia una superficie heterogénea del lado izquierdo de la fotografía muy porosa e irregular, mientras que en el lado derecho se observa una superficie más homogénea con pequeñas grietas y con la fotografía 19(c) a 10000x se observa la presencia de pequeños poros; mientras que en la fotografía 19(b) se puede observar que el hidrogel de HEMA con mayor porcentaje molar de entrecruzamiento cargado con clorhidrato de pilocarpina, si sufre cambios en la superficie, la cual es un tanto homogénea pero con pequeñas grietas como se pudo observar a un aumento de 4500x.

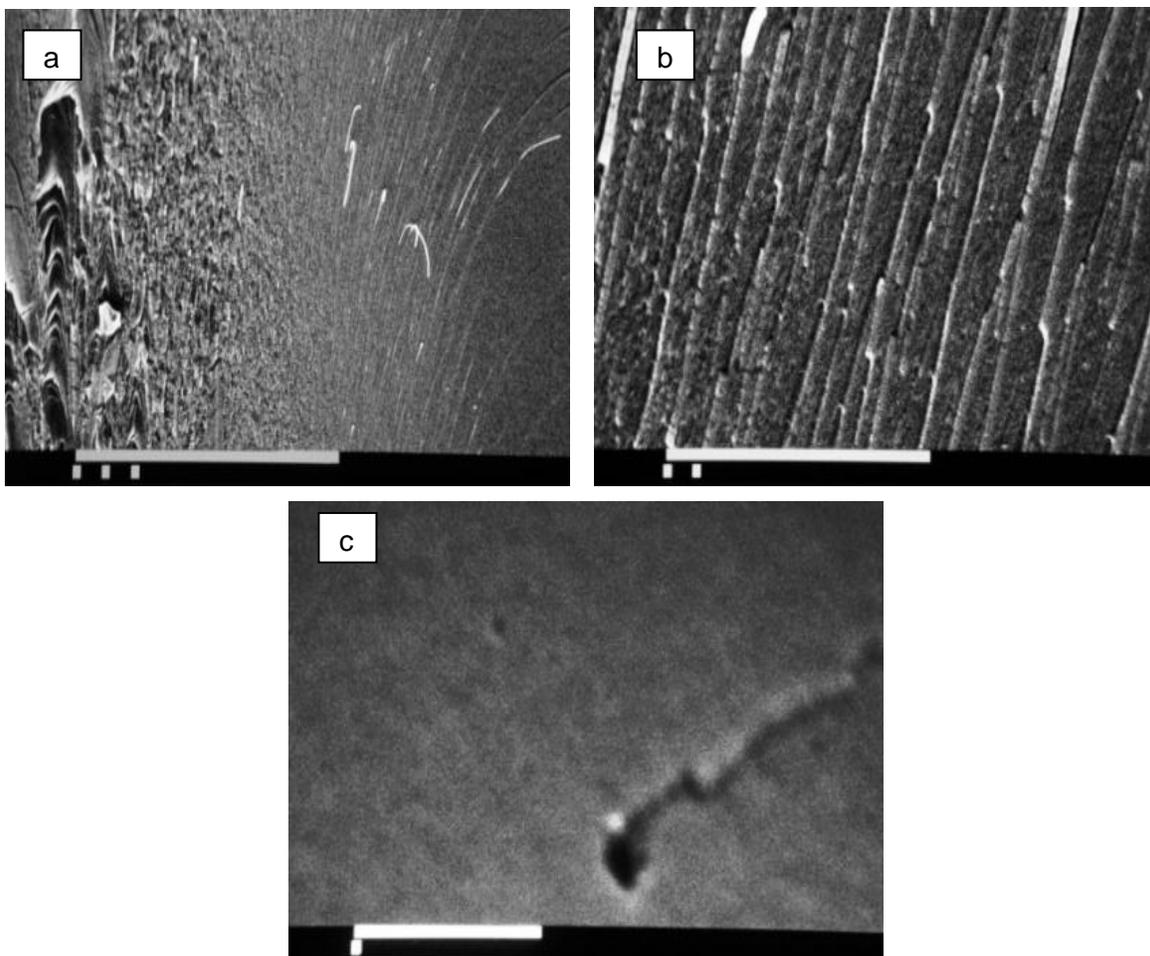


Figura 19. (a) fotografía del hidrogel de HEMA con 6%M de entrecruzamiento cargada con CP a 450x, (b) fotografía del hidrogel de HEMA con 6%M de entrecruzamiento cargada con CP a 4500x, y (c) fotografía del hidrogel de HEMA con 6%M de entrecruzamiento cargada con KT a 10000x. Fotografías tomadas por el técnico R. Robles.

Una muestra de hidrogel de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento que se utilizó para liberar ketorolaco trometamina, también se empleó para el análisis de la microscopía electrónica de barrido. En la fotografía 20(a) se puede observar que sufre la adherencia de partículas extrañas o fracciones de polímero en la superficie, mientras que en las fotografías 20(b) y (c) que fueron tomadas del interior del hidrogel se pudo observar que la superficie es homogénea pero muy irregular, si la comparamos con la fotografía del HEMA sin tratamiento en la fotografía 18(a), observamos que la superficie del hidrogel puro es muy regular y uniforme, mientras que la superficie de la muestra de hidrogel que se utilizó para la liberación, es irregular. Las alteraciones que sufrió esta muestra fueron debidas

al proceso de hinchamiento/secado para cargar el fármaco y a la posterior liberación del principio activo.

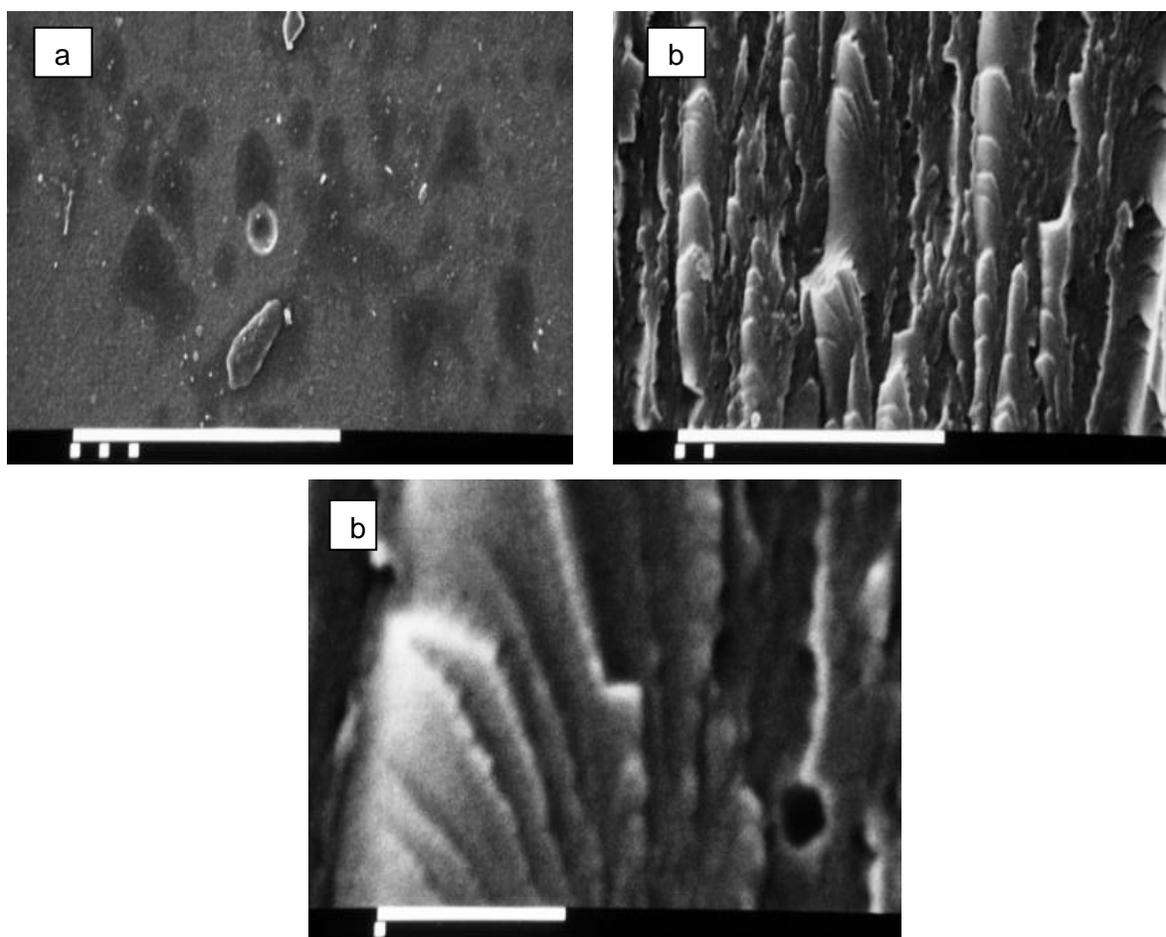


Figura 20. (a) fotografía del hidrogel de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento después de la liberación de KT a 450x, (b) fotografía del hidrogel de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento después de la liberación de KT a 4500x, y (c) fotografía del hidrogel de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento después de la liberación de KT a 10000x. Fotografías tomadas por el técnico R. Robles.

Al realizar la microscopía electrónica de barrido, es posible observar las partículas cristalinas de los fármacos en la superficie de las muestras del hidrogel de HEMA. Debido a que el fármaco se disolvió previamente en agua para poderlo incluir en las muestras de hidrogel, los principios activos quedaron dispersos en las redes poliméricas a nivel molecular, por esta razón al tomar las micrografías no se pudieron observar cristales. Costa y colaboradores en el 2010 en su investigación, donde trabajaron con lentes de contacto de marca comercial Balafilcon A impregnaron dos fármacos empleados para el tratamiento de

glaucoma como son el maleato de timolol y la acetazolamida, ellos si pudieron observar en micrografías tomadas a un aumento de 1000x pequeños cristales de los fármacos utilizados para su experimentación.

En el 2006, Gulsen y Chauhan estudiaron el efecto que tenía el contenido de agua en hidrogeles de HEMA sobre la transparencia, el hinchamiento y la difusión de la lidocaína. Realizaron estudios de microscopía electrónica de barrido para estudiar la morfología de los hidrogeles utilizados; encontrando que la presencia de agua durante la polimerización no afecta la estructura de los hidrogeles, cuando estos contienen cerca del 50 % de agua en su estructura en estado vítreo. También observaron que al utilizar los hidrogeles para liberar la lidocaina sufrían cambios en la superficie de las películas de HEMA entrecruzadas con EGDMA, además de observar poros de tamaño de 3 a 5 μm cuando tomaron las micrografías a un aumento de 1000x.

Gómez, Álvarez y Strumia en el 2003 estudiaron la influencia de la morfología de hidrogeles de HEMA entrecruzados con diferentes porcentajes de EGDMA sobre las modificaciones químicas y la retención de un principio activo (orto-fosfotreonina); ellos encontraron que el activo se conglomeraba en la superficie del hidrogel, y que además el grado de entrecruzamiento si afectaba directamente el tamaño del poro ya que cuando el porcentaje de entrecruzamiento era mayor, el tamaño del poro disminuía.

Zhao y colaboradores en el 2009 cuando sintetizaron hidrogeles biodegradables de HEMA con polietilenglicoles PEG's observaron el mismo comportamiento al realizar la microscopía electrónica de barrido. Al aumentar el porcentaje de entrecruzamiento disminuía el tamaño del poro, pero además observaron que el contenido de PEG los hacía hidrogeles de poros muy grandes de 200 a 300 μm , lo que los podría clasificar como hidrogeles macroporosos, mientras que los hidrogeles sintetizados con HEMA y MBA se podrían clasificar como hidrogeles microporosos según la clasificación descrita por Gehrke y Lee en 1990, ya que contienen poros menores de 10 μm .

Kapoor y colaboradores en el 2009 evaluaron la liberación prolongada de ciclosporina A para tratamiento oftálmico utilizando lentes de contacto fabricados de HEMA. Observaron que al adicionar diferentes tipos de Brij[®] la morfología cambiaba. Cuando obtuvieron imágenes por microscopía electrónica de barrido se determinó que el tamaño de los poros, así como su superficie del hidrogel variaba dependiendo de la concentración y el tipo de Brij que se adicionaba a los lentes de contacto de HEMA.

Los resultados obtenidos en la microscopía electrónica de barrido sirvieron para poder clasificar los hidrogeles de HEMA entrecruzados con MBA sintetizados en esta investigación como microporosos; además se observó que los polímeros sufren cambios en la superficie y en su estructura interna cuando se les incluye en las redes los principios activos, que en este caso fueron el CP y el KT. Además, los hidrogeles también sufren un cierto desgaste o modificación en la superficie después de que los principios activos son liberados.

VII. CONCLUSIONES.

En este trabajo experimental se logró sintetizar hidrogeles pH-sensibles de 2-hidroxietil metacrilato (HEMA) entrecruzados con dos diferentes porcentajes molares de metilenbisacrilamida 3 y 6 %M. El hinchamiento de estos hidrogeles fue dependiente del pH y los hidrogeles con 6 %M de entrecruzante fueron los que mostraron mayor hinchamiento.

El método de hinchamiento-secado permitió la incorporación de ketorolaco trometamina y de clorhidrato de pilocarpina en los hidrogeles. Al analizar los perfiles de liberación de estos principios activos se determinó que tienen un mecanismo de liberación no fickiano y que se ajustan al modelo de Higuchi.

Se logró retardar la velocidad de liberación de los principios activos y se observó que el ketorolaco trometamina liberó más lentamente, mientras que, la liberación del clorhidrato de pilocarpina fue más rápida.

