



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIO SUPERIORES**

**CUAUTITLÁN**

---

---

**EVALUACIÓN DE HIDROGELES pH-  
SENSIBLES DE ÁCIDO METACRÍLICO CON  
KETOROLACO TROMETAMINA**

Tesis

Que para obtener el título de:

**Químico Farmacéutico Biólogo**

Presenta:

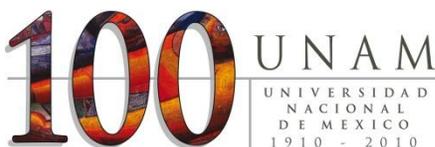
**Licea Ciriaco Victor Ignacio**

Asesora:

**Elizabeth Piñón Segundo**

Coasesor:

**José Manuel Cornejo Bravo**



**Cuautitlán Izcalli, Edo. De México. 2011**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



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

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN  
ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



**DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO  
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLAN  
PRESENTE**

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

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

Evaluación de hidrogeles pH-sensibles de ácido metacrílico con ketorolaco  
trometamina.

Que presenta el pasante Victor Ignacio Licea Ciriaco

Con número de cuenta: 301306658 para obtener el título de:

Químico Farmacéutico Biólogo

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

**ATENTAMENTE  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"  
Cuautitlan Izcalli, Mex. a 15 de agosto de 2011**

**PRESIDENTE** DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez

**VOCAL** Dra. Elizabeth Piñón Segundo

**SECRETARIO** MI. Claudia Mariano Hernández

**1er SUPLENTE** MC. Luis Mendoza Romero

**2º SUPLENTE** MC. María Zaida Urbán Morlán

## **Agradecimientos**

- A mi Papá Victor, a mi Mamá Olga por el gran apoyo que me brindan en todo momento, a mis hermanos por estar junto a mí.
- A mis tíos Josefina y Daniel por el gran cariño que me brindan.
- A mi Asesora la Dra. Elizabeth por la gran paciencia, confianza y apoyo que me brindo a lo largo de mi Servicio Social y Tesis.
- A todos aquellos profesores que estuvieron en mi formación académica.
- A la maravillosa y única Universidad Nacional Autónoma de México.
- A primo Jesús Licea y un gran amigo Dario Villa que donde quiera que estén gracias por compartir grandes momentos en mi vida.
- A mi gran amigo de la infancia Carlo Bernal.
- A mis amigos del CCH-Nuacalpan, Amilcar Morales, Iván Vega, Ulises Delgado, Iván Juárez, Fernando, Gianni, Vladimir, Charly, Erick, Alejandro, César, Bruno, Lennon; y amigas Diana Rodríguez, Karla Martínez, Regina Trejo, Jacqueline García, Raquel Alcántara, entre otros más.
- A mis amigos de la Universidad, Rafael Zamora, Juan Manuel, Fernando, Galagar, Roberto Carlos, Hiram, Daniel (el pato), Daniel (el botino), Ricardo, Vicente Blancas, Vicente Romero, Chava, Edgar, Erick, David, Raúl Botello, Memo, Heber, Fajardo, Alan, Pablo, Israel, Christian, Fabián, Jesús, Wicho, Jonatan (el abuelo), Jorge; y amigas Nayeli, Kiry, Tannia, Marisol, Roció Lara, Jessica, Gaby, Angie, Chio Landeros, Raquel Hinojosa, Mariana, Abril, Ari, Mariel, Laura, Daniela, Lucia, Elizabeth, Viviana, Edith Garfias, Luz, Nitziné, Vanessa, entre otros más.

**A todos ustedes Muchas Gracias por formar parte de mi vida académica.**

*“Por Mi Raza Hablará el Espíritu”*

## ÍNDICE GENERAL

<b>Lista de figuras</b>	<b>IV</b>
<b>Lista de tablas</b>	<b>V</b>
<b>Lista de gráficos</b>	<b>VIII</b>
<b>Lista de abreviaturas</b>	<b>XII</b>
<b>I     Introducción</b>	<b>1</b>
<b>II    Marco teórico</b>	<b>2</b>
1.    Sistemas de suministro de principios activos	2
2.    Hidrogeles	3
2.1.  Clasificación de los hidrogeles	4
2.2.  Clasificación de acuerdo a su naturaleza de sus grupos laterales	5
2.3.  Clasificación en función de la naturaleza de las uniones tridimensionales	7
2.4.  Clasificación en base a la estructura de la red	7
2.5.  Clasificación según la morfología de la red	8
3.    Mecanismos de liberación de los principios activos en los hidrogeles	8
3.1.  Difusión Controlada	8
3.2.  Hinchamiento controlado	8
3.3.  Químicamente controlados	9
4.    Formas de incorporación del principio activo en los hidrogeles	9
5.    Agente de entrecruzamiento	9
6.    Formas farmacéuticas	10
7.    Hidrogeles de poli(ácido metacrílico)	11
8.    Modelos matemáticos para la liberación controlada a partir de sistemas de hinchamiento	12
8.1.  Ecuación de Peppas	13



8.2.	Modelo de Higuchi	14
<b>9.</b>	<b>Ketorolaco trometamina</b>	<b>15</b>
9.1.	Marcas comerciales de las formas farmacéuticas de ketorolaco trometamina	16
<b>III</b>	<b>Objetivos</b>	<b>17</b>
<b>1.</b>	<b>Objetivos generales</b>	<b>17</b>
<b>2.</b>	<b>Objetivos particulares</b>	<b>17</b>
<b>IV</b>	<b>Diagrama de flujo</b>	<b>18</b>
<b>V</b>	<b>Parte experimental</b>	<b>19</b>
<b>1.</b>	Reactivos	19
<b>2.</b>	Equipos	19
<b>3.</b>	Material	19
<b>4.</b>	Métodos	21
4.1.	Preparación de soluciones amortiguadoras	21
4.2.	Síntesis del hidrogel poli(ácido metacrílico) (PMAA)	22
4.3.	Preparación de las muestras del hidrogel	22
4.4.	Cinética de hinchamiento a diferentes pH's = 1.2, 6.8 y 7.4	23
4.5.	Determinación de la longitud de onda de trabajo para cada uno	23
4.6.	Curva de calibración de KT a los diferentes pH's	24
4.7.	Carga de los discos de hidrogel con KT	24
4.8.	Cinética del perfil de liberación	24
<b>VI.</b>	<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>25</b>
<b>1.</b>	<b>Cinéticas de hinchamiento a diferentes pH's</b>	<b>25</b>
1.1	Perfiles de hinchamiento de los hidrogel de PMAA con 5 y 10 %M BIS de entrecruzante a los diferentes pH's de estudio	26
<b>2.</b>	<b>Perfiles de liberación</b>	<b>35</b>



<b>3.</b>	<b>Modelos matemáticos usados para el análisis</b>	49
3.1.	Mecanismo de transporte del liberación del principio activo: Ecuación de Peppas	49
3.2.	Modelo de Higuchi: liberación de KT por unidad de área	52
<b>VII.</b>	<b>Conclusiones</b>	58
<b>VIII.</b>	<b>Perspectivas</b>	59
<b>IX.</b>	<b>Referencias</b>	60
<b>X.</b>	<b>Anexo</b>	64



## Lista de Figuras

Figura 1	El hinchamiento de hidrogeles pH sensibles: aniónicos y catiónicos	5
Figura 2	Hidrogeles iónicos en relación al hinchamiento en función del pH	6
Figura 3	Representación esquemática de la estructura PMAA	12
Figura 4	Estructura del ketorolaco trometamina	16
Figura 5	Regiones de absorción de los grupos carboxílicos del PMAA a diferentes pH's	28
Figura 6	Hidrogeles de PMAA con diferente porcentaje de entrecruzante 5 y 10 %M BIS en su equilibrio de hinchamiento a los diferentes pH's evaluados	29
Figura 7	Representación esquemática del efecto del pH sobre los grupos carboxilo del PMAA y la liberación del ketorolaco trometamina	48
Figura 8.	Representación esquemática de las dos fases del PMAA con BIS al ponerse en contacto con la solución amortiguadora	50
Figura 9	Mecanismo de difusión no Fickiano o anómalo	52



## Lista de Tablas

Tabla 1.	Clasificación de los hidrogeles	4
Tabla 2	Radicales sensibles a los cambios de pH	6
Tabla 3	Formas de incorporación del principio activo en los hidrogeles	9
Tabla 4	Formas de hidrogeles desarrollados para diferentes vías de administración farmacéutica	10
Tabla 5	Mecanismos de transporte de acuerdo al exponente $n$ de difusión	14
Tabla 6	Marcas de formas farmacéuticas: ketorolaco trometamina	16
Tabla 7	Grado de hinchamiento al equilibrio	30
Tabla 8	Análisis de Varianza (ANOVA) para el Grado de Hinchamiento al Equilibrio	30
Tabla 9	Diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan para el grado de hinchamiento al equilibrio para los diferentes pH's 1.2, 6.8 y 7.4	31
Tabla 10	Diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan para los diferentes porcentajes de entrecruzante (BIS) sobre el grado de hinchamiento al equilibrio de los hidrogeles de PMAA con BIS	32
Tabla 11	Porcentajes de hinchamiento máximos a los diferentes pH's de los hidrogeles de PMAA con 5 y 10 %M BIS	34
Tabla 12	Cantidades y porcentajes liberados de KT a los 300 min	39
Tabla 13	Análisis de Varianza (ANOVA) para la cantidad liberada de KT a los 300 min	40



Tabla 14	Diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan para la cantidad máxima de KT a los 300 min por los diferentes pH's 6.8 y 7.4	40
Tabla 15	Diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan para la cantidad liberada de KT a los 300 min por los diferentes %M de BIS	41
Tabla 16	Diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan para la cantidad liberada de KT a los 300 min por las diferentes cargas de KT en los hidrogeles de PMAA	42
Tabla 17	Máxima cantidad liberada de KT en los hidrogeles PMAA entrecruzados con BIS	43
Tabla 18	Análisis de Varianza (ANOVA) para la máxima cantidad liberado de KT	44
Tabla 19	Diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan para la cantidad máxima de KT (mg) por los pH's 6.8 y 7.4	44
Tabla 20	Diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan para la cantidad máxima de KT (mg) por el porcentaje de agente de entrecruzante 5 y 10 %M BIS	45
Tabla 21	Diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan para la cantidad máxima de KT (mg) por la cantidad incorporada de KT en los hidrogeles de PMAA entrecruzados con BIS	46
Tabla 22	Valores de los coeficientes de determinación y valor de "n" de acuerdo al modelo de Peppas, los tiempos que se reportan son los intervalos de linealidad máxima para el cálculo de las constantes	50