La microscopía electrónica de barrido permitió determinar que el método de hinchamiento-secado empleado para incorporar los fármacos y la liberación de los principios activos; modificaron las características de la superficie y del interior de los hidrogeles.

Los resultados obtenidos permiten afirmar que los hidrogeles de 2-hidroxietil metacrilato entrecruzados con metilenbisacrilamida son potenciales sistemas de liberación de aplicación oftálmica. Sin embargo, para disminuir la velocidad de liberación de los principios activos incluidos en los hidrogeles debe modificarse la cantidad del agente entrecruzante, para asegurarse que puedan desempeñarse como Sistemas de Liberación Controlada.

VIII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Ahuja, M., Dhake, A.S., Sharma, S.K., y Majumdar, D.K. (2008, Junio). Topical Ocular Delivery of NSAIDs. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 10(2), 229-241.
2. Ali, M., Horikawa, S., Venkatesh, S., Hong, J.W., y Byrne, M.E. (2007). Zero-order therapeutic release from imprinted hydrogel contact lenses within in vitro physiological ocular tear flow. *Controlled Release*, 124, 154-162.
3. Álvarez, L.C., Yañez, F., Barreiro I.R. y Concheiro A. (2006). Imprinted soft contact lenses as norfloxacin delivery systems. *Controlled Release*, 113, 236-244.
4. Anderson, R.L. (1987). Linear relationships between two variables: Calibration curves and other predictions. *Practical statistics for analytical chemists* (pag. 89-121). New York: Van Nostrand Reinhold.
5. Arredondo, P.A., y Londoño, L.M.E. (2009, Enero-Junio). Hidrogeles. Potenciales biomateriales para la liberación controlada de medicamentos. *Revista Ingeniería Biomédica*, 3(5), 83-94.
6. Bajpai, A.K., Shukla, S.K., Bhanu, S. y Kankane, S. (2008). Responsive polymers in controlled drug delivery. *Progress in Polymer Science*, 33, 1088–1118.
7. Botet, G.M., García, P.C.M., Martínez, E.V., y Moreno, C.B. (2009). Estabilidad del colirio de pilocarpina 2%. *Revista Cubana de Farmacia*, 43(4), 61-67.
8. Chaterji, S., Kwon, L.I.K., y Park, K. (2007). Smart polymeric gels: Redefining the limits of biomedical devices. *Progress in Polymer Science*, 32, 1083-1122.
9. Chien, Y.W. (1992). Ocular Drug Delivery and Delivery Systems. Mitra (Ed.), *Novel Drug Delivery Systems*, (pag. 269-299). New York: Marcel Dekker.
10. Costa, V.P., Braga, M.E.M., Duarte, C.M.M., Álvarez, L.C., Concheiro, A., Gil, M.H., y De Sousa, H.C. (2010). Anti-glaucoma drug-loaded contact

- lenses prepared using supercritical solvent impregnation. *The Journal of Supercritical Fluids*, 53, 165-173.
11. Eljarrat, B.E., Peér, J., y Domb, A.J. (2010). New Techniques for Drug Delivery to the Posterior Eye Segment. *Pharmaceutical Research*, 27 (4), 530-543.
 12. Escobar, J.L., García, D.M., Zaldivar, D., y Katime, I. (2002, Julio). Hidrogeles. Principales características en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos. *Revista Iberoamericana Polímeros*, 3(3), 1-25.
 13. Felt, O., Baeyens, V., Zignani, M., Buri, P., y Gurny, R. (1999). Mucosal drug delivery, ocular. En E. Mathiowitz (Ed.), *Encyclopedia of controlled drug delivery*, vol. 2 (pag. 605- 622). E. U. A: Jhon Wiley & Sons.
 14. Ferreira, L., Vidal, M.M., y Gil, M.H. (2000). Evaluation of poly(2-hydroxyethyl methacrylate) gels as drug delivery systems at different pH values. *International Journal of Pharmaceutics*, 194, 169-180.
 15. Gehrke, S.H., y Lee, P.I. (1990). Hydrogels for drug delivery systems. En Y. W. Chien (Ed.), *Synthetic Hydrogels*. Vol. 41 (Pag. 333-385). E. U. A.: Marcel Dekker.
 16. Ging, H., Jan, A.G., y Chin, C.C. (2001). Poly (2-hydroxyethyl metacrylate) film as a drug delivery system for pilocarpine. *Biomaterials*, 22, 1763-1769.
 17. Gómez, C.G., Álvarez, C.I., Y Strumia, M.C. (2003). Influence of the morphology of poly (EGDMA-co-HEMA) on the chemical modifications and retention of O-phosphothreonine. *Journal Biochemical and Biophysical Methods*, 55, 23-36.
 18. Gulsen, D., y Chauhan, A. (2006). Effect of water content on transparency, swelling, lidocaine diffusion in p-HEMA gels. *Membrane Science*, 269, 35-48.
 19. Gupta, A.K., Madan, S., Majumdar, D.K., y Maitra, A. (2000). Ketorolac entrapped in polymeric micelles: preparation, characterisation and ocular anti-inflammatory studies. *International Journal of Pharmaceutics*, 209, 1-14.

20. Gupta, P., Vermani, K., y Garg, S. (2002, Mayo). Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *Drug Discovery Today*, 7(10), 569-570.
21. Hamilton, C.J., y Tighe B. J. (1989). Polymerization in Aqueous Solution. En D. F., Sweeney (Ed.), *Comprehensive Polymer Science*, vol. 3 (pag. 261-269). UK: Oxford.
22. Huang, X., y Brazel, C.S. (2001). On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 73, 121-136.
23. He, H., Cao, X., y Lee, L.J. (2004). Design of a novel hydrogel-based intelligent system for controlled drug release. *Controlled Release*, 95, 391-402.
24. Hoffman, A.S. (2002). Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 43, 3-12.
25. Kaneko, Y., Sakai, K., y Okano, M. (2001). Sustained release (water absorption)-Drug delivery system. Y., Osada, y K., Kajiwara (Eds.), *Gels Handbook, Functions*, vol. 2 (pag. 46-77). E. U. A.: Chief.
26. Kapoor, Y., Thomas, J.C., Tan, G. John, V.T., y Chauhan, A. (2009). Surfactant-laden soft contact lenses for extended delivery of ophthalmic drugs. *Biomaterials*, 30, 867-878.
27. Karlgard, C.C.S., Wong, N.S., Jones, L.W., y Moresoli, C. (2003). In vitro uptake and release studies of ocular pharmaceuticals agents by silicon-containing and p-HEMA hydrogel contact lens materials. *International Journal of Pharmaceutics*, 257, 141-151.
28. Kim, J., Conway, A., y Chauhan, A. (2008). Extended delivery of ophthalmic drugs by silicone hydrogel contact lenses. *Biomaterials*, 29, 2259-2269.
29. Kim, J.S., Flach, A.J., y Jampol, L.M. (2010, Marzo-Abril). Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Ophthalmology. *Survey of Ophthalmology*, 55(2), 108-133.
30. Kost, J., y Langer, R. (2001). Responsive polymeric delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46, 125-148.

31. Li, L., y Lee, L. J. (2005). Photopolymerization of HEMA/DEGDMA hydrogels in solution. *Polymer*, 46, 11540–11547.
32. Lin, C.C. y Metters, A.T. (2006). Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58, 1379-1408.
33. Lloyd, A.W., Faragher, R.G.A., y Denyer, S.P. (2001). Ocular biomaterials and implants. *Biomaterials*, 22, 769-785.
34. Lowman, A. M., y Peppas, N. A. (1999). Hydrogels. En E. Mathiowitz (Ed.), *Encyclopedia of controlled drug delivery*, vol. 2 (pag. 397- 415). E. U. A: Jhon Wiley & Sons.
35. Lu, S., y Anseth, K.S. (1999). Photopolymerization of multilaminated poly(HEMA) hydrogels for controlled release. *Controlled Release*, 57, 291-300.
36. Mathew, S.T., Devi, S.G., y Sandhya. (2007). Formulation and Evaluation of Ketorolac Tromethamine-loaded Albumin Microspheres for Potential Intramuscular Administration. *AAPS PharmSciTech*, 8(1), artículo 14.
37. Malhotra, M., y Majumdar, D.K. (2006). Aqueous, Oil, and Ointment Formulations of Ketorolac: Efficacy Against Prostaglandin E₂-Induced Ocular Inflammation and Safety: A Technical Note. *AAPS PharmSciTech*, 7(4), artículo 96.
38. Nanjawade, B.K., Manvi, F.V., y Manjappa, A.S. (2007). In situ-forming hydrogels for sustained ophthalmic drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 122, 119-134.
39. Pavlyuchenko, V.N., e Ivanchev, S.S. (2009). Composite Polymer Hydrogels. *Polymer Science*, 51(7), 743-760.
40. Pijls, R.T., Cruysberg, L.P.J., Nuijts, R.M.M.A., Dias, A.A., y Koole, L.H. (2007). Capacity and tolerance of a new device for ocular drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 341, 152-161.
41. Plazonnet, B. (2003). Ophthalmic Drug Delivery. Mitra (Ed.) *Fundamentals of Rate-controlled Drug Delivery*, (pag. 289-305). New York: Marcel Dekker.

42. Rosa, D.S.J.F., Álvarez, L.C., Silva, M., Balsa, L., Couceiro, J., Torres, L.J.J., y Concheiro, A. (2009). Soft contact lenses functionalized with pendant cyclodextrins for controlled drug delivery. *Biomaterials*, 30, 1348-1355.
43. Teijón, J.M., Trigo, R.M. García, O., y Blanco, M.D. (1997). Cytarabine trapping in poly (2- hydroxyethyl methacrylate) hydrogels: drug delivery studies. *Biomaterials*, 18, 383-388.
44. Tomic', S.Lj., Micic', M.M., Filipovic', J.M., y Suljovrujic, E.H. (2007). Swelling and drug release behavior of poly (2-hydroxyethyl methacrylate/itaconic acid) copolymeric hydrogels obtained by gamma irradiation. *Radiation Physics and Chemistry*, 76, 801-810.
45. Wittpenn, J.R., Silverstein, S., Heier, J., Kenyon, K.R. Hunkeler, J.D. y Earl, M. (2008). A Randomized, Masked Comparison of Topical Ketorolac 0.4% Plus Steroid vs Steroid Alone in Low-Risk Cataract Surgery Patients. *Ophthalmol*, 146, 554-560.
46. Xue, W., Huglin, M.B., Liao, B., y Jones, T.G.J. (2007). Swelling behaviour of crosslinked hydrogels based on (2-hydroxyethyl methacrylate) with a zwitterionic comonomer (1-3-sulfopropyl-2-vinyl-pyridinium betaine). *European Polymer Journal*, 43, 915-927.
47. Zhao, C., Zhuang, X., He, P., Xiao, C., He, C., Sun, J., Chen, X., y Jing, X. (2009). Synthesis of biodegradable thermo- and pH-responsive hydrogels for controlled drug release. *Polymer*, 50, 4308-4316.

VII. ANEXO.

Tabla 1. Cinéticas de hinchamiento de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento a diferentes pH's de trabajo.

Tiempo (hr)	Gel (g) pH = 2.3	% de Hinchamiento	Gel (g) pH = 4.5	% de Hinchamiento	Gel (g) pH = 6.8	% de Hinchamiento	Gel (g) pH = 7.5	% de Hinchamiento
0	0.0644	0	0.0379	0	0.0358	0	0.0440	0
0.08	0.0737	14.44	0.0447	17.94	0.04	11.73	0.0492	11.82
0.17	0.0743	15.37	0.0475	25.33	0.0418	16.76	0.0515	17.05
0.25	0.0843	30.90	0.0495	30.61	0.0426	18.99	0.0526	19.55
0.5	0.0904	40.37	0.0539	42.22	0.0469	31.01	0.0555	26.14
0.75	0.0957	48.60	0.055	45.12	0.0492	37.43	0.0576	30.91
1	0.0993	54.19	0.0581	53.30	0.0510	42.46	0.0590	34.09
1.5	0.1015	57.61	0.0602	58.84	0.0525	46.65	0.0608	38.18
2	0.1019	58.23	0.0616	62.53	0.0529	47.77	0.0620	40.91
2.5	0.1035	60.71	0.0617	62.80	0.0534	49.16	0.0617	40.23
3	0.1042	61.80	0.0623	64.38	0.0534	49.16	0.0623	41.59
3.5	0.1042	61.80	0.0623	64.38	0.0534	49.16	0.0617	40.23
22	0.1048	62.73	0.0634	67.28	0.0539	50.56	0.0628	42.73
24	0.1048	62.73	0.0625	64.91	0.0546	52.51	0.0630	43.18
27	0.1039	61.34	0.0633	67.02	0.0542	51.40	0.0633	43.86
46	0.1039	61.34	0.0633	67.02	0.0546	52.51	0.0638	45.00
48	0.1040	61.49	0.0633	67.02	0.0543	51.68	0.0639	45.23
51	0.1040	61.49	0.0629	65.96	0.0541	51.12	0.0639	45.23
70	0.1039	61.34	0.0628	65.70	0.0546	52.51		
74	0.1040	61.49	0.0627	65.44	0.0542	51.40		

El porcentaje de hinchamiento se obtuvo utilizando la siguiente fórmula.

$$\% \text{ de Hinchamiento} = ((P_{mh} - P_{ms})/P_{ms}) \times 100.$$

Donde: **P_{mh}** = Es el peso de la muestra hidratada.

P_{ms} = Es el peso de la muestra seca.

Esta fórmula es la que se utilizó para calcular todos los porcentajes de hinchamiento para todos los pH's de trabajo y para ambos lotes de HEMA con diferente porcentaje molar de agente entrecruzante.

Tabla 2. Cinéticas de hinchamiento de HEMA 6 %M a diferentes pH's de trabajo.

Tiempo (hr)	Gel (g) pH = 2.3	% de Hinchamiento	Gel (g) pH = 4.5	% de Hinchamiento	Gel (g) pH = 6.8	% de Hinchamiento	Gel (g) pH = 7.5	% de Hinchamiento
0	0.0501	0	0.0310	0	0.0227	0	0.0226	0
0.083	0.0569	13.57	0.0356	14.84	0.0265	16.74	0.0254	12.39
0.166	0.0601	19.96	0.0377	21.61	0.0278	22.47	0.0255	12.83
0.250	0.0616	22.95	0.0380	22.58	0.0286	25.99	0.0264	16.81
0.5	0.0679	35.53	0.0415	33.87	0.0309	36.12	0.0276	22.12
0.75	0.0714	42.51	0.0438	41.29	0.0326	43.61	0.0283	25.22
1	0.0735	46.71	0.0460	48.39	0.0339	49.34	0.029	28.32
1.5	0.0767	53.09	0.0483	55.81	0.0349	53.74	0.0293	29.65
2	0.0779	55.49	0.0496	60.00	0.0359	58.15	0.0304	34.51
2.5	0.0785	56.69	0.0503	62.26	0.0381	67.84	0.0308	36.28
3	0.0794	58.48	0.0508	63.87	0.038	67.40	0.0306	35.40
22	0.0810	61.68	0.0542	74.84	0.0377	66.08	0.0309	36.73
24	0.0810	61.68	0.0542	74.84	0.0377	66.08	0.0311	37.61
27	0.0815	62.67	0.0542	74.84	0.0377	66.08	0.0312	38.05
46	0.0812	62.08	0.0542	74.84	0.0378	66.52	0.0315	39.38
48	0.0813	62.28	0.0541	74.52	0.038	67.40	0.0317	40.27
51	0.0810	61.68	0.0542	74.84	0.0381	67.84	0.0315	39.38
70	0.0808	61.28	0.0543	75.16	0.0381	67.84	0.0314	38.94
74	0.0808	61.28	0.0543	75.16	0.0378	66.52		

Tabla 3. Cinéticas de hinchamiento de HEMA 3 %M por triplicado a pH = 7.4.

Tiempo (hr)	Gel (mg) pH = 7.4	% de Hinchamiento	Gel (mg) pH = 7.4	% de Hinchamiento	Gel (mg) pH = 7.4	% de Hinchamiento	% de Hinchamiento
0.08	41.5	0.00	42.9	0.00	39	0.00	0.000
0.17	50.4	21.45	52.3	21.91	48.8	25.13	22.828
0.25	54.6	31.57	54.8	27.74	51.0	30.77	30.025
0.33	56.0	34.94	56.4	31.47	52.0	33.33	33.247
0.50	56.7	36.63	57.1	33.10	52.3	34.10	34.610
0.67	57.4	38.31	58.2	35.66	53.3	36.67	36.881
0.83	58.3	40.48	59.4	38.46	54.0	38.46	39.135
1	58.6	41.20	60.0	39.86	54.6	40.00	40.355
1.25	59.1	42.41	60.3	40.56	55.4	42.05	41.673
1.50	59.1	42.41	60.5	41.03	55.9	43.33	42.256
1.75	59.4	43.13	60.5	41.03	55.9	43.33	42.497
2	59.4	43.13	60.0	39.86	56.0	43.59	42.194
2.3	59.6	43.61	60.0	39.86	56.2	44.10	42.526
2.7	60.2	45.06	61.8	44.06	56.8	45.64	44.919
3	60.8	46.51	62.8	46.39	57.1	46.41	46.434
3.5	60.9	46.75	62.9	46.62	56.0	43.59	45.652
4	60.8	46.51	62.4	45.45	56.3	44.36	45.440
4.5	61.0	46.99	62.8	46.39	57.1	46.41	46.595
5	60.5	45.78	62.4	45.45	56.5	44.87	45.370
5.5	60.4	45.54	62.8	46.39	56.9	45.90	45.942
6	59.8	44.10	62.0	44.52	56.2	44.10	44.240
28	59.8	44.10	61.5	43.36	56.2	44.10	43.852
30	60.0	44.58	62.0	44.52	57.0	46.15	45.085
50	60.3	45.30	61.9	44.29	56.7	45.38	44.992
53	59.8	44.10	61.3	42.89	55.7	42.82	43.269
129	59.2	42.65	61.4	43.12	55.0	41.03	42.267
133	60.1	44.82	61.6	43.59	55.8	43.08	43.829

Tabla 4. Cinéticas de hinchamiento de HEMA 6 % M por triplicado a pH = 7.4.

Tiempo (hr)	Gel (mg) pH = 7.4	% de Hinchamiento	Gel (mg) pH = 7.4	% de Hinchamiento	Gel (mg) pH = 7.4	% de Hinchamiento	% de Hinchamiento
0	64.1	0.00	70.7	0.00	65.6	0.00	0.00
0.083	73.1	14.04	80.1	13.30	74.2	13.11	13.48
0.167	76.7	19.66	83.7	18.39	77.7	18.45	18.83
0.25	78.8	22.93	86.5	22.35	79.8	21.65	22.31
0.333	81.2	26.68	89.3	26.31	82.6	25.91	26.30
0.5	82.8	29.17	91.5	29.42	84.6	28.96	29.19
0.667	85.4	33.23	93.2	31.82	86.9	32.47	32.51
0.833	87.5	36.51	96.2	36.07	89.5	36.43	36.34
1	89.4	39.47	98.1	38.76	90.4	37.80	38.68
1.25	89.8	40.09	99.7	41.02	91.7	39.79	40.30
1.5	90.9	41.81	100.6	42.29	92.7	41.31	41.80
1.75	91.9	43.37	101.9	44.13	94.0	43.29	43.60
2	93.2	45.40	102.9	45.54	94.1	43.45	44.80
2.3	93.6	46.02	103.6	46.53	94.1	43.45	45.33
2.7	94.6	47.58	104.5	47.81	96.5	47.10	47.50
3	95.2	48.52	105.6	49.36	97.0	47.87	48.58
3.5	95.3	48.67	102.7	45.26	96.9	47.71	47.22
4	95.5	48.99	104.4	47.67	97.1	48.02	48.22
4.5	95.2	48.52	104.6	47.95	97.2	48.17	48.21
5	96.1	49.92	106.1	50.07	97.0	47.87	49.29
5.5	96.1	49.92	105.2	48.80	96.8	47.56	48.76
6	96.1	49.92	105.9	49.79	96.5	47.10	48.94
28	102.0	59.13	111.0	57.00	102.0	55.49	57.21
30	100.1	56.16	110.6	56.44	101.6	54.88	55.83
50	101.6	58.50	111.2	57.28	102.1	55.64	57.14
53	100.3	56.47	110.9	56.86	100.5	53.20	55.51
129	102.0	59.13	112.0	58.42	102.4	56.10	57.88
133	102.4	59.75	112.7	59.41	102.5	56.25	58.47

Tabla 5. Cinética de hinchamiento de HEMA 3 %M por triplicado a pH = 6.8.

Tiempo (min)	Gel (mg) pH = 6.8	% de Hinchamiento	Gel (mg) pH = 6.8	% de Hinchamiento	Gel (mg) pH = 6.8	% de Hinchamiento	% de Hinchamiento
0	43	0	53	0.00	40	0.00	0.000
0.083	49	13.95	62	16.98	46	15.00	15.312
0.17	52	20.93	65	22.64	50	25.00	22.857
0.25	55	27.91	67	26.42	53	32.50	28.941
0.5	60	39.53	72	35.85	55	37.50	37.628
0.75	62	44.19	74	39.62	58	45.00	42.936
1.0	60	39.53	75	41.51	59	47.50	42.848
1.5	64	48.84	77	45.28	60	50.00	48.040
2.0	63	46.51	74	39.62	60	50.00	45.378
2.5	63	46.51	76	43.40	60	50.00	46.636
3.5	63	46.51	76	43.40	59	47.50	45.803
4.5	65	51.16	78	47.17	60	50.00	49.444
5.6	63	46.51	76	43.40	59	47.50	45.803
26.0	64	48.84	78	47.17	60	50.00	48.669
29.0	64	48.84	77	45.28	59	47.50	47.207

Tabla 6. Cinética de hinchamiento de HEMA 6 %M por triplicado a pH = 6.8.

Tiempo (min)	Gel (mg) pH = 6.8	% de Hinchamiento	Gel (mg) pH = 6.8	% de Hinchamiento	Gel (mg) pH = 6.8	% de Hinchamiento	% de Hinchamiento
0	58	0.00	63	0.00	60	0.00	0.000
0.083	67	15.52	72	14.29	69	15.00	14.934
0.17	69	18.97	76	20.63	73	21.67	20.422
0.25	71	22.41	79	25.40	76	26.67	24.826
0.5	75	29.31	84	33.33	81	35.00	32.548
0.75	80	37.93	87	38.10	84	40.00	38.675
1.0	82	41.38	90	42.86	86	43.33	42.523
1.5	86	48.28	93	47.62	88	46.67	47.521
2.0	86	48.28	94	49.21	88	46.67	48.050
2.5	86	48.28	94	49.21	89	48.33	48.605
3.5	88	51.72	96	52.38	90	50.00	51.368
4.5	86	48.28	96	52.38	90	50.00	50.219
5.6	86	48.28	96	52.38	90	50.00	50.219
26.0	88	51.72	96	52.38	91	51.67	51.924
29.0	88	51.72	97	53.97	91	51.67	52.453

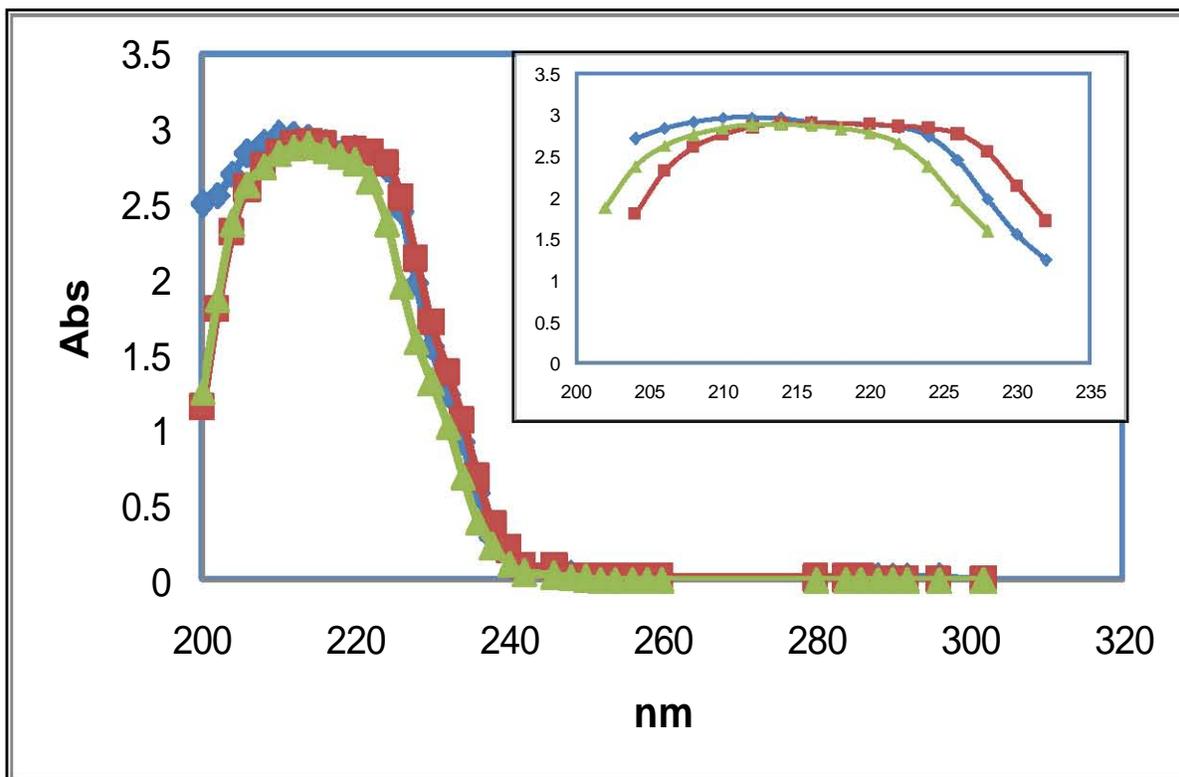


Gráfico 1. Espectro de absorción de clorhidrato de pilocarpina CP a los diferentes pH's de trabajo. (♦) a pH=4.5, (■) a pH=6.8 y (▲) a pH=7.4. Absorbancia contra longitud de onda.