Tabla 23	Coefficientes de determinación y valores de “ $K_H$ ” de acuerdo al modelo de Higuchi, el tiempo reportado son los intervalos de la máxima linealidad para el cálculo de las constantes	53
Tabla 24	Análisis de Varianza (ANOVA) para $K_H$	54
Tabla 25	Diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan para las $K_H$ por los pH's 6.8 y 7.4	55
Tabla 26	Diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan para las $K_H$ por el porcentaje de agente de entrecruzante 5 y 10 %M BIS	56
Tabla 27	Pruebas de Rangos Múltiples para $K_H$ por la carga de KT incorporada en los hidrogeles de PMAA	57



## Lista de Gráficos

- Gráfico 1. Cinética de hinchamiento de los hidrogeles de PMAA con 5 %M de 26  
entrecruzante, (♦) pH = 1.2, (■) pH = 6.8, (▲) pH = 7.4
- Gráfico 2. Cinética de hinchamiento de los hidrogeles de PMAA con 10 %M de 27  
entrecruzante, (♦) pH = 1.2, (■) pH = 6.8, (▲) pH = 7.4
- Gráfico 3. Efecto del pH en el grado de hinchamiento al equilibrio en los 32  
hidrogeles de PMAA con BIS
- Gráfico 4. Efecto del %M de BIS en el grado de hinchamiento al equilibrio en los 33  
hidrogeles de PMAA
- Gráfico 5. Porcentaje de hinchamiento de los hidrogeles de PMAA con 5 y 10 34  
%M de BIS, (♦) pH = 1.2/5 %M BIS, (■) pH = 6.8/5 %M BIS, (▲)  
pH = 7.4/5 %M BIS, (×) pH = 1.2/10 %M BIS, (\*) pH = 6.8/10 %M  
BIS y (●) pH = 7.4/10 %M BIS
- Gráfico 6. Cinética de liberación de KT en BIS con 10 %M BIS a pH = 6.8, (♦) 35  
75 mg/20 ml de KT, (■) 100 mg/20 ml de KT, (▲) 125 mg/20 ml de  
KT
- Gráfico 6a. Perfil de liberación de KT en BIS con 10 %M BIS a pH = 6.8, 36  
considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio,  
(♦) 75 mg/20 ml de KT, (■) 100 mg/20 ml de KT, (▲) 125 mg/20 ml  
de KT
- Gráfico 7. Cinética de liberación de KT en BIS con 10 %M BIS a pH = 7.4, (♦) 36  
75 mg/20 ml de KT, (■) 100 mg/20 ml de KT, (▲) 125 mg/20 ml de  
KT



Gráfico 7a.	Perfil de liberación de KT en BIS con 10 %M BIS a pH = 7.4, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio, (♦) 75 mg/20 ml de KT, (■) 100 mg/20 ml de KT, (▲) 125 mg/20 ml de KT	37
Gráfico 8.	Cinética de liberación de KT en BIS con 5 %M BIS a pH = 6.8, (♦) 75 mg/20 ml de KT, (■) 100 mg/20 ml de KT, (▲) 125 mg/20 ml de KT	37
Gráfico 8a.	Perfil de liberación de KT en BIS con 5 %M BIS a pH = 6.8, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio, (♦) 75 mg/20 ml de KT, (■) 100 mg/20 ml de KT, (▲) 125 mg/20 ml de KT	38
Gráfico 9.	Cinética de liberación de KT en BIS con 5 %M BIS a pH = 7.4, (♦) 75 mg/20 ml de KT, (■) 100 mg/20 ml de KT, (▲) 125 mg/20 ml de KT	38
Gráfico 9a.	Perfil de liberación de KT en BIS con 5 %M BIS a pH = 7.4, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio, (♦) 75 mg/20 ml de KT, (■) 100 mg/20 ml de KT, (▲) 125 mg/20 ml de KT	39
Gráfico 10.	Efecto del pH sobre la cantidad liberada de KT a los 300 min	41
Gráfica 11.	Efecto del %M de BIS sobre la cantidad liberada de KT a los 300 min	42
Gráfico 12.	Efecto de la cantidad de KT incorporado en los hidrogeles de PMAA sobre la cantidad liberada de KT a los 300 min	43
Gráfico 13.	Efecto del pH en los hidrogeles de PMAA sobre la máxima cantidad liberada de KT en (mg)	45



Gráfico 14.	Efecto del %M BIS en los hidrogeles de PMAA sobre la máxima cantidad de KT liberada (mg)	46
Gráfico 15.	Efecto de la carga en los hidrogeles de PMAA sobre la máxima cantidad liberada de KT en mg	47
Gráfico 16.	Expresión gráfica de la ecuación de Peppas de la liberación de KT a pH = 6.8, con 5 % M BIS: (♦) 75 mg/20 ml de KT, (■) 100 mg/20 ml de KT, (▲) 125 mg/20 ml de KT, y 10 % M BIS: (×) 75 mg/20 ml de KT, (*) 100 mg/20 ml de KT y (●) 125 mg/20 ml de KT	51
Gráfico 17.	Expresión gráfica de la ecuación de Peppas de la liberación de KT a pH = 7.4, con 5 % M BIS: (♦) 75 mg/20 ml de KT, (■) 100 mg/20 ml de KT, (▲) 125 mg/20 ml de KT, y 10 % M BIS: (×) 75 mg/20 ml de KT, (*) 100 mg/20 ml de KT y (●) 125 mg/20 ml de KT	51
Gráfico 18.	Expresión gráfica del modelo de Higuchi de las cinéticas de liberación de KT en los hidrogeles de PMAA a pH 6.8, con 5 %M de BIS: (♦) 75 mg/20 ml de KT, (■) 100 mg/20 ml de KT, (▲) 125 mg/20 ml de KT, y 10 % M BIS: (×) 75 mg/20 ml de KT, (*) 100 mg/20 ml de KT y (●) 125 mg/20 ml de KT	53
Gráfico 19.	Expresión gráfica del modelo de Higuchi de las cinéticas de liberación de KT en los hidrogeles de PMAA a pH 6.8, con 5 %M de BIS: (♦) 75 mg/20 ml de KT, (■) 100 mg/20 ml de KT, (▲) 125 mg/20 ml de KT, y 10 % M BIS: (×) 75 mg/20 ml de KT, (*) 100 mg/20 ml de KT y (●) con 125 mg/20 ml de KT	54
Gráfico 20	Efecto del pH sobre la $K_H$	55



Gráfico 21	Efecto del %M BIS sobre la $K_H$	56
Gráfico 22	Efecto de la carga de KT en PMAA sobre la $K_H$	57



## Lista de abreviaturas

KT	Ketorolaco trometamina
BIS	N-N'-metilenbisacrilamida
mg	Miligramos
°C	Grados Celsius
$K_H$	Constante de Higuchi
min	Minutos
h	Horas
$n$	Exponente de difusión del modelo de Peppas
nm	Nanómetros
UV	Ultra-violeta
GI	Gastrointestinal
PMAA	Poli(ácido metacrílico)
t	Tiempo
%M	Porcentaje molar
N	Normalidad
SD	Grado de hinchamiento
$SD_{eq}$	Grado de hinchamiento al equilibrio
ln	Logaritmo natural



## I. INTRODUCCIÓN

Hoy en día, se presta mucha atención en los hidrogeles poliméricos que responden a estímulos externos, sobre todo por su interés en aplicaciones en el campo biomédico y bioquímico. En este sentido, la síntesis y caracterización de los sistemas de administración de liberación controlada de principios activos basados en los hidrogeles inteligentes ha atraído la atención de diversos grupos de investigación en los últimos años debido a que estos sistemas pueden modular su liberación de acuerdo con el medio al que son expuestos. Estos hidrogeles inteligentes pueden experimentar un cambio de volumen en respuesta de estímulos del medio ambiente incluyendo el pH, temperatura y fuerzas iónicas; distinguiéndose por ser biocompatibles, no tóxicos, no antigénicos y por su capacidad de absorber agua y retener principios activos y así ser liberados en sitios y en condiciones específicos.

En este trabajo de tesis se evaluaron los perfiles de hinchamiento de hidrogeles de poli(ácido metacrílico) entrecruzado con BIS a 37 °C y diferentes pH's. Adicionalmente se evaluó la liberación *in vitro* de ketorolaco trometamina (KT) incorporado en los hidrogeles. Además se determinó el efecto del pH y el grado de entrecruzamiento, sobre la velocidad de liberación de (KT) a partir de los hidrogeles de poli(ácido metacrílico) con BIS como agente de entrecruzamiento.

En los pacientes que presentan cuadros inflamatorios ya sea por procesos postraumáticos, posoperatorios u otros que requieran un tratamiento prolongado de la administración de antiinflamatorios, como el KT, es frecuente la aparición de reacciones adversas como consecuencia de la administración del medicamento en tiempos reducidos (por ejemplo cada 6 horas). Considerando lo anterior, este estudio se enfoca en el interés de incrementar el tiempo de liberación del KT vía oral en un pH básico, reduciendo los efectos adversos que se tienen como resultado la administración de KT en las formas farmacéuticas orales convencionales.



## II. MARCO TEÓRICO

### 1. Sistemas de suministro de principios activos

Los sistemas de liberación de principios activos consisten en suministrar una cantidad terapéutica de principio activo al sitio apropiado del organismo, con la que se alcance rápidamente la concentración de principio activo deseado y luego sea mantenida. De tal manera que el sistema de liberación deberá suministrar el principio activo a una velocidad determinada por las necesidades del organismo en un periodo estipulado de tratamiento. Todo esto apunta a dos aspectos importantes en la liberación de principios activos: la *ubicación espacial* y la *liberación temporal de un principio activo*.

La ubicación espacial se refiere a la orientación de un principio activo hacia un órgano o tejido específicos, mientras que la liberación temporal se refiere al control de la velocidad de liberación de principio activo hacia el tejido blanco.

Los sistemas de suministro de principios activos modificada pueden dividirse en cuatro categorías:

- Liberación retardada.
- Liberación sostenida.
- Liberación en el sitio específico blanco.
- Liberación en el receptor blanco.