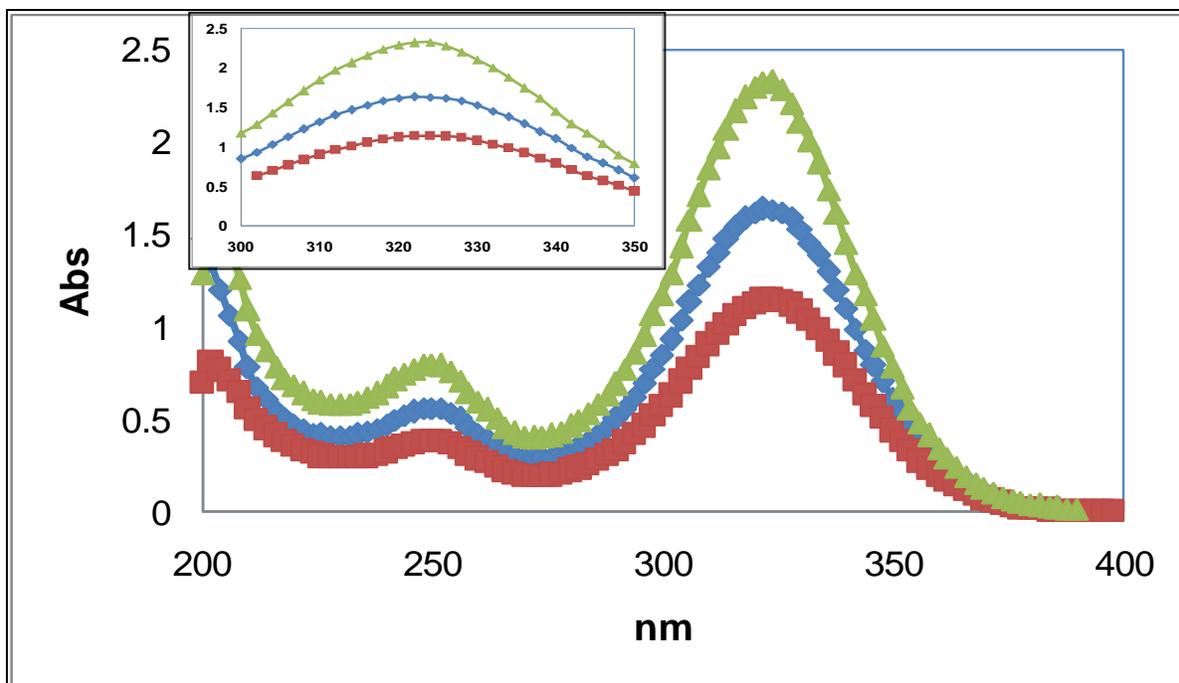


Gráfico 2. Espectro de absorción de ketorolaco trometamina KT a los diferentes pH's de trabajo. (♦) a pH=4.5, (■) a pH=6.8 y (▲) a pH=7.4. Absorbancia contra longitud de onda.

Tabla 7. Datos de la curva de calibración de CP en agua y de la determinación de los límites de confianza del intercepto.

F	Con.	Abs	X	X	W	W	X x W	Con.	Z	H	H
24.615	0.0195	0.480	-0.039	0.001521	-0.896	0.802816	0.034944	0.000380	0.506833	-0.026833	0.000720
24.051	0.0195	0.469	-0.039	0.001521	-0.907	0.822649	0.035373	0.000380	0.506833	-0.037833	0.001431
25.231	0.0195	0.492	-0.039	0.001521	-0.884	0.781456	0.034476	0.000380	0.506833	-0.014833	0.000220
24.641	0.0390	0.961	-0.020	0.000380	-0.415	0.172225	0.008093	0.001521	0.941667	0.019333	0.000374
24.256	0.0390	0.946	-0.020	0.000380	-0.430	0.184900	0.008385	0.001521	0.941667	0.004333	0.000019
24.410	0.0390	0.952	-0.020	0.000380	-0.424	0.179776	0.008268	0.001521	0.941667	0.010333	0.000107
24.085	0.0585	1.409	0.000	0	0.033	0.001089	0	0.003422	1.376500	0.032500	0.001056
24.051	0.0585	1.407	0.000	0	0.031	0.000961	0	0.003422	1.376500	0.030500	0.000930
23.521	0.0585	1.376	0.000	0	0	0	0	0.003422	1.376500	-0.000500	2.5E-07
23.782	0.0780	1.855	0.0195	0.000380	0.479	0.229441	0.009341	0.006084	1.811333	0.043667	0.001907
23.744	0.0780	1.852	0.0195	0.000380	0.476	0.226576	0.009282	0.006084	1.811333	0.040667	0.001654
23.397	0.0780	1.825	0.0195	0.000380	0.449	0.201601	0.008756	0.006084	1.811333	0.013667	0.000187
22.749	0.0975	2.218	0.039	0.001521	0.842	0.708964	0.032838	0.009506	2.246167	-0.028167	0.000793
22.441	0.0975	2.188	0.039	0.001521	0.812	0.659344	0.031668	0.009506	2.246167	-0.058167	0.003383
22.779	0.0975	2.221	0.039	0.001521	0.845	0.714025	0.032955	0.009506	2.246167	-0.025167	0.000633
357.75556	0.8775	20.651	Sumatoria	0.011408	0.011	5.685823	0.254378	0.062741	20.64750	0.0035	0.013415
23.85037	0.0585	1.377	Prom.								

Fórmulas para obtener los valores de las tablas de las diferentes curvas de calibración.

F = Absorbancia/Concentración

X = Concentración – Promedio de las Concentraciones.

W = Absorbancia – Promedio de las absorbancias.

Z = [Concentración de sistema(X) x Pendiente de la recta obtenida (m)] + Ordenada al origen(a)

G = Raíz cuadrada (H^2 /Numero de datos menos dos)

H = Absorbancia - Z

Coefficiente de variación = (Promedio de F/Desviación estándar de F) x 100

Ordenada al origen = Promedio de Abs – (Promedio de Concentración x Pendiente)

Desviación de la pendiente = (G / raíz cuadrada de la sumatoria de X^2)

Desviación de la ordenada al origen = $\frac{(G \times \text{raíz cuadrada de sumatoria Conc.}^2)}{(\text{Número de datos menos dos} \times \text{suma de } X^2)}$

Límite de confianza = Valor de la t de student x desviación de la ordenada al origen.

Tabla 8. Datos de la curva de calibración de KT en agua y de la determinación de los límites de confianza del intercepto.

F	Con.	Abs	X	X	W	W	X x W	Con.	Z	H	H
52.233	0.0103	0.538	-0.021	0.00042	-1.087	1.18157	0.02239	0.00011	0.57673	-0.03873	0.001500
53.883	0.0103	0.555	-0.021	0.00042	-1.070	1.14490	0.02204	0.00011	0.57673	-0.02173	0.000472
53.786	0.0103	0.554	-0.021	0.00042	-1.071	1.14704	0.02206	0.00011	0.57673	-0.02273	0.000517
53.689	0.0206	1.106	-0.010	0.00011	-0.519	0.26936	0.00535	0.00042	1.10046	0.005535	0.000031
54.126	0.0206	1.115	-0.010	0.00011	-0.510	0.26010	0.00525	0.00042	1.10046	0.014535	0.000211
53.786	0.0206	1.108	-0.010	0.00011	-0.517	0.26729	0.00533	0.00042	1.10046	0.007535	0.000057
53.994	0.0308	1.663	-0.0001	0.00000	0.038	0.00144	-3.8E-06	0.00095	1.61911	0.043888	0.001926
53.007	0.0306	1.622	-0.0003	0.00000	-0.003	0.00001	9E-07	0.00094	1.60894	0.01306	0.000170
52.589	0.0309	1.625	0	0.00000	0	0	0	0.00095	1.62420	0.000803	0.000001
53.932	0.0412	2.222	0.010	0.00011	0.597	0.35641	0.00615	0.00170	2.14793	0.074071	0.005486
54.369	0.0412	2.240	0.010	0.00011	0.615	0.37823	0.00633	0.00170	2.14793	0.092071	0.008477
52.840	0.0412	2.177	0.010	0.00011	0.552	0.30470	0.00569	0.00170	2.14793	0.029071	0.000845
50.078	0.0515	2.579	0.021	0.00042	0.954	0.91012	0.01965	0.00265	2.67166	-0.09266	0.008586
50.874	0.0515	2.620	0.021	0.00042	0.995	0.99003	0.02050	0.00265	2.67166	-0.05166	0.002669
51.437	0.0515	2.649	0.021	0.00042	1.024	1.04858	0.02109	0.00265	2.67166	-0.02266	0.000514
794.623	0.4631	24.373	Sumatoria	0.00318	-0.002	8.25977	0.16183	0.01748	24.3426	0.030384	0.031462
52.975	0.0309	1.625	Prom.								

Tabla 9. Datos de la curva de calibración de KT en solución reguladora de pH= 4.5 y de la determinación de los límites de confianza del intercepto.

F	Con.	Abs	X	X ²	W	W ²	X x W	Con.	Z	H	H ²
61.60	0.005	0.308	-0.02083	4.3E-04	-1.18172	1.39647	0.02462	2.5E-05	0.3213	-0.0133	1.8E-04
63.40	0.005	0.317	-0.02083	4.3E-04	-1.17272	1.37528	0.02443	2.5E-05	0.3213	-0.0043	1.9E-05
65.40	0.005	0.327	-0.02083	4.3E-04	-1.16272	1.35192	0.02422	2.5E-05	0.3213	0.0057	3.2E-05
58.50	0.010	0.585	-0.01583	2.5E-04	-0.90472	0.81852	0.01432	1.0E-04	0.6016	-0.0166	2.8E-04
58.80	0.010	0.588	-0.01583	2.5E-04	-0.90172	0.81310	0.01428	1.0E-04	0.6016	-0.0136	1.9E-04
60.80	0.010	0.608	-0.01583	2.5E-04	-0.88172	0.77743	0.01396	1.0E-04	0.6016	0.0064	4.1E-05
57.55	0.020	1.151	-0.00583	3.4E-05	-0.33872	0.11473	0.00198	4.0E-04	1.1623	-0.0113	1.3E-04
58.40	0.020	1.168	-0.00583	3.4E-05	-0.32172	0.10351	0.00188	4.0E-04	1.1623	0.0057	3.3E-05
59.90	0.020	1.198	-0.00583	3.4E-05	-0.29172	0.08510	0.00170	4.0E-04	1.1623	0.0357	1.3E-03
56.87	0.030	1.706	0.00417	1.7E-05	0.21628	0.04678	0.00090	9.0E-04	1.7229	-0.0169	2.9E-04
57.90	0.030	1.737	0.00417	1.7E-05	0.24728	0.06115	0.00103	9.0E-04	1.7229	0.0141	2.0E-04
58.00	0.030	1.740	0.00417	1.7E-05	0.25028	0.06264	0.00104	9.0E-04	1.7229	0.0171	2.9E-04
56.58	0.040	2.263	0.01417	2.0E-04	0.77328	0.59796	0.01096	1.6E-03	2.2835	-0.0205	4.2E-04
57.45	0.040	2.298	0.01417	2.0E-04	0.80828	0.65331	0.01145	1.6E-03	2.2835	0.0145	2.1E-04
58.45	0.040	2.338	0.01417	2.0E-04	0.84828	0.71958	0.01202	1.6E-03	2.2835	0.0545	3.0E-03
55.88	0.050	2.794	0.02417	5.8E-04	1.30428	1.70114	0.03152	2.5E-03	2.8442	-0.0502	2.5E-03
56.40	0.050	2.820	0.02417	5.8E-04	1.33028	1.76964	0.03215	2.5E-03	2.8442	-0.0242	5.8E-04
57.38	0.050	2.869	0.02417	5.8E-04	1.37928	1.90241	0.03333	2.5E-03	2.8442	0.0248	6.2E-04
1059.25	0.465	26.815	Sumatoria	0.0045625	4E-07	14.3507	0.25579	2.2E-01	26.807	0.0075	0.0103
58.8473	0.02583	1.48972	Prom.								

Tabla 10. Datos de la curva de calibración de KT en solución reguladora de pH=6.8 y de la determinación de los límites de confianza del intercepto.

F	Con.	Abs	X	X ²	W	W ²	X x W	Con. ²	Z	H	H ²
62.60	0.005	0.313	-0.0208	4.3E-04	-1.237	1.53099	0.02578	2.5E-05	0.32655	-0.0136	1.8E-04
64.00	0.005	0.320	-0.0208	4.3E-04	-1.230	1.51371	0.02563	2.5E-05	0.32655	-0.0066	4.3E-05
61.00	0.005	0.305	-0.0208	4.3E-04	-1.245	1.55085	0.02594	2.5E-05	0.32655	-0.0216	4.6E-04
60.40	0.010	0.604	-0.0158	2.5E-04	-0.946	0.89554	0.01498	1.0E-04	0.62010	-0.0161	2.6E-04
58.70	0.010	0.587	-0.0158	2.5E-04	-0.963	0.92800	0.01525	1.0E-04	0.62010	-0.0331	1.1E-03
62.00	0.010	0.620	-0.0158	2.5E-04	-0.930	0.86551	0.01473	1.0E-04	0.62010	-0.0001	1E-08
61.80	0.020	1.236	-0.0058	3.4E-05	-0.314	0.09880	0.00183	4.0E-04	1.20720	0.0288	8.3E-04
61.05	0.020	1.221	-0.0058	3.4E-05	-0.329	0.10846	0.00192	4.0E-04	1.20720	0.0138	1.9E-04
62.05	0.020	1.241	-0.0058	3.4E-05	-0.309	0.09569	0.00180	4.0E-04	1.20720	0.0338	1.1E-03
59.77	0.030	1.793	0.0042	1.7E-05	0.243	0.05889	0.00101	9.0E-04	1.79430	-0.0013	1.7E-06
60.73	0.030	1.822	0.0042	1.7E-05	0.272	0.07380	0.00113	9.0E-04	1.79430	0.0277	7.7E-04
61.30	0.030	1.839	0.0042	1.7E-05	0.289	0.08333	0.00120	9.0E-04	1.79430	0.0447	2.0E-03
60.10	0.040	2.404	0.0142	2.0E-04	0.854	0.72875	0.01209	1.6E-03	2.38141	0.0226	5.1E-04
58.43	0.040	2.337	0.0142	2.0E-04	0.787	0.61885	0.01114	1.6E-03	2.38141	-0.0444	2.0E-03
61.13	0.040	2.445	0.0142	2.0E-04	0.895	0.80043	0.01267	1.6E-03	2.38141	0.0636	4.0E-03
58.44	0.050	2.922	0.0242	5.8E-04	1.372	1.88148	0.03315	2.5E-03	2.96851	-0.0465	2.2E-03
58.54	0.050	2.927	0.0242	5.8E-04	1.377	1.89522	0.03327	2.5E-03	2.96851	-0.0415	1.7E-03
59.40	0.050	2.970	0.0242	5.8E-04	1.420	2.01546	0.03431	2.5E-03	2.96851	0.0015	2.2E-06
1091.4	0.465	27.906	Sumatoria	0.0046	6E-05	15.7438	0.26787	0.016575	27.8942	0.0118	0.01739
60.635	0.02583	1.550	Prom.								

Tabla 11. Datos de la curva de calibración de KT en solución reguladora a pH=7.4 y de la determinación de los límites de confianza del intercepto.

F	Con.	Abs	X	X ²	W	W ²	X x W	Con.	Z	H	H ²
61.60	0.005	0.308	-0.0208	0.00043	-1.182	1.3971	0.0246	2.5E-05	0.325	-0.0167	2.8E-04
61.60	0.005	0.308	-0.0208	0.00043	-1.182	1.3971	0.0246	2.5E-05	0.325	-0.0167	2.8E-04
61.20	0.005	0.306	-0.0208	0.00043	-1.184	1.4019	0.0247	2.5E-05	0.325	-0.0187	3.5E-04
59.70	0.010	0.597	-0.0158	0.00025	-0.893	0.7974	0.0141	1.0E-04	0.604	-0.0074	5.4E-05
60.10	0.010	0.601	-0.0158	0.00025	-0.889	0.7903	0.0141	1.0E-04	0.604	-0.0034	1.1E-05
59.70	0.010	0.597	-0.0158	0.00025	-0.893	0.7974	0.0141	1.0E-04	0.604	-0.0074	5.4E-05
59.25	0.020	1.185	-0.0058	0.00003	-0.305	0.0930	0.0018	4.0E-04	1.164	0.0213	4.5E-04
58.50	0.020	1.170	-0.0058	0.00003	-0.320	0.1024	0.0019	4.0E-04	1.164	0.0063	3.9E-05
59.55	0.020	1.191	-0.0058	0.00003	-0.299	0.0894	0.0017	4.0E-04	1.164	0.0273	7.4E-04
57.40	0.030	1.722	0.0042	0.00002	0.232	0.0538	0.0010	9.0E-04	1.723	-0.0011	1.2E-06
58.10	0.030	1.743	0.0042	0.00002	0.253	0.0640	0.0011	9.0E-04	1.723	0.0199	4.0E-04
58.20	0.030	1.746	0.0042	0.00002	0.256	0.0655	0.0011	9.0E-04	1.723	0.0229	5.2E-04
57.58	0.040	2.303	0.0142	0.00020	0.813	0.6610	0.0115	1.6E-03	2.282	0.0205	4.2E-04
57.63	0.040	2.305	0.0142	0.00020	0.815	0.6642	0.0115	1.6E-03	2.282	0.0225	5.1E-04
57.90	0.040	2.316	0.0142	0.00020	0.826	0.6823	0.0117	1.6E-03	2.282	0.0335	1.1E-03
55.68	0.050	2.784	0.0242	0.00058	1.294	1.6744	0.0313	2.5E-03	2.842	-0.0579	3.3E-03
56.60	0.050	2.830	0.0242	0.00058	1.340	1.7956	0.0324	2.5E-03	2.842	-0.0118	1.4E-04
56.32	0.050	2.816	0.0242	0.00058	1.326	1.7583	0.0320	2.5E-03	2.842	-0.0259	6.7E-04
1056.6	0.465	26.828	Sumatoria	0.00456	0.008	14.285	0.2552	0.01658	26.82	0.0073	0.00939
58.7	0.026	1.490	Prom.								

Tabla 12. Datos de la curva de calibración de CP en solución reguladora de pH=4.5 y de la determinación de los límites de confianza del intercepto.

F	Con.	Abs	X	X ²	W	W ²	X x W	Con. ²	Z	H	H ²
26.95	0.02	0.539	-0.04	0.0016	-0.9649	0.93110	0.03860	0.0004	0.565	-0.0255	6.5E-04
26.60	0.02	0.532	-0.04	0.0016	-0.9719	0.94465	0.03888	0.0004	0.565	-0.0325	1.1E-03
26.90	0.02	0.538	-0.04	0.0016	-0.9659	0.93303	0.03864	0.0004	0.565	-0.0265	7.0E-04
26.30	0.04	1.052	-0.02	0.0004	-0.4519	0.20424	0.00904	0.0016	1.034	0.0180	3.2E-04
26.08	0.04	1.043	-0.02	0.0004	-0.4609	0.21246	0.00922	0.0016	1.034	0.0090	8.1E-05
26.03	0.04	1.041	-0.02	0.0004	-0.4629	0.21431	0.00926	0.0016	1.034	0.0070	4.9E-05
26.19	0.058	1.519	-0.002	4E-06	0.0151	0.00023	-3.01E-05	0.0034	1.457	0.0624	3.9E-03
25.39	0.06	1.549	0.001	0.000001	0.0451	0.00203	4.507E-05	0.0037	1.527	0.0220	4.9E-04
25.93	0.06	1.530	-0.001	0.000001	0.0261	0.00068	-2.61E-05	0.0035	1.480	0.0500	2.5E-03
25.19	0.08	2.015	0.02	0.0004	0.5111	0.26119	0.01022	0.0064	1.973	0.0420	1.8E-03
24.79	0.08	1.983	0.02	0.0004	0.4791	0.22950	0.00958	0.0064	1.973	0.0100	1.0E-04
24.94	0.08	1.995	0.02	0.0004	0.4911	0.24115	0.00982	0.0064	1.973	0.0220	4.8E-04
24.18	0.10	2.418	0.04	0.0016	0.9141	0.83552	0.03656	0.0100	2.443	-0.0245	6.0E-04
24.01	0.10	2.401	0.04	0.0016	0.8971	0.80473	0.03588	0.0100	2.443	-0.0415	1.7E-03
24.04	0.10	2.404	0.04	0.0016	0.9001	0.81012	0.03600	0.0100	2.443	-0.0385	1.5E-03
383.5	0.898	22.56	Sumatoria	0.012006	5E-07	6.62493	0.2816889	0.065766	22.50555	0.05345	0.01590
25.57	0.0599	1.504	Prom.								

Tabla 13. Datos de la curva de calibración de CP en solución reguladora de pH=6.8 y de la determinación de los límites de confianza del intercepto.

F	Con.	Abs	X	X ²	W	W ²	X x W	Con. ²	Z	H	H ²
25.50	0.016	0.408	-0.040	0.0016	-0.9002	0.81040	0.03601	0.00026	0.4143	-0.0063	4.0E-05
24.38	0.016	0.390	-0.040	0.0016	-0.9182	0.84313	0.03673	0.00026	0.4143	-0.0243	5.9E-04
24.44	0.016	0.391	-0.040	0.0016	-0.9172	0.84129	0.03669	0.00026	0.4143	-0.0233	5.4E-04
24.88	0.032	0.796	-0.024	0.0006	-0.5122	0.26237	0.01229	0.00102	0.7717	0.0243	5.9E-04
23.91	0.032	0.765	-0.024	0.0006	-0.5432	0.29509	0.01304	0.00102	0.7717	-0.0067	4.4E-05
23.53	0.032	0.753	-0.024	0.0006	-0.5552	0.30827	0.01333	0.00102	0.7717	-0.0187	3.5E-04
24.31	0.048	1.167	-0.008	0.0001	-0.1412	0.01994	0.00113	0.00230	1.1290	0.0380	1.4E-03
23.17	0.048	1.112	-0.008	0.0001	-0.1962	0.03850	0.00157	0.00230	1.1290	-0.0170	2.9E-04
23.40	0.048	1.123	-0.008	0.0001	-0.1852	0.03431	0.00148	0.00230	1.1290	-0.0060	3.6E-05
24.16	0.064	1.546	0.008	0.0001	0.2378	0.05654	0.00190	0.00410	1.4863	0.0597	3.6E-03
24.30	0.064	1.555	0.008	0.0001	0.2468	0.06090	0.00197	0.00410	1.4863	0.0687	4.7E-03
23.22	0.064	1.486	0.008	0.0001	0.1778	0.03161	0.00142	0.00410	1.4863	-0.0003	1.1E-07
23.63	0.080	1.890	0.024	0.0006	0.5818	0.33847	0.01396	0.00640	1.8437	0.0463	2.1E-03
22.54	0.080	1.803	0.024	0.0006	0.4948	0.24481	0.01187	0.00640	1.8437	-0.0407	1.7E-03
22.95	0.080	1.836	0.024	0.0006	0.5278	0.27855	0.01267	0.00640	1.8437	-0.0077	5.9E-05
23.24	0.096	2.231	0.040	0.0016	0.9228	0.85152	0.03691	0.00922	2.2010	0.0300	9.0E-04
22.25	0.096	2.136	0.040	0.0016	0.8278	0.68522	0.03311	0.00922	2.2010	-0.0650	4.2E-03
22.50	0.096	2.160	0.040	0.0016	0.8518	0.72553	0.03407	0.00922	2.2010	-0.0410	1.7E-03
426.3	1.008	23.548	Sumatoria	0.0134	4E-05	6.72644	0.30016	0.06989	23.538	0.01003	0.02287
23.68	0.056	1.30822	Prom.								

Tabla 14. Datos de la curva de calibración de CP en solución reguladora a pH=7.4 y de la determinación de los límites de confianza del intercepto.

F	Con.	Abs	X	X ²	W	W ²	X x W	Con. ²	Z	H	H ²
23.19	0.016	0.371	-0.04	0.0016	-0.9309	0.8666	0.0372	0.0003	0.389629	-0.018629	3.5E-04
22.19	0.016	0.355	-0.04	0.0016	-0.9469	0.8966	0.0379	0.0003	0.389629	-0.034629	1.2E-03
22.69	0.016	0.363	-0.04	0.0016	-0.9389	0.8815	0.0376	0.0003	0.389629	-0.026629	7.1E-04
23.72	0.032	0.759	-0.024	0.00058	-0.5429	0.2947	0.0130	0.0010	0.754257	0.0047	2.2E-05
23.16	0.032	0.741	-0.024	0.00058	-0.5609	0.3146	0.0135	0.0010	0.754257	-0.013257	1.8E-04
23.41	0.032	0.749	-0.024	0.00058	-0.5529	0.3057	0.0133	0.0010	0.754257	-0.005257	2.764E-05
23.83	0.048	1.144	-0.008	6E-05	-0.1579	0.0249	0.0013	0.0023	1.118886	0.0251	6.3E-04
23.35	0.048	1.121	-0.008	6.4E-05	-0.1809	0.0327	0.0014	0.0023	1.118886	0.0021	4.5E-06
23.21	0.048	1.114	-0.008	6.4E-05	-0.1879	0.0353	0.0015	0.0023	1.118886	-0.004886	2.4E-05
23.77	0.064	1.521	0.008	6.4E-05	0.2191	0.0480	0.0018	0.0041	1.483514	0.0375	1.4E-03
24.28	0.064	1.554	0.008	6.4E-05	0.2521	0.0636	0.0020	0.0041	1.483514	0.0705	5.0E-03
23.88	0.064	1.528	0.008	6.4E-05	0.2261	0.0511	0.0018	0.0041	1.483514	0.0445	2.0E-03
23.60	0.080	1.888	0.024	0.00058	0.5861	0.3435	0.0141	0.0064	1.848143	0.0399	1.6E-03
23.64	0.080	1.891	0.024	0.00058	0.5891	0.3471	0.0141	0.0064	1.848143	0.0429	1.8E-03
23.49	0.080	1.879	0.024	0.00058	0.5771	0.3331	0.0139	0.0064	1.848143	0.0309	9.5E-04
23.18	0.096	2.225	0.04	0.0016	0.9231	0.8521	0.0369	0.0092	2.212771	0.0122	1.5E-04
22.05	0.096	2.117	0.04	0.0016	0.8151	0.6644	0.0326	0.0092	2.212771	-0.095771	9.2E-03
22.02	0.096	2.114	0.04	0.0016	0.8121	0.6595	0.0325	0.0092	2.212771	-0.098771	9.8E-03
418.64	1.008	23.43	Sumatoria	0.01344	-2E-07	7.0150	0.3063	0.0699	23.4216	0.0124	0.0349
23.258	0.056	1.30189	Prom.								