Los sistemas de liberación retardada son aquellos en los que se usan dosis repetidas e intermitentes de un principio activo desde una o más unidades de liberación inmediata incorporadas en una sola forma farmacéutica, estas incluyen a tabletas y cápsulas de acción repetida y comprimidos de recubrimiento entérico en los que el tiempo de liberación se logra mediante la cubierta que actúa como barrera.

Los sistemas de liberación sostenida involucran a cualquier sistema de suministro de principio activo con el que se obtenga una liberación lenta del principio activo en un periodo extenso. Si el sistema es efectivo para mantener niveles constantes de principio activo en las células o tejidos blanco, se le considera de liberación controlada.



En la liberación en sitios específicos el blanco se encuentra dentro del o adyacente al tejido u órgano enfermo, por tanto, el principio activo es dirigido a una determinada área biológica. En los receptores blanco, el blanco es el receptor particular para un principio activo dentro de un órgano o tejido. En ambos sistemas el principio activo es dirigido a una determinada localización biológica (Wai-Yip, T. y Robinson, J., 2000).

## **2. Hidrogeles**

Los hidrogeles son polímeros entrecruzados en forma de red tridimensional de alto peso molecular compuestos de una cadena principal polimérica, agua y un agente entrecruzado (Bajpai, A., *et al.*, 2008), compuestos de homopolímeros o copolímeros hidrofílicos (Lowman, L., y Peppas, N., 1999), capaces de absorber gran cantidad de agua o disolventes acuosos debido a la presencia de grupos hidrofílicos, como -OH, -COOH, -CONH (Katime, I., *et al.*, 1999); sin embargo, son insolubles debido a la presencia de entrecruzamientos químicos o entrecruzamientos físicos tales como enredos o regiones cristalinas; estos últimos proporcionan la estructura de la red y la integridad física (Peppas, N., *et al.*, 2000, García, D., *et al.* 2004). El agente de entrecruzamiento puede presentar enlaces covalentes, cargas, puentes de hidrógeno, enlaces de Van der Waals o interacciones hidrófobas (Zorraquin, B., 2004).



## 2.1. Clasificación de los hidrogeles

Los hidrogeles se pueden clasificar de acuerdo a diferentes criterios, mismos que se observan en la Tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de los hidrogeles

Clasificación de hidrogeles	
Características	Clasificación
Naturaleza de sus grupos laterales	<ul style="list-style-type: none"><li>• Neutros</li><li>• Iónicos (aniones y cationes)</li></ul>
Grado de ionización	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ácidos débiles</li><li>• Polielectrólitos básicos</li><li>• Polielectrólitos débiles</li></ul>
Uniones tridimensionales	<ul style="list-style-type: none"><li>• Físicas</li><li>• Químicas</li></ul>
Estructura de la red	<ul style="list-style-type: none"><li>• Macroporosos</li><li>• Microporosos</li><li>• No porosos</li></ul>
Morfología de la red	<ul style="list-style-type: none"><li>• Semicristalina</li><li>• Estructuras supramoleculares</li><li>• Agregados coloidales</li></ul>
Mecanismo de liberación	<ul style="list-style-type: none"><li>• Difusión (ordinaria y por el sistema)</li><li>• Químicamente controlados (erosión, cadena lateral)</li><li>• Hinchamiento controlado</li></ul>



## 2.2. Clasificación de acuerdo a su naturaleza de sus grupos laterales

Los hidrogeles se pueden clasificar en distintas formas, considerando la naturaleza de los grupos laterales pueden existir hidrogeles neutros e hidrogeles iónicos (Lowman, L y Peppas, N. 1999).

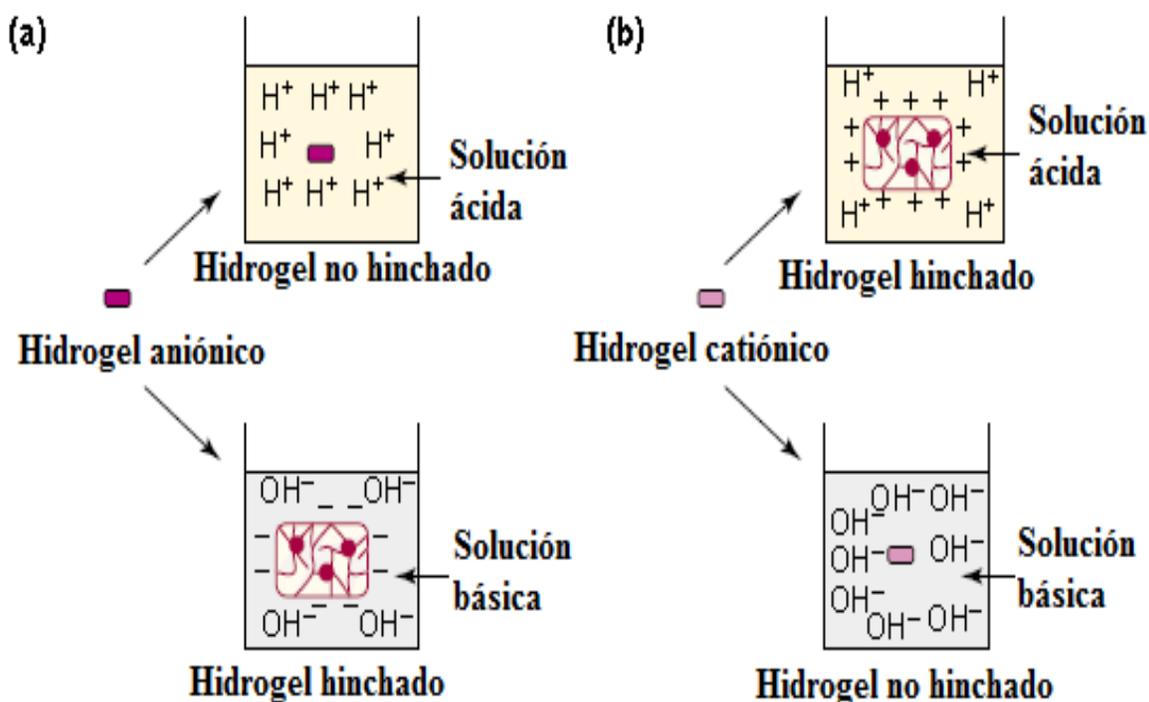


Figura 1. El hinchamiento de hidrogeles pH sensibles: aniónicos (a) y catiónicos (b). (Modificada de Piyush, G. y Kavita, V. 2002)

Todos los materiales iónicos presentan una sensibilidad al pH y a las fuerzas iónicas dependientes de los grupos laterales que están clasificados en la Tabla 2, mostrando cambios repentinos o graduales en su comportamiento dinámico de hinchamiento y del equilibrio como resultado de los cambios de pH externo (Lowman, L. y Peppas, N. 1999).

Tabla 2. Radicales sensibles a los cambios de pH (Katime, I. *et al.*, 1999)

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

Los hidrogeles aniónicos que tienen grupos laterales aniónicos que en un medio ambiente a pH por debajo del pK<sub>a</sub> están no ionizados y el hinchamiento se rige por la compatibilidad del polímero y el agente de hinchamiento; por encima del pK<sub>a</sub> la red de los grupos laterales se ionizan y los polímeros llegan al hinchamiento en gran medida debido a la presencia de iones (Figuras 1 y 2) (Lowman, L. y Peppas, N. 1999).

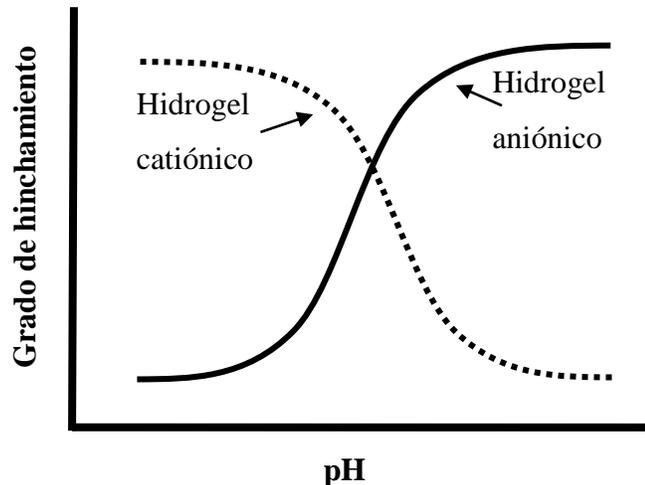


Figura 2. Hidrogeles iónicos en relación al hinchamiento en función del pH (modificada de Lin, C. y Metters, T., 2006)

Los hidrogeles catiónicos contienen grupos laterales catiónicos que en un medio ambiente a pH por debajo de su  $pK_b$  están ionizados a causa de las interacciones electrostáticas, haciendo al polímero más hidrofílico; como consecuencia, los polímeros llegan al hinchamiento (Figura 1 y 2) (Peppas, N., *et al.*, 2000).

Si un hidrogel posee grupos funcionales ionizables es muy probable que sea sensible a los cambios del pH del medio. Dependiendo de la existencia y número de monómeros que componen la estructura de los hidrogeles se observará un mayor o menor grado de hinchamiento del mismo hidrogel (Katime, I., *et al.*, 1999).

### 2.3. Clasificación en función de la naturaleza de las uniones tridimensionales

- *Hidrogeles físicos*, presentan una red tridimensional formada por uniones que no son completamente estables, sino que están asociadas a una reacción enlace-no enlace, que se pueden dar en ambos sentidos.
- *Hidrogeles químicos*, la red está formada por enlaces covalentes. Este tipo de enlaces son muy fuertes y su ruptura conduce a la degradación del polímero (Zorraquin, B. 2004).

### 2.4. Clasificación en base a la estructura de la red

Hidrogeles:

- Macroporosos
- Microporosos
- No porosos (Lowman, L y Peppas, N., 1999).

El principal mecanismo de liberación de muchos principios activos a partir de hidrogeles es la difusión que ocurre a través del espacio disponible entre las cadenas macromoleculares; este espacio es llamado poro (Peppas, N., *et al.*, 2000).



## **2.5. Clasificación según la morfología de la red**

- Amorfos
- Semicristalinos
- Estructuras supramoleculares
- Agregados coloidales (Peppas, N., *et al.*, 2000).