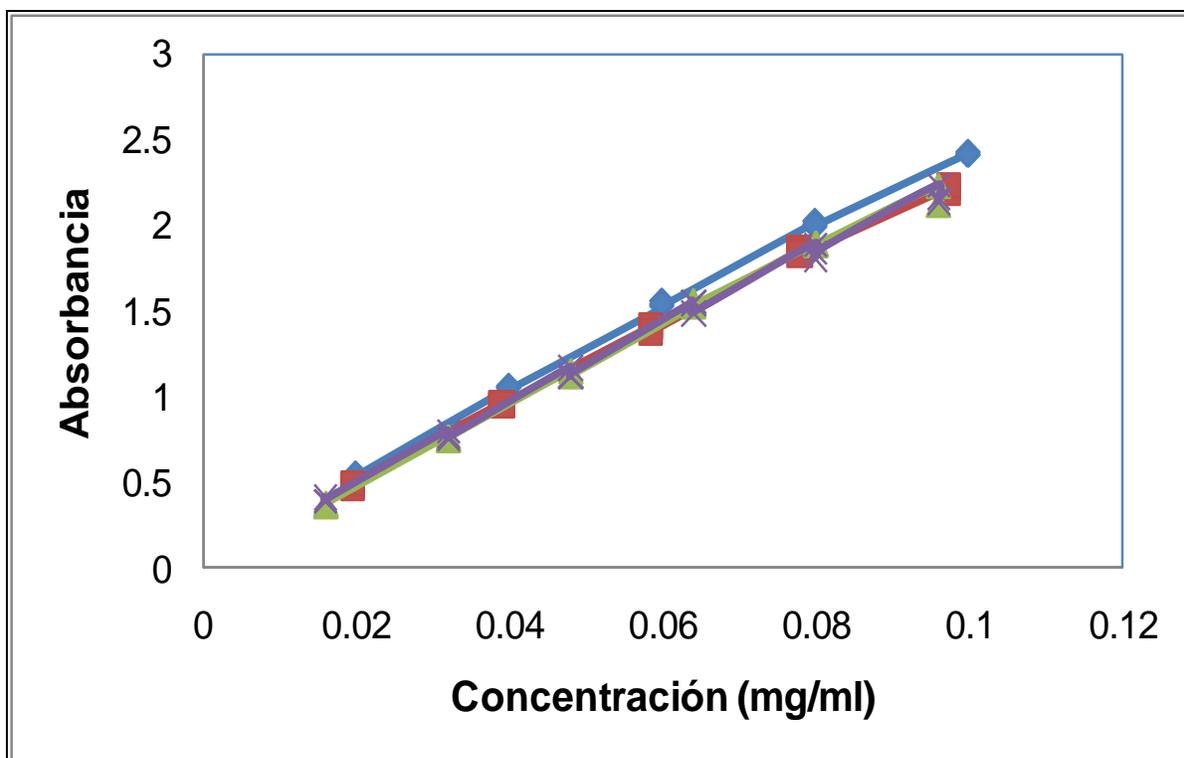


Gráfico 3. Representación grafica de las curvas de calibración de CP obtenidas a los diferentes pH's de trabajo y en agua. (◆) pH=4.5, (■) en agua, (▲) pH=7.4, y (×) pH=6.8.

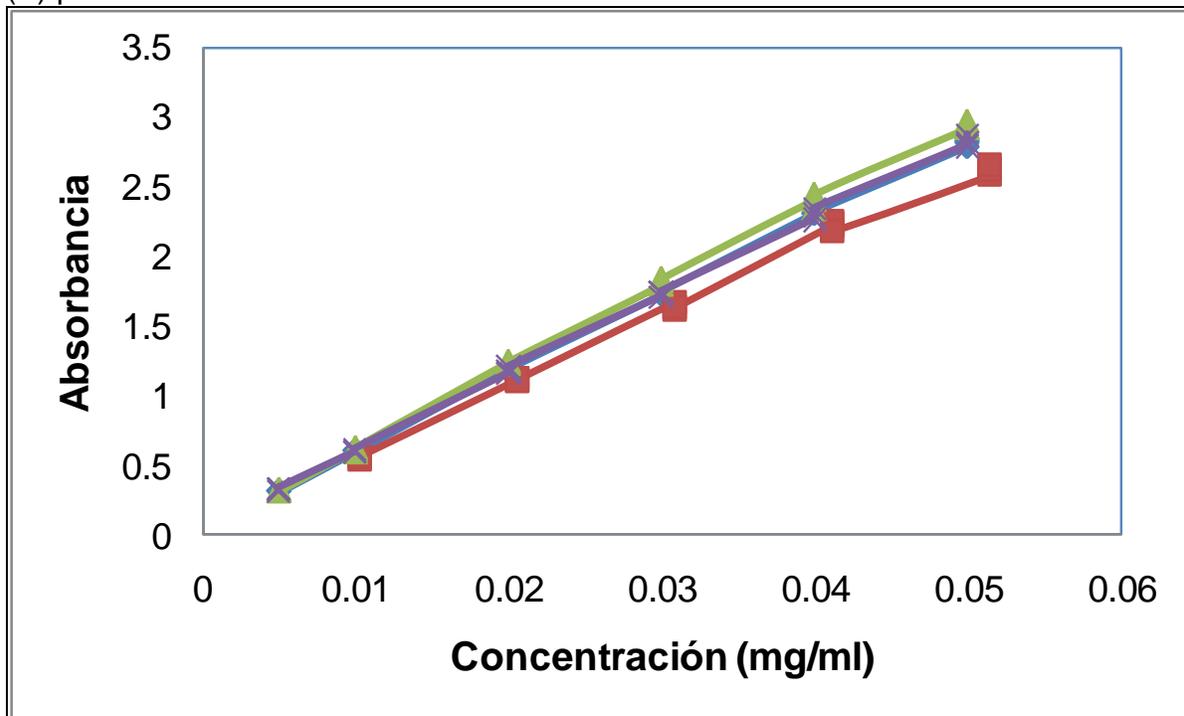


Gráfico 4. Representación grafica de las curvas de calibración de KT obtenidas a los diferentes pH's de trabajo y en agua. (◆) pH=4.5, (■) en agua, (▲) pH=7.4, y (×) pH=6.8.

Tabla 15. Parámetros estadísticos obtenidos de las curvas de calibración de CP y KT en agua y los diferentes pH's.

Fármaco	pH	Coefficiente de correlación (r^2)	Pendiente (m)	Intercepto (c)	Límite de confianza de la pendiente	Límite de confianza del intercepto	Coefficiente de Variación (%CV)
CP	Agua	0.9999	22.2991	0.0722	0.6466	0.0405	3.249
CP	4.5	0.9982	23.4750	0.0950	0.5306	0.0346	3.837
CP	6.8	0.9992	22.3333	0.0576	0.6914	0.0457	3.679
CP	7.4	0.9950	22.7893	0.0257	0.8546	0.0565	2.770
KT	Agua	0.9999	50.8479	0.0537	1.6508	0.0546	2.455
KT	4.5	0.9992	56.0634	0.0414	0.7948	0.0924	4.282
KT	6.8	0.9989	58.7101	0.0337	1.0347	0.0333	2.588
KT	7.4	0.9999	55.9372	0.0454	0.7603	0.0245	2.998

Tabla 16. Resultados del perfil de liberación de CP en solución reguladora a pH=7.4 de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento.

Tiempo (horas)	Absorbancia	Concentración (mg/ml)	mg en el sistema	mg totales corregidos
0.083	0.350	0.014267	0.428007	0.428007
0.25	0.552	0.023134	0.694030	0.736831
0.5	0.731	0.030992	0.929763	0.999166
1	1.093	0.046883	1.406497	1.499473
1.5	1.288	0.055443	1.663301	1.803951
2	1.331	0.057331	1.719930	1.886260
2.5	1.306	0.056234	1.687006	1.858999
3	1.210	0.052019	1.560579	1.729280
4	1.208	0.051932	1.557946	1.714004
5	1.118	0.047981	1.439421	1.595215
6	0.987	0.042230	1.266901	1.410843
7	0.941	0.040211	1.206321	1.333011
23	0.898	0.038323	1.149693	1.270325
27	0.676	0.028578	0.857331	0.972300
31	0.445	0.018437	0.553117	0.638850
47	0.657	0.027744	0.832309	0.887621
51	0.595	0.025022	0.750658	0.833889
55	0.485	0.020193	0.605795	0.680860
72	0.417	0.017208	0.516242	0.576822

Tabla 17. Resultados del perfil de liberación de CP en solución reguladora a pH=7.4 de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento.

Tiempo (horas)	Absorbancia	Concentración (mg/ml)	mg en el sistema	mg totales corregidos
0.083	0.207	0.007989	0.239684	0.239684
0.25	0.321	0.012994	0.389816	0.413784
0.5	0.413	0.017032	0.510975	0.549956
1	0.653	0.027568	0.827041	0.878139
1.5	0.696	0.029456	0.883670	0.966374
2	0.713	0.030202	0.906058	0.994425
2.5	0.615	0.025900	0.776997	0.867603
3	0.558	0.023398	0.701932	0.779631
4	0.564	0.023661	0.709833	0.780026
5	0.501	0.020896	0.626866	0.697849
6	0.466	0.019359	0.580773	0.643459
7	0.430	0.017779	0.533363	0.591440
23	0.413	0.017032	0.510975	0.564311
27	0.227	0.008867	0.266023	0.317120
31	0.140	0.005048	0.151449	0.178051
47	0.306	0.012335	0.370061	0.385206
51	0.252	0.009965	0.298946	0.335953
55	0.177	0.006673	0.200176	0.230070
72	0.145	0.005268	0.158033	0.178051

Tabla 18. Resultados del perfil de liberación de CP en solución reguladora a pH=6.8 de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento.

Tiempo (horas)	Absorbancia	Concentración (mg/ml)	mg en el sistema	mg totales corregidos
0.083	0.349	0.013077	0.392297	0.239684
0.25	0.586	0.023690	0.710703	0.749933
0.5	0.752	0.031124	0.933721	1.004792
1	1.266	0.054142	1.624272	1.717644
1.5	1.422	0.061129	1.833856	1.996283
2	1.431	0.061532	1.845947	2.029333
2.5	1.399	0.060099	1.802956	1.987550
3.5	1.332	0.057098	1.712942	1.893238
4.5	1.210	0.051635	1.549037	1.720331
5.5	1.081	0.045858	1.375728	1.530631
7	0.968	0.040797	1.223914	1.361487
24	0.942	0.039633	1.188983	1.311375
28	0.800	0.033274	0.998209	1.117107
32	0.673	0.027586	0.827586	0.927407
48	0.697	0.028661	0.859830	0.942588
52	0.639	0.026064	0.781908	0.867891
56	0.547	0.021944	0.658307	0.736498
72	0.460	0.018047	0.541424	0.607255

Tabla 19. Resultados del perfil de liberación de CP en solución reguladora a pH=6.8 de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento.

Tiempo (horas)	Absorbancia	Concentración (mg/ml)	mg en el sistema	mg totales corregidos
0.083	0.155	0.0043887	0.131661	0.239684
0.25	0.305	0.0111061	0.333184	0.346350
0.5	0.427	0.0165696	0.497089	0.530408
1	0.705	0.0290193	0.870578	0.920287
1.5	0.772	0.0320197	0.960591	1.047649
2	0.717	0.0295567	0.886700	0.982759
2.5	0.670	0.0274519	0.823556	0.912226
3.5	0.618	0.0251232	0.753695	0.836050
4.5	0.515	0.0205105	0.615316	0.690685
5.5	0.439	0.0171070	0.513211	0.574742
7	0.360	0.0135692	0.407076	0.458397
24	0.392	0.0150022	0.450067	0.490775
28	0.318	0.0116883	0.350649	0.395656
32	0.237	0.0080609	0.241827	0.276892
48	0.263	0.0092253	0.276758	0.300940
52	0.247	0.0085087	0.255262	0.282938
56	0.201	0.0064487	0.193462	0.218988
72	0.119	0.0027765	0.083296	0.102642

Tabla 20. Resultados del perfil de liberación de CP en solución reguladora a pH=4.5 de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento.

Tiempo (horas)	Absorbancia	Concentración (mg/ml)	mg en el sistema	mg totales corregidos
0.083	0.257	0.0069024	0.207073	0.207073
0.25	0.376	0.0119727	0.359182	0.379889
0.5	0.584	0.0208351	0.625053	0.660971
1	0.854	0.0323392	0.970175	1.032680
1.5	1.035	0.0400511	1.201534	1.298551
2	1.102	0.0429058	1.287175	1.407329
3	1.081	0.0420111	1.260332	1.389050
4	1.068	0.0414572	1.243715	1.369749
5	0.973	0.0374095	1.122284	1.246655
6	0.868	0.0329357	0.988070	1.100298
7	0.761	0.0283767	0.851300	0.950107
8	0.673	0.0246272	0.738816	0.823945
24	0.565	0.0200256	0.600767	0.674648
26	0.504	0.0174265	0.522795	0.582872
28	0.440	0.0146996	0.440988	0.493268
30	0.362	0.0113762	0.341287	0.385386
32	0.341	0.0104815	0.314444	0.348573

Tabla 21. Resultados del perfil de liberación de CP en solución reguladora a pH=4.5 de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento.

Tiempo (horas)	Absorbancia	Concentración (mg/ml)	mg en el sistema	mg totales corregidos
0.083	0.242	0.0062633	0.187899	0.187899
0.25	0.356	0.0111206	0.333617	0.352407
0.5	0.555	0.0195995	0.587985	0.621346
1	0.756	0.0281636	0.844908	0.903707
1.5	0.745	0.0276949	0.830848	0.915339
2	0.666	0.0243289	0.729868	0.812953
3	0.673	0.0246272	0.738816	0.811802
4	0.600	0.0215168	0.645505	0.719386
5	0.530	0.0185343	0.556029	0.620579
6	0.466	0.0158074	0.474222	0.529825
7	0.409	0.0133788	0.401363	0.448786
8	0.358	0.0112058	0.336174	0.376310
24	0.336	0.0102684	0.308053	0.341670
26	0.300	0.0087346	0.262037	0.292842
28	0.277	0.0077546	0.232637	0.258841
30	0.218	0.0052407	0.157222	0.180486
32	0.174	0.0033660	0.100980	0.116702

Tabla 22. Resultados del perfil de liberación de CP en solución reguladora a pH=7.4 de PAM con 10 %M de entrecruzamiento.

Tiempo (horas)	Absorbancia	Concentración (mg/ml)	mg en el sistema	mg totales corregidos
0.083	0.028	0.000132	0.003951	0.239684
0.25	0.360	0.014706	0.441176	0.441572
0.5	0.723	0.030641	0.919227	0.963345
1	1.203	0.051712	1.551361	1.643284
1.5	1.532	0.066155	1.984636	2.139772
2	1.766	0.076427	2.292801	2.491264
3	2.504	0.108824	3.264706	3.493986
4	2.774	0.120676	3.620281	3.946752
5	2.835	0.123354	3.700615	4.062643
6	2.860	0.124451	3.733538	4.103600
7	2.863	0.124583	3.737489	4.110843
8	2.853	0.124144	3.724320	4.098068
24	2.923	0.127217	3.816506	4.190255
28	2.907	0.126514	3.795435	4.177085
32	2.841	0.123617	3.708516	4.088060
48	2.788	0.121291	3.638718	4.009570
52	2.745	0.119403	3.582090	3.945961
56	2.621	0.113960	3.418788	3.776997
72	2.469	0.107287	3.218613	3.560492

Tabla 23. Resultados del perfil de liberación de KT en solución reguladora a pH=7.4 de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento.

Tiempo (horas)	Absorbancia	Concentración (mg/ml)	mg en el sistema	mg totales corregidos
0.083	0.365	0.005721	0.171643	0.171643
0.25	0.669	0.011157	0.334704	0.351868
0.5	1.005	0.017164	0.514929	0.548400
1	1.481	0.025675	0.770249	0.821741
1.5	1.865	0.032541	0.976220	1.053245
2	2.074	0.036277	1.088325	1.185947
2.5	2.171	0.038012	1.140354	1.249186
3	2.262	0.039639	1.189165	1.303200
4	2.392	0.041963	1.258895	1.377812
5	2.432	0.042678	1.280350	1.406240
6	2.348	0.041176	1.235294	1.363329
7	2.236	0.039174	1.175219	1.298748
8	2.072	0.036242	1.087252	1.204774
24	2.102	0.036778	1.103343	1.212069
28	1.907	0.033292	0.998748	1.109083
32	1.691	0.029430	0.882889	0.982764
48	1.491	0.025854	0.775612	0.863901
52	1.298	0.022403	0.672090	0.749651
56	1.156	0.019864	0.595923	0.663132
72	1.030	0.017611	0.528339	0.587931

Tabla 24. Resultados del perfil de liberación de KT en solución reguladora a pH=7.4 de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento.

Tiempo (horas)	Absorbancia	Concentración (mg/ml)	mg en el sistema	mg totales corregidos
0.083	0.544	0.008922	0.267656	0.267655
0.25	0.927	0.015770	0.473091	0.499857
0.5	1.237	0.021312	0.639371	0.686680
1	1.705	0.029680	0.890399	0.954336
1.5	1.987	0.034722	1.041659	1.130699
2	2.083	0.036438	1.093152	1.197318
2.5	2.032	0.035527	1.065797	1.175112
3	1.963	0.034293	1.028786	1.135366
4	1.896	0.033095	0.992848	1.095727
5	1.792	0.031235	0.937064	1.036349
6	1.646	0.028625	0.858752	0.952458
7	1.516	0.026301	0.789022	0.874897
8	1.350	0.023333	0.699982	0.778884
24	1.307	0.022564	0.676918	0.746916
28	1.157	0.019882	0.596460	0.664152
32	1.039	0.017772	0.533166	0.592812
48	0.921	0.015662	0.469873	0.523190
52	0.796	0.013427	0.402825	0.449812
56	0.702	0.011747	0.352405	0.392687
72	0.634	0.010531	0.315931	0.351171

Tabla 25. Resultados del perfil de liberación de KT en solución reguladora a pH=6.8 de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento.

Tiempo (horas)	Absorbancia	Concentración (mg/ml)	mg en el sistema	mg totales corregidos
0.083	0.244	0.003594	0.107818	0.107818
0.25	0.424	0.006660	0.199796	0.210577
0.5	0.663	0.010731	0.321921	0.341901
1	1.124	0.018583	0.557486	0.589678
1.5	1.589	0.026503	0.795095	0.850843
2	1.968	0.032959	0.988758	1.068268
3	2.659	0.044728	1.341850	1.440726
4	2.926	0.049276	1.478283	1.612468
5	2.954	0.049753	1.492591	1.640419
6	2.901	0.048850	1.465508	1.614768
7	2.84	0.047811	1.434338	1.580889
8	2.702	0.045461	1.363822	1.507256
24	2.650	0.044575	1.337251	1.473633
28	2.500	0.042020	1.260603	1.394328
32	2.168	0.036365	1.090956	1.217016
48	1.877	0.031409	0.942259	1.051354
52	1.546	0.025771	0.773122	0.867348
56	1.243	0.020610	0.618293	0.695606
72	0.971	0.015977	0.479305	0.541134

Tabla 26. Resultados del perfil de liberación de KT en solución reguladora a pH=6.8 de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento.

Tiempo (horas)	Absorbancia	Concentración (mg/ml)	mg en el sistema	mg totales corregidos
0.0833	0.388	0.006047	0.181400	0.181400
0.25	0.692	0.011225	0.336740	0.354880
0.5	1.069	0.017646	0.529382	0.563056
1	1.926	0.032243	0.967297	1.020235
1.5	2.519	0.042344	1.270312	1.367041
2	2.800	0.047130	1.413899	1.540930
3	2.809	0.047283	1.418498	1.559888
4	2.850	0.047982	1.439448	1.581298
5	2.889	0.048646	1.459377	1.603321
6	2.843	0.047862	1.435871	1.581809
7	2.823	0.047522	1.425652	1.569239
8	2.583	0.043434	1.303015	1.445580
24	2.543	0.042753	1.282575	1.412877
28	2.260	0.037932	1.137966	1.266224
32	1.735	0.028990	0.869699	0.983495
48	1.441	0.023982	0.719469	0.806438
52	1.137	0.018804	0.564129	0.636076
56	0.931	0.015296	0.458866	0.515278
72	0.658	0.010646	0.319366	0.365253

Tabla 27. Resultados del perfil de liberación de KT en solución reguladora a pH=4.5 de HEMA con 6 %M de entrecruzamiento.

Tiempo (horas)	Absorbancia	Concentración (mg/ml)	mg en el sistema	mg totales corregidos
0.083	0.315	0.0048876	0.146629	0.146629
0.25	0.555	0.0091687	0.275062	0.289725
0.5	0.805	0.0136283	0.408848	0.436354
1	1.281	0.0221192	0.663575	0.704460
1.5	1.613	0.0280414	0.841242	0.907599
2	1.860	0.0324474	0.973421	1.057545
3	2.337	0.0409561	1.228684	1.326026
4	2.519	0.0442026	1.326079	1.448948
5	2.580	0.0452908	1.358723	1.491331
6	2.539	0.0445594	1.336782	1.472654
7	2.490	0.0436853	1.310560	1.444238
8	2.356	0.0412950	1.238851	1.369907
24	2.447	0.0429183	1.287549	1.411434
26	2.407	0.0422048	1.266143	1.394898
28	2.197	0.0384588	1.153764	1.280378
30	1.976	0.0345166	1.035498	1.150874
32	1.772	0.0308776	0.926329	1.029879

Tabla 28. Resultados del perfil de liberación de KT en solución reguladora a pH=4.5 de HEMA con 3 %M de entrecruzamiento.

Tiempo (horas)	Absorbancia	Concentración (mg/ml)	mg en el sistema	mg totales corregidos
0.083	0.228	0.0033357	0.100071	0.100071
0.25	0.464	0.0075455	0.226365	0.236372
0.5	0.834	0.0141456	0.424367	0.447003
1	1.211	0.0208705	0.626115	0.668552
1.5	1.468	0.0254549	0.763646	0.826258
2	1.550	0.0269176	0.807528	0.883892
3	1.689	0.0293971	0.881912	0.962665
4	1.673	0.0291117	0.873350	0.961541
5	1.609	0.0279700	0.839101	0.926436
6	1.482	0.0257046	0.771138	0.855048
7	1.391	0.0240813	0.722440	0.799554
8	1.244	0.0214592	0.643775	0.716019
24	1.207	0.0207991	0.623974	0.688352
26	1.078	0.0184980	0.554941	0.617339
28	0.951	0.0162326	0.486978	0.542472
30	0.856	0.0145380	0.436140	0.484838
32	0.759	0.0128077	0.384231	0.427845

Tabla 29. Datos usados para la obtención de las rectas para la ecuación de Peppas en las liberaciones de CP en el hidrogel de HEMA con 3 y 6 %M de entrecruzamiento ilustradas en el gráfico 20 en la sección de resultados.

Liberación de CP a pH 7.4 en HEMA 6%M entrecruzado		Liberación de CP a pH 7.4 en HEMA 3%M entrecruzado	
Ln del Tiempo (ln hrs)	Ln (Mt/Meq)	Ln del Tiempo (ln hrs)	Ln (Mt/Meq)
-2.4849	-1.483206404	-2.48490665	-1.422838542
-1.3863	-0.939988059	-1.38629436	-0.876815503
0	-0.229476870	-0.69314718	-0.592321192
		0	-0.124355078
Liberación de CP a pH 6.8 en HEMA 6%M entrecruzado		Liberación de CP a pH 6.8 en HEMA 3%M entrecruzado	
Ln del Tiempo (ln hrs)	Ln (Mt/Meq)	Ln del Tiempo (ln hrs)	Ln (Mt/Meq)
-2.4849	-2.136141208	-2.48490665	-1.474982679
-1.3863	-0.995478682	-1.38629436	-1.106853383
0	-0.166753208	-0.69314718	-0.680658166
0.40547	-0.016420074	0	-0.129618636
Liberación de CP a pH 4.5 en HEMA 6%M entrecruzado		Liberación de CP a pH 4.5 en HEMA 3%M entrecruzado	
Ln del Tiempo (ln hrs)	Ln (Mt/Meq)	Ln del Tiempo (ln hrs)	Ln (Mt/Meq)
-2.48490665	-1.916377798	-2.48490665	-1.583386437
-0.69314718	-0.755737854	-0.69314718	-0.38740466
0	-0.309535845	0	-0.012788358
0.405465108	-0.080443935		

Tabla 30. Datos usados para la obtención de las rectas para la ecuación de Peppas en las liberaciones de KT en el hidrogel de HEMA con 3 y 6 %M de entrecruzamiento ilustradas en el gráfico 21 en la sección de resultados.

Liberación de KT a pH 7.4 en HEMA 6%M entrecruzado		Liberación de KT a pH 7.4 en HEMA 3%M entrecruzado	
Ln del Tiempo (ln hrs)	Ln (Mt/Meq)	Ln del Tiempo (ln hrs)	Ln (Mt/Meq)
-2.4849	-2.103250175	-2.48490665	-1.498140563
-1.3863	-1.385410382	-1.38629436	-0.873517416
-0.6931	-0.941663087	-0.69314718	-0.555971334
0	-0.537241821	0	-0.226823824
0.40547	-0.289036369		
Liberación de KT a pH 6.8 en HEMA 6%M entrecruzado		Liberación de KT a pH 6.8 en HEMA 3%M entrecruzado	
Ln del Tiempo (ln hrs)	Ln (Mt/Meq)	Ln del Tiempo (ln hrs)	Ln (Mt/Meq)
-0.6931	-1.56818614	-1.38629436	-1.508053164
0.0000	-1.02313022	-0.69314718	-1.046454085
0.4055	-0.65647921	0	-0.452044313
0.6931	-0.42891329	0.405465108	-0.159428524
1.09861	-0.12980483	0.693147181	-0.039691232
Liberación de KT a pH 4.5 en HEMA 6%M entrecruzado		Liberación de KT a pH 4.5 en HEMA 3%M entrecruzado	
Ln del Tiempo (ln hrs)	Ln (Mt/Meq)	Ln del Tiempo (ln hrs)	Ln (Mt/Meq)
-1.386294	-1.6384909	-2.48490665	-2.263822027
-0.693147	-1.2289705	-1.38629436	-1.404299726
0	-0.7499932	0	-0.364591971
0.405465	-0.4966214	0.405465108	-0.152798914
0.693147	-0.3437182		
1.098612	-0.1174826		

Tabla 31. Datos usados para la obtención de las rectas para la ecuación de Higuchi y los valores de las constantes de Higuchi (K_H) en las liberaciones de CP en el hidrogel de HEMA con 3 y 6 %M de entrecruzamiento ilustradas en el gráfico 22 en la sección de resultados.

Liberación de CP en HEMA 3%M entrecruzado					
pH= 4.5		pH= 6.8		pH= 7.4	
Raíz cuadrada del tiempo (horas) ^{1/2}	Q=(Mt/Meq)	Raíz cuadrada del tiempo (horas) ^{1/2}	Q=(Mt/Meq)	Raíz cuadrada del tiempo (horas) ^{1/2}	Q=(Mt/Meq)
0.289	0.20528	0.5	0.33060	0.289	0.24103
0.5	0.38500	0.707	0.50628	0.5	0.41611
0.707	0.67882	1	0.87843	0.707	0.55304
1	0.98729			1	0.88307
Liberación de CP en HEMA 6%M entrecruzado					
pH= 4.5		pH= 6.8		pH= 7.4	
Raíz cuadrada del tiempo (horas) ^{1/2}	Q=(Mt/Meq)	Raíz cuadrada del tiempo (horas) ^{1/2}	Q=(Mt/Meq)	Raíz cuadrada del tiempo (horas) ^{1/2}	Q=(Mt/Meq)
0.289	0.14714	0.289	0.11811	0.289	0.22691
0.5	0.26994	0.5	0.36955	0.5	0.39063
0.707	0.46966	0.707	0.49513	0.707	0.52971
1	0.73379	1	0.84641	1	0.79495
1.225	0.92271	1.225	0.98371	1.225	0.95637

Tabla 32. Datos usados para la obtención de las rectas para la ecuación de Higuchi y los valores de las constantes de Higuchi (K_H) en las liberaciones de KT en el hidrogel de HEMA con 3 y 6 %M de entrecruzamiento ilustradas en el gráfico 23 en la sección de resultados.