## **3. Mecanismos de liberación de los principios activos en los hidrogeles**

Los hidrogeles tienen una combinación única de características que los hacen útiles en aplicaciones de administración de principios activos (Lin, C. y Metters, T., 2006). La permeabilidad y el comportamiento de hinchamiento de los hidrogeles son fuertemente dependientes de la naturaleza y composición del polímero, así como de la estructura y de la morfología de la red. Como resultado de ello, existen diferentes mecanismos de liberación de los principios activos (Piyoush, G. y Kivata, V. 2002).

- Difusión controlada
- Hinchamiento controlado
- Químicamente controlados

### **3.1. Difusión Controlada**

Los sistemas tipo reservorio controlados por difusión están formados por un núcleo que contiene un principio activo y que se separa del medio externo por una membrana polimérica.

Es decir, incluye el principio activo en un dispositivo el cual puede difundirlo, siempre y cuando el principio activo es mantenido en el núcleo en un estado saturado, la liberación sigue una cinética de orden cero hasta que este sea agotado. La difusión del principio activo a través del polímero puede ser descrita por la ley de difusión de Fick.

### **3.2. Hinchamiento controlado**

En las formulaciones constituidas por matrices hidrofílicas el fármaco es liberado de manera controlada por el flujo de moléculas de disolvente hacia el interior de la matriz; esto genera el hinchamiento de la matriz polimérica por lo que este tipo de sistemas son



conocidos como sistemas de liberación controlados por hinchamiento (Lin, C y Metters, T., 2006; Peppas, N., *et al.*, 1999, Bajpai, A., *et al.*, 2008).

### 3.3. Químicamente controlados

Con base en el mecanismo de liberación del principio activo pueden tener sistemas químicamente controlados por erosión o sistemas controlados por la degradación de la cadena lateral. En los sistemas de erosión, la tasa de liberación del principio activo está controlada por la degradación o disolución del polímero. En los sistemas de cadena lateral, la liberación del principio activo está controlada por la velocidad de degradación de los enlaces (Lin, C y Metters, T., 2006. Peppas, N., *et al.*, 1999, Bajpai, A., *et al.*, 2008).

## 4. Formas de incorporación del principio activo en los hidrogeles

En la actualidad existen diferentes métodos de incorporación de un principio activo en hidrogeles los cuales se explican brevemente en la Tabla 3.

Tabla 3. Formas de incorporación del principio activo en los hidrogeles (Zorraquin, B. 2004.)

Métodos de incorporación del principio activo (PA)		
Inclusión		Polimerización
Físicos	Químicos	
Consisten en introducir el xerogel en soluciones concentradas de la sustancia deseada, seguido de la evaporación del disolvente cuando el hidrogel ha alcanzado el equilibrio de hinchamiento.	Consisten en inmovilizar el PA en la matriz del hidrogel mediante la formación de enlaces de tipo éster, anhídrido, amina, etc., aprovechando posteriormente sus hidrólisis en medio acuoso	En el caso de que el PA sea lo suficientemente estable en las condiciones de síntesis requerida, el PA se adiciona en la mezcla inicial de polimerización obteniéndose así directamente el hidrogel cargado con el activo.

## 5. Agente de entrecruzamiento

La relación o razón de entrecruzamiento es uno de los factores importantes que afecta el hinchamiento de los hidrogeles. Se define como la razón de moles de agente entrecruzante entre los moles de unidades repetidas de monómero. Cuando mayor sea la



proporción de entrecruzante, habrá mayor cantidad de agente entrecruzante incorporado en la estructura del polímero, si el hidrogel está altamente entrecruzado tiene una estructura más compacta y tiene un hinchamiento menor en comparación con los mismos hidrogeles con menos coeficiente de entrecruzamiento. El entrecruzamiento dificulta la movilidad de las cadenas poliméricas, y se reduce el coeficiente de hinchamiento. Por lo tanto, si tiene grupos hidrofílicos aumentará un grado más alto en comparación con aquellos que contienen grupos hidrófobos. Los grupos hidrófobos se compactan en presencia de agua así reduciendo al mínimo su exposición a las moléculas de agua (Peppas, N., *et al.*, 2000).

## 6. Formas farmacéuticas

Los hidrogeles muestran tendencia mínima a absorber las proteínas de los fluidos corporales, debido a su baja tensión superficial.

Además, la capacidad de las moléculas de diferente tamaño para difundir hacia dentro (incorporación del principio activo) y hacia afuera (liberación del principio activo) de los hidrogeles permite la posibilidad de utilizar matrices poliméricas secas (xerogel) o hinchadas como sistemas de liberación de principios activos para diferentes rutas de administración: nasal, oral, bucal, rectal, vaginal, ocular y parenteral.

El diseño de un hidrogel está basado en la forma de su vía de administración (Tabla 4); es decir, la síntesis implica el entrecruzamiento de polímeros dentro de un modelo para tener la forma deseada y adecuada para la administración en el cuerpo (Piyush, G. y Kavita, V. 2002).

Tabla 4. Formas de hidrogeles desarrollados para diferentes vías de administración farmacéutica.

<b>Formas farmacéuticas de hidrogeles para las distintas vías de administración</b>	
Vía	Forma
Oral	Esférica, cilíndrica y en disco
Implantes	Tambor, disco y preparados cilíndricos
Rectal	Cilindros
Vaginal	Cilíndrica y en forma de torpedo



La forma de los hidrogeles se selecciona de acuerdo con la vía de administración por la que serán aplicados y por sus propiedades de hinchamiento, cinética de hinchamiento, permeabilidad e incompatibilidad.

En los últimos años se han logrado grandes avances en la investigación de sistemas poliméricos de liberación controlada de principios activos. Diversos productos con velocidades de liberación controlada han sido generados en el laboratorio y han logrado ubicarse en el área clínica en un periodo breve. Los hidrogeles pueden presentar cambios dramáticos en su comportamiento de hinchamiento, en su estructura, en su permeabilidad o en su fuerza mecánica como respuesta a diferentes estímulos, dentro o fuera del cuerpo humano.

Así que un sistema ideal de suministro de un principio activo debe responder a las necesidades fisiológicas, a los cambios de sentido y en consecuencia a la modificación en el perfil de liberación del principio activo (Piyush, G. y Kavita, V. 2002).

Los hidrogeles son utilizados como vehículos que pueden interactuar con la capa de la mucosa en el tracto gastrointestinal (GI), colon, vagina, nariz, y otras partes del cuerpo debido a su capacidad para prolongar su tiempo de resistencia en el lugar de liberación. La interacción entre los hidrogeles y las glicoproteínas de la mucosa se cree que ocurre principalmente a través de los enlaces de hidrogeno (Peppas, N., *et al.*, 2000).

## **7. Hidrogeles de poli(ácido metacrílico)**

El pH es un parámetro importante a considerar para el diseño de sistemas de administración de principios activos, debido a los cambios de pH que se producen en áreas específicas del cuerpo o patológicas, como el estómago, el intestino, endosomas, lisosomas, regiones del colon, el intestino y vasos sanguíneos. Los sistemas de liberación controlada permiten la entrega de principios activos en esos sitios definidos logrando el efecto terapéutico deseado (Díez, E., *et al.*, 2006., He, C *et al.*, 2008. y Qu, J., *et al.*, 2006).

Los hidrogeles sensibles al pH contienen grupos ionizables y también se denominan polielectrólitos mostrando cambios drásticos en el grado de ionización (He, C *et al.*, 2008). Los polielectrólitos son de gran importancia en los sistemas biológicos debido a su amplia



gama de aplicaciones prácticas, tales como sensores, detergentes, administración de fármacos y terapia genética. En general; los polielectrólitos, cuando están en una solución acuosa se disocian en poliiones y contraiones (Pon S., *et al.*, 2007), típicamente los polímeros pH sensibles al pH para la entrega de principios activos se basan en los polímeros que contienen grupos carboxílicos (He, C *et al.*, 2008).

Teniendo en cuenta que el poli(ácido metacrílico) es un poliácido débil (Pon S., *et al.*, 2007) biocompatible e hidrofílico (Lou, Y., *et al.*, 2004) y con grupos carboxílicos (Figura 3), ha sido ampliamente aplicado en productos farmacéuticos como agente de recubrimiento entérico sensible al pH, sistemas de liberación de principios activos en la administración oral (Tajiri, T., *et al.*, 2009), con un pK<sub>a</sub> de 6 a 7 (Guo, W. y Hu, H N. 2007).

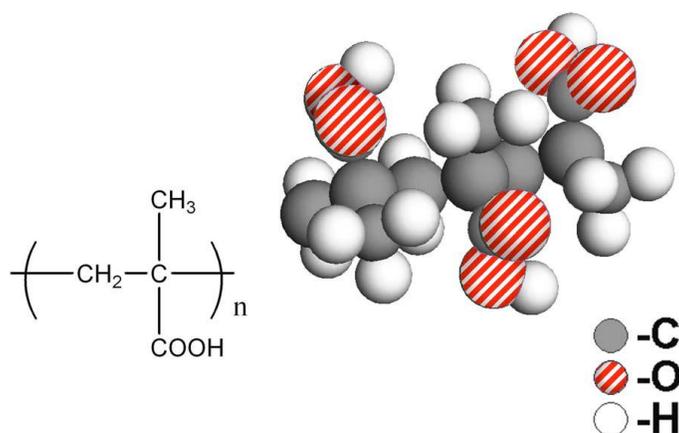


Figura 3. Representación esquemática de la estructura PMAA.

## 8. Modelos matemáticos para la liberación controlada a partir de sistemas de hinchamiento

Las cinéticas de hinchamiento de los hidrogeles se pueden clasificar como difusiones controladas (Fick) y relajación controlada (no Fick) de hinchamiento. Cuando la difusión de agua en el hidrogel se produce mucho más rápido que la relajación de las cadenas laterales del polímero, la cinética de hinchamiento será controlada por la difusión debido al hecho que la difusión tiene lugar en cada uno de los mecanismos de liberación mencionados anteriormente (Peppas, N., *et al.*, 2000).

## 8.1. Ecuación de Peppas

En 1983, Peppas y colaboradores presentaron un modelo semi-empírico para describir la liberación de principios activo en sistemas poliméricos, ampliamente conocido como la ley del modelo de potencia:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad \text{ecuación (1)}$$

En donde  $M_t$  y  $M_\infty$  son las cantidades de principio activo en el tiempo  $t$  y en el tiempo que tiende a infinito, respectivamente;  $k$  es una constante que incorpora la geometría y las características estructurales del sistema de la red macromolecular y el principio activo,  $n$  es el exponente de liberación, lo que indica el mecanismo de transporte. Esta ecuación es válida para el primer 60 % de la liberación fraccionada (Lin C y Metters T., 2006; Lao, L. *et al.*, 2011).

La ley de potencia puede ser vista como una ecuación general que es útil para describir los diversos mecanismos de transporte y el comportamiento de liberación, incluyendo la difusión de Fick, el transporte no Fickiano y el de orden cero (velocidad constante) (Lin, C y Metters, T., 2006; Lao, L. *et al.*, 2011.)

Para películas delgadas, la difusión de Fick es el mecanismo de transporte que domina cuando  $n = 0.5$ , mientras que el transporte anómalo no Fickiano se describe cuando  $0.5 < n < 1$ ; cuando  $n = 1$ , se presenta una liberación de orden cero. Los valores de  $n$  para las esferas y cilindros se enumeran en la Tabla 5 (Lin, C. y Metters, T., 2006; Lao, L. *et al.*, 2011).



Tabla 5. Mecanismos de transporte de acuerdo al exponente  $n$  de difusión (Tomada de Singh., *et al.*, 2007).

Valor de $n$ películas	Valor de $n$ cilindro	Valor de $n$ esfera	Mecanismo de transporte
0.5	0.45	0.43	Difusión Fickiana
$0.5 < n < 1$	$0.45 < n < 0.89$	$0.43 < n < 0.85$	Transporte no Fickiano (anómalo)
1	1.0	1.0	Liberación de orden cero

## 8.2. Modelo de Higuchi

El modelo de Higuchi es una de las teorías más exitosas en la predicción de la liberación de principios activos de un sistema monolítico no degradable donde las partículas de principios activos se dispersan uniformemente a través de la matriz.

La solución exacta de la segunda ley de la difusión de Fick de una dimensión,  $\delta$ , es el espesor de la película delgada en condiciones “sink”, en las que la concentración inicial del principio activo es inferior a su límite de solubilidad y suponiendo un coeficiente de difusión constante es:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left( \frac{Dt}{\delta^2} \right)^{1/2} \left\{ \pi^{-1/2} + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \operatorname{ierfc} \frac{n\delta}{2\sqrt{Dt}} \right\} \quad \text{ecuación (2)}$$

Como segundo término en el segundo corchete se anula en tiempo cortos, ecuación (2) para  $M_t/M_\infty \geq 0.6$  se puede aproximar de la siguiente manera:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left( \frac{Dt}{\pi\delta^2} \right)^{1/2} \quad \text{ecuación (3)}$$

La ecuación (3) muestra una dependencia inicial,  $t^{1/2}$  es el tiempo de liberación del principio activo por difusión de Fick de una película fina (Lao, L. *et al.*, 2011).



Cuando se presenta la ley de potencia  $n= 0.5$  a  $1$  para las películas, la ecuación (3) se reduce a una expresión general:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Q = k_H t^{1/2} \quad \text{ecuación (4)}$$

Donde la ecuación 4,  $Q$  es la fracción liberada,  $k_H$  es la constante de Higuchi. Abarca la liberación del principio activo de ambas dispersiones monolíticas y las soluciones monolíticas en tiempo cortos. Por lo tanto, la proporcionalidad entre la cantidad de principio activo y la raíz cuadrada del tiempo es comúnmente aceptada como indicadora para la liberación de difusión controlada. La ley de potencia también se aplica a la liberación de solutos desde dispositivos en hinchamiento (Lao, L. *et al.*, 2011).

La ecuación 4, describe el transporte por difusión fickiana y no fickiana (como resultado de la relación de la cadena de un polímero cristalino inicialmente sometido a dinámicas de hinchamiento), y la superposición de los dos. En donde el exponente  $n$  es un indicador importante del mecanismo operativo (Lao, L. *et al.*, 2011).

## 9. Ketorolaco trometamina

El ketorolaco trometamina (Figura 4), es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que actúa primordialmente al inhibir las enzimas del grupo de la ciclooxigenasa, pero no a las del grupo de la lipooxigenasa (Harvey R., et al, 2007). Al igual que otros AINE's, el factor limitante para el ketorolaco trometamina es el desarrollo de efectos secundarios gastrointestinales, causado por su potente efecto inhibitor de la ciclooxigenasa. Debido a la alta incidencia de efectos adversos informados con ketorolaco trometamina, su dosificación y la duración máxima de uso está restringido (Orlandini S., et al., 2004). La biodisponibilidad oral del ketorolaco trometamina indica que con un bajo metabolismo de primer paso es absorbido el 90 %. Sin embargo, el fármaco causa sangrado gastrointestinal, perforación y ulceración péptica. Por lo tanto, la administración parenteral de KT es la vía de administración preferida para el tratamiento del dolor moderado a severo. Independientemente de la vía de administración, la vida media biológica es de 4 a 6 horas. Debido a esta corta vida media, se requiere la administración frecuente para aliviar el dolor. El ketorolaco es un ácido débil ( $pK_a = 3.54$ ).



El ketorolaco es aniónico a pH fisiológico con una ionización casi del 100% ( $\approx 99,98\%$ ) y el pH reduce su porcentaje de ionización y la solubilidad también disminuye (Tiwari S. y Udupa N. 2003).

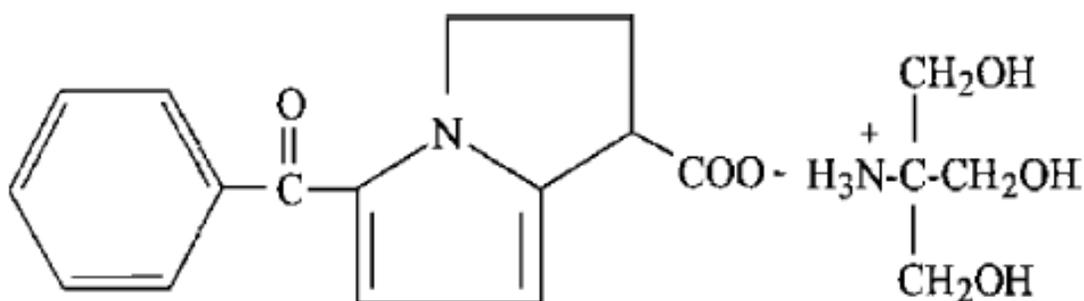


Figura 4. Estructura del ketorolaco trometamina (peso molecular= 364 g/mol, pKa= 3.54).

### 9.1. Marcas comerciales de las formas farmacéuticas de ketorolaco trometamina

En el Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (2009) se reportan diversas presentaciones de formas farmacéuticas en el mercado nacional de acuerdo con la necesidad del paciente, tales se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Marcas de formas farmacéuticas: ketorolaco trometamina.

Marcas de formas farmacéuticas: ketorolaco trometamina							
Solución inyectable (30mg)	Tabletas sublinguales (30 mg)	Tabletas recubiertas (10 mg)	Tabletas (10mg)	Solución oftálmica (5mg)	Cápsulas (10 y 20 mg)	Gel (2mg)	Comprimidos (10mg)
AINELAC DOKET DOLAC ESTOPEIN FINLAC GLICIMA KENDOLIT LENAKEN MAVIDOL PLUSINDOL RAPIX SINERGIX TOLORAN TORAL TORKOL	ALIDOL DOLAC ONEMER	BRUNACOL ONEMER	DOKET DOLAC DOLIKAN ESTOPEIN FINLAC GLICIMA ITALKER KENDOLIT LACDOL LACOMIN MAVIDOL LANDACO PLUSINDOL ROLESEN TOLORAN TORAL TORKOL VEROLAK	ESTOPEIN GODEK	LOKEFAR RAPIX SINERGIX	SUPRADOL	TRODOROL

### **III. OBJETIVOS**

#### **1. Objetivos generales**

Preparar y evaluar hidrogeles pH-sensibles de ácido metacrílico (PMAA) con dos diferentes porcentajes de entrecruzamiento que puedan usarse como sistemas de liberación controlada de principios activos para administración oral.

#### **2. Objetivos particulares**

2.1. Sintetizar hidrogeles de ácido metacrílico (PMAA) con diferente porcentaje de entrecruzamiento (5 y 10 %M), usando N-N'-metilenbisacrilamida como agente entrecruzante.

2.2. Evaluar la cinética de hinchamiento de los hidrogeles de PMAA en distintas soluciones amortiguadoras (pH = 1.2, 6.8 y 7.4).

2.3. Incorporar ketorolaco trometamina en los hidrogeles pH-sensibles por el método de hinchamiento seco, usando soluciones con 3 diferentes concentraciones de principio activo.