Liberación de KT en HEMA 3%M entrecruzado					
pH= 4.5		pH= 6.8		pH= 7.4	
Raíz cuadrada del tiempo (horas) ^{1/2}	Q=(Mt/Meq)	Raíz cuadrada del tiempo (horas) ^{1/2}	Q=(Mt/Meq)	Raíz cuadrada del tiempo (horas) ^{1/2}	Q=(Mt/Meq)
0.289	0.10395	0.5	0.22134	0.289	0.22355
0.5	0.24554	0.707	0.35118	0.5	0.41748
0.707	0.46434	1	0.63633	0.707	0.57351
1	0.69448	1.225	0.85263	1	0.79706
1.225	0.85830	1.414	0.96109	1.225	0.94436
Liberación de KT en HEMA 6%M entrecruzado					
pH= 4.5		pH= 6.8		pH= 7.4	
Raíz cuadrada del tiempo (horas) ^{1/2}	Q=(Mt/Meq)	Raíz cuadrada del tiempo (horas) ^{1/2}	Q=(Mt/Meq)	Raíz cuadrada del tiempo (horas) ^{1/2}	Q=(Mt/Meq)
0.5	0.19427	0.707	0.20842	0.289	0.12206
0.707	0.29259	1	0.35947	0.5	0.25022
1	0.47237	1.225	0.51867	0.707	0.38998
1.225	0.60858	1.414	0.65122	1	0.58436
1.414	0.70913	1.732	0.87827	1.225	0.74898
1.732	0.88916			1.414	0.84335

Tabla 33. Resultados obtenidos de los porcentajes de liberación de CP en HEMA al 3 %M entrecruzado a los tres pH's de trabajo como son pH=7.4, 6.8 y 4.5.

HEMA 3%M de entrecruzamiento.								
pH=7.4			pH=6.8			pH=6.8		
Tiempo (horas)	mg totales corregidos	Porcentaje liberado	Tiempo (horas)	mg totales corregidos	Porcentaje liberado	Tiempo (horas)	mg totales corregidos	Porcentaje liberado
0.083	0.239684	24.103	0.083	0.239684	22.878	0.083	0.187899	20.528
0.25	0.413784	41.610	0.25	0.346350	33.060	0.25	0.352407	38.500
0.5	0.549956	55.304	0.5	0.530408	50.628	0.5	0.621346	67.882
1	0.878139	88.306	1	0.920287	87.843	1	0.903707	98.729
1.5	0.966374	97.179	1.5	1.047649	100.000	1.5	0.915339	100.000
2	0.994425	100.000	2	0.982759	93.806	2	0.812953	88.814
2.5	0.867603	87.247	2.5	0.912226	87.074	3	0.811802	88.689
3	0.779631	78.400	3.5	0.836050	79.803	4	0.719386	78.592
4	0.780026	78.440	4.5	0.690685	65.927	5	0.620579	67.798
5	0.697849	70.176	5.5	0.574742	54.860	6	0.529825	57.883
6	0.643459	64.707	7	0.458397	43.755	7	0.448786	49.029
7	0.591440	59.476	24	0.490775	46.845	8	0.376310	41.112
23	0.564311	56.747	28	0.395656	37.766	24	0.341670	37.327
27	0.317120	31.890	32	0.276892	26.430	26	0.292842	31.993
31	0.178051	17.905	48	0.300940	28.725	28	0.258841	28.278
47	0.385206	38.737	52	0.282938	27.007	30	0.180486	19.718
51	0.335953	33.784	56	0.218988	20.903	32	0.116702	12.750
55	0.230070	23.136	72	0.102642	9.797			
72	0.178051	17.905						

Tabla 34. Resultados obtenidos de los porcentajes de liberación de CP en HEMA al 6 %M entrecruzado a los tres pH's de trabajo como son pH=7.4, 6.8 y 4.5.

HEMA 6%M de entrecruzamiento.								
pH=7.4			pH=6.8			pH=6.8		
Tiempo (horas)	mg totales corregidos	Porcentaje liberado	Tiempo (horas)	mg totales corregidos	Porcentaje liberado	Tiempo (horas)	mg totales corregidos	Porcentaje liberado
0.083	0.428007	22.691	0.083	0.239684	11.811	0.083	0.207073	14.714
0.25	0.736831	39.063	0.25	0.749933	36.955	0.25	0.379889	26.994
0.5	0.999166	52.971	0.5	1.004792	49.513	0.5	0.660971	46.966
1	1.499473	79.495	1	1.717644	84.641	1	1.032680	73.379
1.5	1.803951	95.636	1.5	1.996283	98.371	1.5	1.298551	92.271
2	1.886260	100.000	2	2.029333	100.000	2	1.407329	100.000
2.5	1.858999	98.555	2.5	1.987550	97.941	3	1.389050	98.701
3	1.729280	91.678	3.5	1.893238	93.294	4	1.369749	97.330
4	1.714004	90.868	4.5	1.720331	84.773	5	1.246655	88.583
5	1.595215	84.570	5.5	1.530631	75.425	6	1.100298	78.183
6	1.410843	74.796	7	1.361487	67.090	7	0.950107	67.511
7	1.333011	70.670	24	1.311375	64.621	8	0.823945	58.547
23	1.270325	67.346	28	1.117107	55.048	24	0.674648	47.938
27	0.972300	51.546	32	0.927407	45.700	26	0.582872	41.417
31	0.638850	33.869	48	0.942588	46.448	28	0.493268	35.050
47	0.887621	47.057	52	0.867891	42.767	30	0.385386	27.384
51	0.833889	44.209	56	0.736498	36.293	32	0.348573	24.768
55	0.680860	36.096	72	0.607255	29.924			
72	0.576822	30.580						

Tabla 35. Resultados obtenidos de los porcentajes de liberación de KT en HEMA al 3 %M entrecruzado a los tres pH's de trabajo como son pH=7.4, 6.8 y 4.5.

HEMA 3%M de entrecruzamiento.								
pH=7.4			pH=6.8			pH=6.8		
Tiempo (horas)	mg totales corregidos	Porcentaje liberado	Tiempo (horas)	mg totales corregidos	Porcentaje liberado	Tiempo (horas)	mg totales corregidos	Porcentaje liberado
0.083	0.267655	22.355	0.0833	0.1814001	11.314	0.083	0.100071	10.395
0.25	0.499857	41.748	0.25	0.3548799	22.134	0.25	0.236372	24.554
0.5	0.686680	57.351	0.5	0.5630557	35.118	0.5	0.447003	46.434
1	0.954336	79.706	1	1.0202351	63.633	1	0.668552	69.448
1.5	1.130699	94.436	1.5	1.3670414	85.263	1.5	0.826258	85.830
2	1.197318	100.000	2	1.54093	96.109	2	0.883892	91.817
2.5	1.175112	98.145	3	1.5598876	97.291	3	0.962665	100.000
3	1.135366	94.826	4	1.5812979	98.626	4	0.961541	99.883
4	1.095727	91.515	5	1.6033214	100.000	5	0.926436	96.237
5	1.036349	86.556	6	1.5818089	98.658	6	0.855048	88.821
6	0.952458	79.549	7	1.5692386	97.874	7	0.799554	83.056
7	0.874897	73.071	8	1.44558	90.162	8	0.716019	74.379
8	0.778884	65.052	24	1.4128769	88.122	24	0.688352	71.505
24	0.746916	62.382	28	1.2662238	78.975	26	0.617339	64.128
28	0.664152	55.470	32	0.9834951	61.341	28	0.542472	56.351
32	0.592812	49.512	48	0.8064384	50.298	30	0.484838	50.364
48	0.523190	43.697	52	0.6360756	39.672	32	0.427845	44.444
52	0.449812	37.568	56	0.5152785	32.138			
56	0.392687	32.797	72	0.3652529	22.781			
72	0.351171	29.330						

Tabla 36. Resultados obtenidos de los porcentajes de liberación de KT en HEMA al 6 %M entrecruzado a los tres pH's de trabajo como son pH=7.4, 6.8 y 4.5.

HEMA 6%M de entrecruzamiento.								
pH=7.4			pH=6.8			pH=6.8		
Tiempo (horas)	mg totales corregidos	Porcentaje liberado	Tiempo (horas)	mg totales corregidos	Porcentaje liberado	Tiempo (horas)	mg totales corregidos	Porcentaje liberado
0.083	0.171643	12.206	0.083	0.107818	6.573	0.083	0.146629	9.832
0.25	0.351868	25.022	0.25	0.210577	12.837	0.25	0.289725	19.427
0.5	0.548400	38.998	0.5	0.341901	20.842	0.5	0.436354	29.259
1	0.821741	58.435	1	0.589678	35.947	1	0.704460	47.237
1.5	1.053245	74.898	1.5	0.850843	51.867	1.5	0.907599	60.858
2	1.185947	84.335	2	1.068268	65.122	2	1.057545	70.913
2.5	1.249186	88.832	3	1.440726	87.827	3	1.326026	88.916
3	1.303200	92.673	4	1.612468	98.296	4	1.448948	97.158
4	1.377812	97.978	5	1.640419	100.000	5	1.491331	100.000
5	1.406240	100.000	6	1.614768	98.436	6	1.472654	98.748
6	1.363329	96.949	7	1.580889	96.371	7	1.444238	96.842
7	1.298748	92.356	8	1.507256	91.882	8	1.369907	91.858
8	1.204774	85.673	24	1.473633	89.833	24	1.411434	94.643
24	1.212069	86.192	28	1.394328	84.998	26	1.394898	93.534
28	1.109083	78.869	32	1.217016	74.189	28	1.280378	85.855
32	0.982764	69.886	48	1.051354	64.091	30	1.150874	77.171
48	0.863901	61.433	52	0.867348	52.874	32	1.029879	69.058
52	0.749651	53.309	56	0.695606	42.404			
56	0.663132	47.156	72	0.541134	32.988			
72	0.587931	41.809						

Tabla 37. Resultados del análisis de varianza, comparando el máximo grado de hinchamiento obtenido en los hidrogeles a diferentes pH's.

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
	RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza	
Fila 1		4	221	55,25	94,25	
Fila 2		4	238	59,5	253,666667	
Columna 1		2	123	61,5	0,5	
Columna 2		2	138	69	50	
Columna 3		2	118	59	98	
Columna 4		2	80	40	18	
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	36,125	1	36,125	0,831256	0,4291334	10,12796
Columnas	913,375	3	304,4583	7,005753	0,07207117	9,276628
Error	130,375	3	43,45833			
Total	1079,875	7				

Tabla 38. Resultados del análisis de varianza de los porcentajes de hinchamiento máximos de cada una de las cinéticas realizadas por triplicado a pH=7.4 en los hidrogeles entrecruzados al 3 y 6 %M reportados en la tabla 5.

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
	RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza	
Fila 1		2	104	52	98	
Fila 2		2	105	52,5	84,5	
Fila 3		2	103	51,5	84,5	
Columna 1		3	136	45,33333	0,33333333	
Columna 2		3	176	58,66667	0,33333333	
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1	2	0,5	3	0,25	19
Columnas	266,6667	1	266,66667	1600	0,00062441	18,51282
Error	0,333333	2	0,1666667			
Total	268	5				

Tabla 39. Resultados del análisis de varianza de los porcentajes de hinchamiento máximos de cada una de las cinéticas realizadas por triplicado a pH=6.8 en los hidrogeles entrecruzados al 3 y 6 %M reportados en la tabla 6.

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
	RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza	
	Fila 1	2	99	49,5	4,5	
	Fila 2	2	99	49,5	12,5	
	Fila 3	2	99	49,5	4,5	
	Columna 1	3	143	47,66667	0,33333333	
	Columna 2	3	154	51,33333	0,33333333	
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0	2	0	0	1	19
Columnas	20,16667	1	20,166667	30,25	0,031504	18,51282
Error	1,333333	2	0,6666667			
Total	21,5	5				

Tabla 40. Resultados del análisis de varianza del promedio del porcentaje de hinchamiento máximo que se obtuvo de las cinéticas por triplicado a pH=7.4 y 6.8.

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
	RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza	
	Fila 1	2	104	52	88,8888889	
	Fila 2	2	99	49,5	6,72222222	
	Columna 1	2	93	46,5	2,72222222	
	Columna 2	2	110	55	26,8888889	
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	6,25	1	6,25	0,267539	0,69611249	161,4476
Columnas	72,25	1	72,25	3,092747	0,32915276	161,4476
Error	23,361111	1	23,361111			
Total	101,86111	3				

Tabla 41. Resultados del análisis de varianza de las cantidades máximas liberadas de CP en los diferentes pH's de trabajo en HEMA entrecruzados al 3 y 6 %M.

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
	RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza	
	Fila 1	2	2,88	1,44	0,3872	
	Fila 2	2	3,04	1,52	0,4608	
	Fila 3	2	2,31	1,155	0,12005	
	Columna 1	3	2,95	0,983333	0,00443333	
	Columna 2	3	5,28	1,76	0,1008	
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0,147233	2	0,0736167	2,328413	0,30044346	19
Columnas	0,904817	1	0,9048167	28,61834	0,03321167	18,51282
Error	0,063233	2	0,0316167			
Total	1,115283	5				

Tabla 42. Resultados del análisis de varianza de las cantidades máximas liberadas de KT en los diferentes pH's de trabajo en HEMA entrecruzados al 3 y 6 %M.

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
	RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza	
	Fila 1	2	2,6	1,3	0,0242	
	Fila 2	2	3,24	1,62	0,0008	
	Fila 3	2	2,15	1,075	0,02645	
	Columna 1	3	3,75	1,25	0,1051	
	Columna 2	3	4,24	1,413333	0,05063333	
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0,300033	2	0,1500167	26,24198	0,03670805	19
Columnas	0,040017	1	0,0400167	7	0,1180829	18,51282
Error	0,011433	2	0,0057167			
Total	0,351483	5				