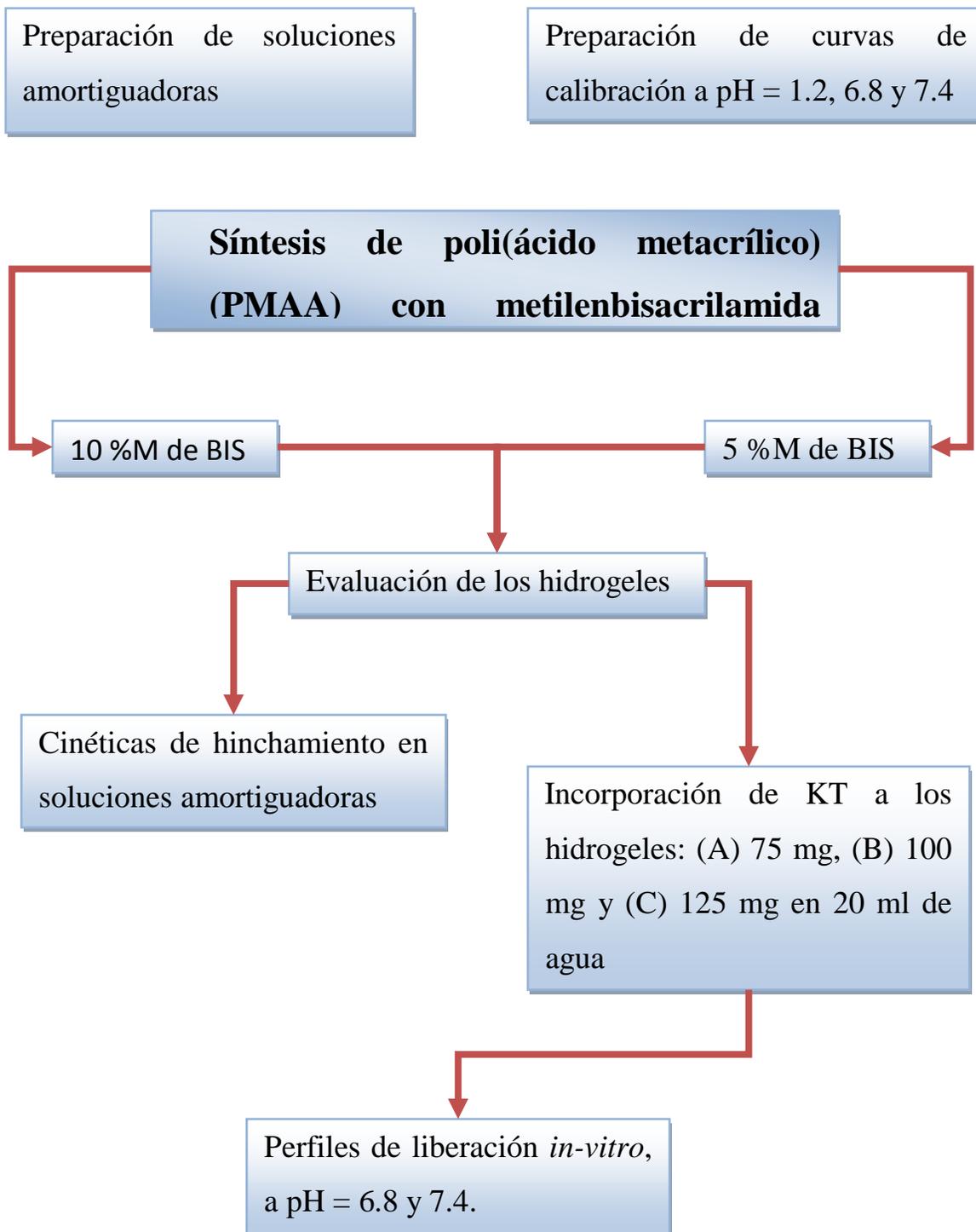
2.4. Determinar el perfil de liberación *in vitro* de ketorolaco trometamina contenidos en los hidrogeles a diferentes pH's.

2.5. Determinar el efecto del pH, el grado de entrecruzamiento y la carga de KT en los hidrogeles sobre la velocidad de liberación de ketorolaco trometamina.



#### IV. DIAGRAMA DE FLUJO

A continuación se muestra una descripción de los pasos a seguir:



## V. PARTE EXPERIMENTAL

En el presente trabajo se utilizaron se utilizaron los siguientes reactivos, equipos y materiales.

### 1. Reactivos

- Fosfato de potasio dibásico (Fermont).
- Fosfato de potasio monobásico ACS (Fermont).
- Hidróxido de sodio ACS (Fermont).
- Cloruro de sodio (J. T. Baker).
- Ácido clorhídrico (J. T. Baker).
- Metilenbisacrilamida (Aldrich Chemical Co.).
- Ácido metacrílico (Aldrich Chemical Co.).
- Hidroxiquinona (Aldrich Chemical Co.).
- Metilhidroxiquinona (Aldrich Chemical Co.).
- Metanol (Aldrich Chemical Co.).
- Azobisisobutironitrilo (AIBN) (Aldrich Chemical Co.).
- Diclorodimetilsilano (DCMS) al 2% (Aldrich Chemical Co.).
- Tolueno (Aldrich Chemical Co.).
- Agua destilada.

### 2. Equipos

- Balanza analítica Mettler Toledo modelo PB303-S.
- Espectrofotómetro Thermo Scientific Genesys 10UV.
- Potenciómetro.
- Baño de agua Riossa.

### 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.



- Pipeta de 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, y 6 ml.
- Matraces volumétricos de 10 ml.
- Tubos de ensaye.
- Termómetro.
- Frascos ámbar de 100 ml.
- Gradilla.
- Perilla.
- Agitador magnético.
- Cronómetro.
- Celda de cuarzo para espectrofotómetro.
- Espátula.
- Etiquetas.
- Marcador indeleble.



## 4. Métodos

La metodología para el desarrollo del trabajo experimental se describe a continuación.

### 4.1. Preparación de soluciones amortiguadoras.

Se prepararon tres soluciones amortiguadoras a los siguientes pH's = 1.2, 6.8, 7.4, según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos séptima edición. Aforando a 1000 ml.

Solución reguladora 0.1M de cloruro pH = 1.2: Se pesaron en un vidrio de reloj 3.285 g de cloruro de potasio y disolvieron en un vaso de precipitado con agua destilada, se agregaron a esta solución 59.5 ml de ácido clorhídrico 0.1 N y se diluyeron con 100 ml de agua destilada, se verificó el pH con un potenciómetro ajustando con gotas de hidróxido de sodio al 0.2 N; una vez ajustado el pH se vació en un matraz aforado de 1000 ml llevando la solución al aforo.

Solución reguladora fosfato salina pH = 6.8: Se pesaron en un vidrio de reloj 0.5 g de fosfato monobásico, 1.0 g de fosfato dibásico y 4.25 g de cloruro de sodio; se disolvieron en un vaso de precipitado con agua destilada, se diluyó con 100 ml de agua destilada, se verificó el pH con un potenciómetro se ajustó con gotas de hidróxido de sodio, posteriormente se vació en un matraz aforado de 1000 ml llevando la solución al aforo.

Solución reguladora fosfatos salina pH = 7.4: Se pesaron en un vidrio de reloj 95 mg 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, 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 se vació en un matraz aforado de 1000 ml llevando la solución al aforo.

Preparadas las soluciones reguladoras, se etiquetaron y se vaciaron en botellas limpias de color ámbar.



#### 4.2. Síntesis del hidrogel poli(ácido metacrílico) (PMAA)

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.

El proceso se resume a continuación: Al ácido metacrílico se le eliminó el inhibidor al pasarlo por una columna de removedor de inhibidor (hidroxiquinona y metilhidroxiquinona) de Aldrich Chemical Co. El iniciador azobissobutironitrilo (AIBN) fue recristalizado en metanol. La metilbisacrilamida fue utilizada tal como fue recibida. Las placas de vidrio utilizadas para el molde fueron silinizadas con una solución de diclorodimetilsilano al 2 % en tolueno. Para preparar geles con 5 % de entrecruzante se mezclaron 10 g de ácido metacrílico, 0.5 g de metilbisacrilamida y 0.2 g de AIBN y se les burbujeó Argón por 30 minutos para eliminar el Oxígeno disuelto. La mezcla de reacción se colocó en el molde formando por dos placas de vidrio separadas por un tubo de silicona de 1 mm de diámetro el cual funciona como espaciador entre las placas estas se mantuvieron unidas por pinza para el papel. Los moldes se colocaron en una estufa de vacío la cual se llenó con Argón y se polimerizó a 60° C por 24 horas. Posteriormente, las láminas de gel formadas fueron lavadas con agua destilada por varios días y luego con metanol, para luego secar al aire y finalmente a vacío a 40° C. Para los geles con 10 % de entrecruzamiento se utilizó 1 g de metilbisacrilamida.

#### 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 entrecruzamiento 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 cajas Petri para secarla por un periodo de 72 horas; una vez deshidratados se resguardaron las muestras obtenidas en frascos para su posterior uso.



4.4. Cinéticas de hinchamiento a diferentes pH's = 1.2, 6.8 y 7.4; se realizaron de la siguiente manera:

- Se midieron 30 ml de solución amortiguadora pH = 1.2 y se adicionaron en frascos ámbar de 70 ml colocándolos posteriormente en un baño de agua a 37° C.
- Se tomó una muestra de hidrogel de 5 y 10 %M de entrecruzante y se pesaron en una balanza analítica marca Mettler Toledo modelo PB303-S; este corresponde al tiempo cero y se adicionaron en los frascos ámbar con solución amortiguadora. Fueron colocados en el baño de agua a 37° C.
- En el momento que se les adicionó el hidrogel se activó el cronómetro y se muestrearon los hidrogeles a los diferentes tiempos de trabajo indicados en las Tablas 1 y 2 del anexo. Para ello, se retiró la muestra del hidrogel hidratado del frasco y con un papel filtro se eliminó el exceso de agua de la superficie; posteriormente se peso y finalmente se registró cada peso a su respectivo tiempo de muestreo.

Estos pasos se realizaron para cada una de las soluciones reguladoras restantes, es decir, soluciones a pH = 6.8 y 7.4.

4.5. Determinación de la longitud de onda de trabajo para cada pH.

Se pesaron 10 mg de KT y se le agregaron 2 ml de solución reguladora pH = 1.2 se llevaron a un aforo de 25 ml, y de este sistema se tomaron 0.5 ml y se llevaron nuevamente a un volumen de aforo de 10 ml, el mismo tratamiento se realizó con las soluciones amortiguadoras de pH = 6.8 y 7.4.

A estas soluciones se les determinó un espectro de absorción en el rango de ultravioleta de 200 a 450 nm para determinar la longitud de onda de máxima absorción en un espectrofotómetro marca Thermo Scientific modelo Genesys10UV.



#### 4.6. Curva de calibración de KT a los diferentes pH's

Las curvas de calibración se realizaron con una solución stock con concentración de 0.1 mg/ml. Para esto se pesaron 10 mg de KT y disolvieron en 100 ml de cada una de las soluciones amortiguadoras. Se tomaron los siguientes volúmenes por triplicado: 0.5, 1, 2, 3, 4, 5 ml y se llevaron a un aforo de 10 ml; posteriormente se midió la absorbancia en el espectrofotómetro a una longitud de onda máxima de 324 nm. Se utilizó como blanco cada una de las soluciones con las que se realizó la curva.

#### 4.7. Carga de los discos de hidrogeles con KT

Para la carga las muestras de hidrogeles de ambos entrecruzamientos se pesaron 75, 100 y 125 mg de KT en un frasco ámbar de 70 ml, disolviéndolas en 20 ml de agua cada una.

Se tomaron dos diferentes discos de hidrogeles de 5 y 10 %M de entrecruzamiento y se introdujeron a una de las soluciones preparadas que previamente habían sido puestas en un baño de agua para estabilizar la temperatura a 37° C, permanecieron cargándose por un periodo de 60 horas. Transcurrido este tiempo se dejaron secar las muestras del hidrogel a temperatura ambiente durante 48 horas.

#### 4.8. Cinética del perfil de liberación

El perfil de liberación se obtuvo tomando una muestra de hidrogel previamente cargado con KT de cada grado de entrecruzamiento; cada una de las muestras se introdujeron en un frasco diferente que contenía 30 ml de solución reguladora pH = 6.8 la cual estaba a 37° C en un baño de agua.

Se tomaron muestras de 3 ml a los diferentes tiempos que se muestran en las Tablas 6, 7, 8, y 9 del anexo.

Cada vez que se tomaba una muestra se reponían el mismo volumen con solución amortiguadora pH = 6.8. Las muestras tomadas se leían en el espectro a 324 nm. Se repitió el mismo procedimiento para la solución amortiguadora de pH = 7.4, obteniéndose así los perfiles de liberación.



## VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación se presentan los resultados obtenidos en este proyecto de tesis junto con el análisis y discusión correspondiente. Los resultados y el análisis se muestran por secciones.

### 1. Cinéticas de hinchamiento a diferentes pH's

Durante los últimos 35 años, los hidrogeles han sido extremadamente útiles en aplicaciones biomédicas y farmacológicas, debido principalmente a su alto contenido de agua y a su compatibilidad. Varios factores afectan el hinchamiento y el deshinchamiento de los hidrogeles ambientalmente sensibles; entre ellos incluye el grado de ionización en la red, el equilibrio de ionización y la naturaleza de los contraiones. A medida que el contenido iónico de un hidrogel es incrementado en respuesta a un estímulo del medio, las fuerzas electrostáticas aumentan y la red se hace más hidrofílica, por lo tanto hay un hinchamiento en los hidrogeles (Peppas, N., 1997).

Los entrecruzamientos proporcionan la estructura de la red y la integridad física (Peppas, N., 1997), hay una amplia gama de estrategias de entrecruzamiento que se pueden utilizar, incluyendo fotopolimerización UV y productos químicos derivados de las técnicas de entrecruzamiento (Hoare, T. y Kohane, D., 2008).

Los hidrogeles presentan perfiles de liberación prolongados para algunos principios activos; se han propuesto diferentes estrategias para reducir la velocidad de liberación de un fármaco a partir de los hidrogeles. Estas estrategias incluyen la promoción de las interacciones entre el fármaco y la matriz de hidrogel y/o el incremento de la barrera difusiva que controla la liberación del hidrogel (Hoare, T. y Kohane, D., 2008).

Los estudios de hinchamiento se realizaron gravimétricamente a través de mediciones de la cantidad de soluciones amortiguadoras absorbidas en función del tiempo. Aplicando la ecuación (5), se determinó el grado de hinchamiento (SD) (por sus siglas en inglés). Los hidrogeles de PMAA se evaluaron con las diferentes soluciones amortiguadoras de pH's = 1.2, 6.8 y 7.4 a 37° C; simulando las condiciones *in vitro* de los fluidos gástricos (pH 1.2) y el de los fluidos intestinales (pH 6.8 y 7.4).



El grado de hinchamiento de la isoterma (SD) se define como la diferencia entre los pesos de la muestra de hidrogel hinchando en el tiempo  $t$  ( $m_t$ ) y el peso del xerogel (hidrogel seco) ( $m_0$ ) dividido por el peso de la muestra del xerogel ( $m_0$ ); se determinó en función del tiempo a temperatura constante y se calcula mediante la ecuación:

$$SD = \frac{m_t - m_0}{m_0} \quad \text{ecuación (5)}$$

Aplicando la ecuación (5) se obtuvieron los Gráficos 1 y 2, los datos con los que se construyeron estos Gráficos se incluyeron en las Tablas de resultados 1 y 2 del anexo.

### 1.1. Perfiles de hinchamiento de los hidrogeles de PMAA con 5 y 10 %M BIS de entrecruzante a los diferentes pH's de estudio

Como se puede observar en los Gráficos 1 y 2, hay una notable diferencia en el grado de hinchamiento de los hidrogeles de PMMA con distintos porcentajes de entrecruzamiento. Además, es evidente la influencia del pH del medio. Se observa en el Gráfico 1 y Gráfico 2, el grado de hinchamiento en función del tiempo. El pH es un factor fundamental en el grado de hinchamiento de los hidrogeles con 5 y 10 %M de entrecruzante. A pH = 1.2 disminuye considerablemente el grado de hinchamiento a diferencia de los hidrogeles con el mismo grado de entrecruzante pero a pH= 6.8 y 7.4.

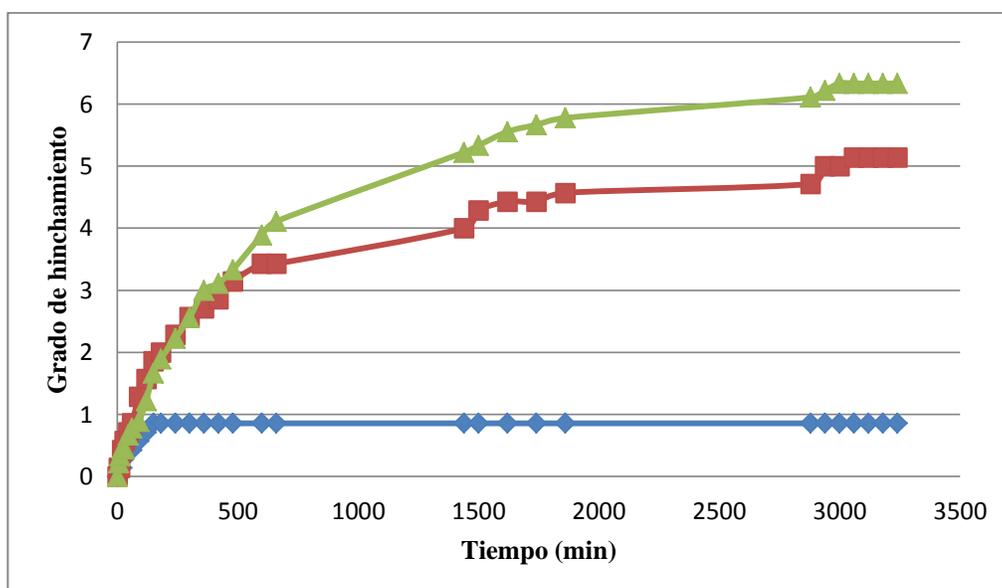


Gráfico 1. Cinética de hinchamiento de los hidrogeles de PMAA con 5 %M de entrecruzante, (◆) pH = 1.2, (■) pH = 6.8, (▲) pH = 7.4.



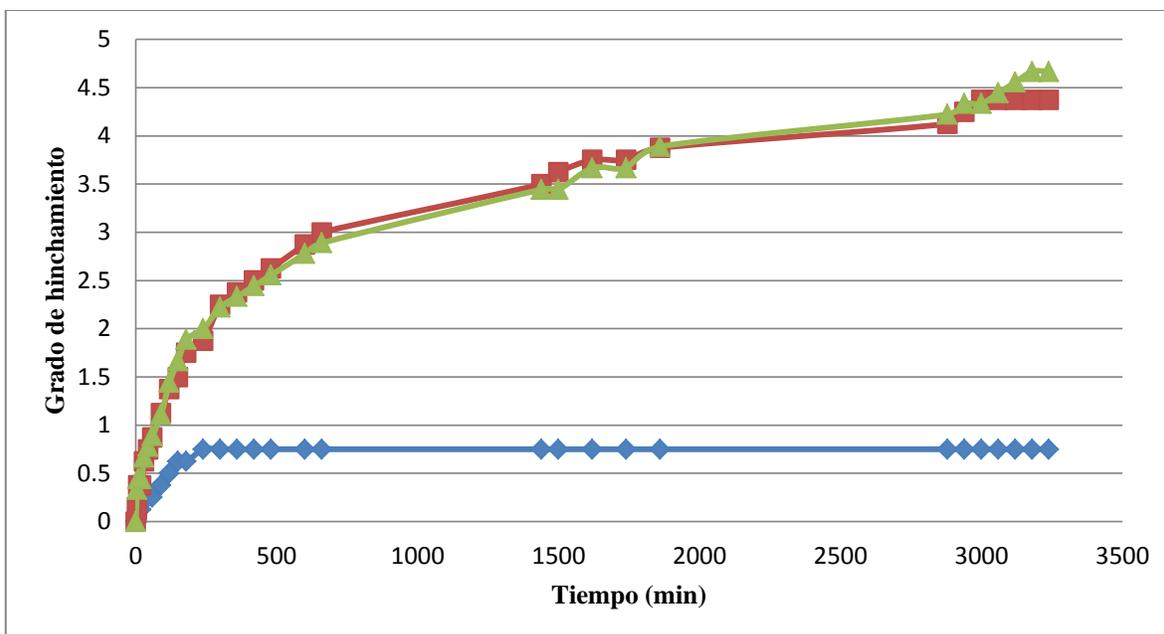


Gráfico 2. Cinética de hinchamiento de los hidrogeles de PMAA con 10 %M de entrecruzante, (♦) pH = 1.2, (■) pH = 6.8, (▲) pH = 7.4.

La disminución del hinchamiento en los hidrogeles de PMAA, es generada por los grupos carboxilo del PMAA que están por debajo del valor del  $pK_a$  que se encuentran en forma de  $-COOH$ . A medida que el pH del medio aumenta, los grupos carboxílicos ( $-COOH$ ) se ionizan en  $-COO^-$  (Kim, S., *et al.*, 2004., Díez, E., *et al.*, 2004), y el hidrogel presenta una tasa de hinchamiento rápido por la repulsión electrostática entre los grupos ionizados y la solución amortiguadora va penetrando al hidrogel (Torres, M., Peppas, N., 1999., Zhang J., Peppas, N., 2000. y Liu, Y., *et al.*, 2007).

Cabe señalar que Gabriella y colaboradores (2010), demostraron que la concentración de grupos carboxilos en sus formas protonadas y desprotonadas en hidrogeles de PMAA aumenta o disminuye a diferentes pH's, de acuerdo a un espectro de absorción en el infrarrojo Figura 5.

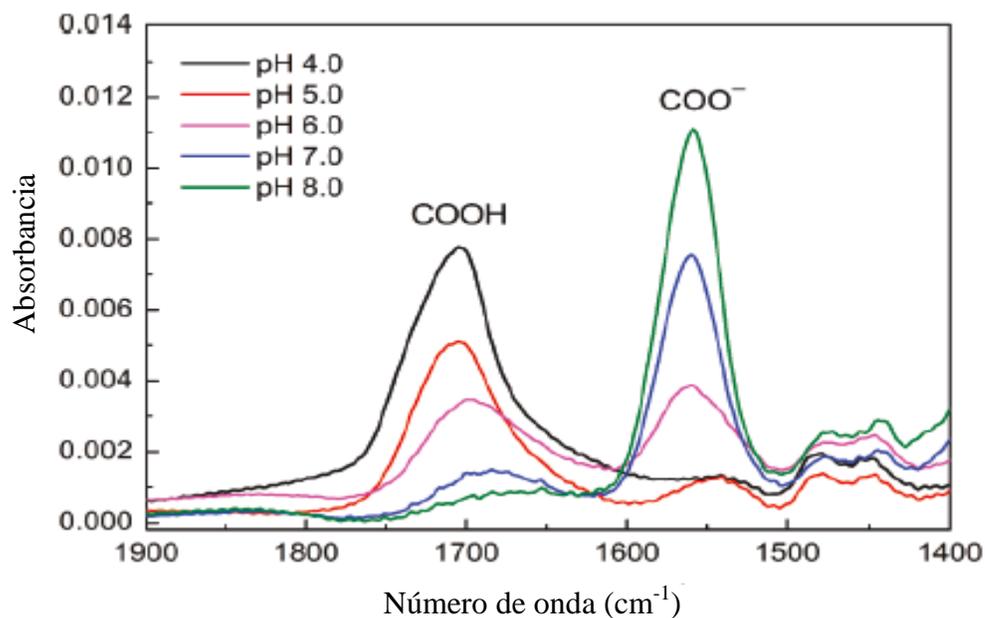


Figura 5. Regiones de absorción de los grupos carboxílicos del PMAA a diferentes pH's (Tomada de Gabriella M., *et al.*, 2010).

En la Figura 5 se observan los picos de los grupos carboxílicos a diferentes pH's. A un pH = 8 la presencia de los grupos carboxílicos están en forma desprotonada ( $-\text{COO}^-$ ) los picos de onda están en mayor proporción a diferencia de los demás pH's. Como consecuencia, a pH's por arriba de su  $\text{pK}_a$  habrá un incremento de hinchamiento por la concentración de los grupos carboxílicos en forma  $-\text{COO}^-$ , por debajo de su  $\text{pK}_a$  hay una concentración mayor de los grupos carboxílicos en forma  $-\text{COOH}$ .

Por lo anterior, se afirma que hay un hinchamiento en los hidrogeles de PMAA a un pH = 6.8 y 7.4 con 5 y 10 %M BIS de entrecruzante ya que están presentes los grupos carboxílicos en su forma desprotonada ( $-\text{COO}^-$ ), debido a esto los grupos carboxílicos desprotonados generaran una repulsión electrostática incrementando el volumen del hidrogel de PMAA.

El agente entrecruzante es otro factor que afecta el hinchamiento del PMAA, considerando este factor, el hidrogel con 10 %M BIS de entrecruzante tiene una estructura más rígida y su hinchamiento es menor en comparación con el hidrogel con menor proporción de entrecruzante (Figura 6). Esto dificulta la movilidad de las cadenas del polímero, por lo tanto, reduce el grado de equilibrio de hinchamiento (Tabla 7).

Esta información coincide con el trabajo realizado por García D. y colaboradores (2004); ellos llegaron a la misma determinación al utilizar diferentes porcentajes de entrecruzamiento 0.25 y 0.5 %M BIS en sus hidrogeles de PMAA. Por otra parte, Kabakova, M. y colaboradores (2003), afirman que con un contenido mayor de agente entrecruzante (BIS), el grado de hinchamiento de los hidrogeles disminuye en comparación a un contenido menor de agente entrecruzante de BIS en sus hidrogeles.



Figura 6. Hidrogeles de PMAA con diferente porcentaje de entrecruzante 5 y 10 %M BIS en su equilibrio de hinchamiento a los diferentes pH's evaluados.

El grado de hinchamiento del hidrogel en el equilibrio ( $SD_{eq}$ ), es decir, cuando la muestra de hidrogel alcanza una masa constante ( $m_{eq}$ ), fue calculado con la siguiente expresión (Panic, V., *et al.*, 2010):

$$SD_{eq} = \frac{m_{eq} - m_0}{m_0} \quad \text{ecuación (6)}$$

Con la anterior ecuación se obtienen los siguientes resultados (Tabla7):

Tabla 7. Grado de hinchamiento al equilibrio.

<b>Grado de hinchamiento al equilibrio</b>			
% de entrecruzante	pH		
	1.2	6.8	7.4
5	0.857	5.143	6.333
10	0.750	4.375	4.667

Analizando los valores de la Tabla 7, se ejecuta un análisis de varianza para evaluar el efecto del % de entrecruzante y del pH sobre el Grado de Hinchamiento al Equilibrio. En la Tabla 8 ANOVA multifactorial, se descompone la variabilidad del Grado de Hinchamiento al Equilibrio en contribuciones debidas a varios factores. Puesto que el pH tiene un valor-P menor que 0.05, este factor tiene un efecto estadísticamente significativo sobre Grado de Hinchamiento al Equilibrio con un 95.0 % de nivel de confianza. El %M de BIS su valor-P es mayor del 0.05, este factor no tiene un efecto estadísticamente significativo sobre el Grado de Hinchamiento al Equilibrio.

Tabla 8. Análisis de Varianza (ANOVA) para el Grado de Hinchamiento al Equilibrio.

<b>Fuente</b>	<b>Suma de Cuadrados</b>	<b>Gl</b>	<b>Cuadrado Medio</b>	<b>Razón-F</b>	<b>Valor-P</b>
EFFECTOS PRINCIPALES					
A:%M BIS	1.07611	1	1.07611	3.51	0.2017
B:pH	25.5014	2	12.7507	41.65	0.0234
RESIDUOS	0.612301	2	0.306151		
TOTAL (CORREGIDO)	27.1899	5			

Se realizó la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan con un nivel de confianza del 95 % para los datos de razón de hinchamiento al equilibrio a los diferentes pH's (Tabla 9) y para los dos porcentajes de entrecruzante (BIS) (Tabla 10) del estudio, aplica un procedimiento de comparación múltiple para determinar las diferencias significativas. El asterisco indica que existen diferencias estadísticamente significativas con un nivel del 95.0 % de confianza.

En la Tabla 9, en la parte superior de la Tabla, hay dos grupos homogéneos sin diferencias estadísticamente significativas entre los niveles que comparten una misma columna de X's entre los pH's 6.8 y 7.4. El asterisco indica que hay diferencias estadísticamente significativas en este caso los niveles que lo comparten son los de pH 1.2 con 6.8 y 7.4.

Tabla 9. Diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan para el grado de hinchamiento al equilibrio por los diferentes pH's 1.2, 6.8 y 7.4.

<i>pH</i>	<i>Casos</i>	<i>Media LS</i>	<i>Sigma LS</i>	<i>Grupos Homogéneos</i>
1.2	2	0.8035	0.391248	X
6.8	2	4.759	0.391248	X
7.4	2	5.5	0.391248	X
<i>Contraste</i>	<i>Sig.</i>	<i>Diferencia</i>		
1.2 - 6.8	*	-3.9555		
1.2 - 7.4	*	-4.6965		
6.8 - 7.4		-0.741		

\* indica una diferencia significativa.

En el Gráfico 3, se observa gráficamente la diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes pH's sobre el grado de hinchamiento al equilibrio de los hidrogeles de PMAA con BIS; pero 6.8 y 7.4 no tienen diferencia significativa y por ello se traslapan sus intervalos.



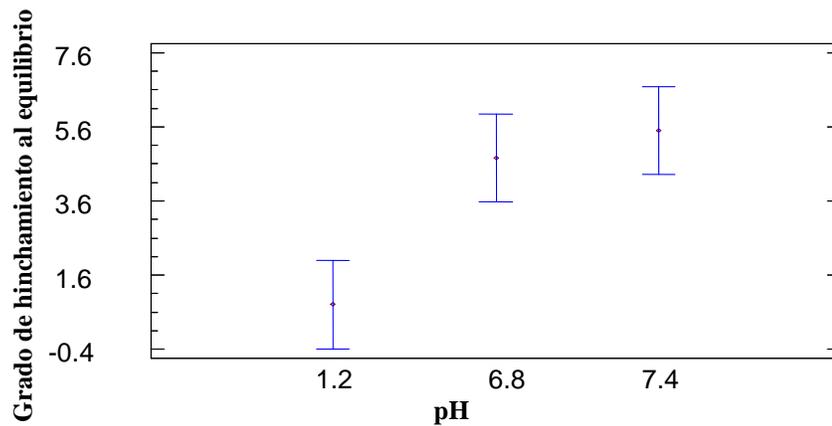


Gráfico 3. Efecto del pH en el grado de hinchamiento al equilibrio en los hidrogeles de PMAA con BIS.

En la Tabla 10, no hay diferencias estadísticamente significativas entre cualquier par de medias, con un nivel del 95.0 % de confianza. En la parte superior de la Tabla, se ha identificado un grupo homogéneo, según la alineación de las X's en la columna. No existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los dos niveles.

Tabla 10. Diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan para los diferentes porcentajes de entrecruzante (BIS) sobre el grado de hinchamiento al equilibrio de los hidrogeles de PMAA con BIS.

<i>%M BIS</i>	<i>Casos</i>	<i>Media LS</i>	<i>Sigma LS</i>	<i>Grupos Homogéneos</i>
10	3	3.264	0.319453	X
5	3	4.111	0.319453	X
<i>Contraste</i>	<i>Sig.</i>	<i>Diferencia</i>		
5 - 10		0.847		

Se observa en el Gráfico 4, que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre los dos porcentajes de entrecruzamiento (5 y 10 %M BIS) sobre el grado de hinchamiento al equilibrio utilizados en los hidrogeles de PMAA.

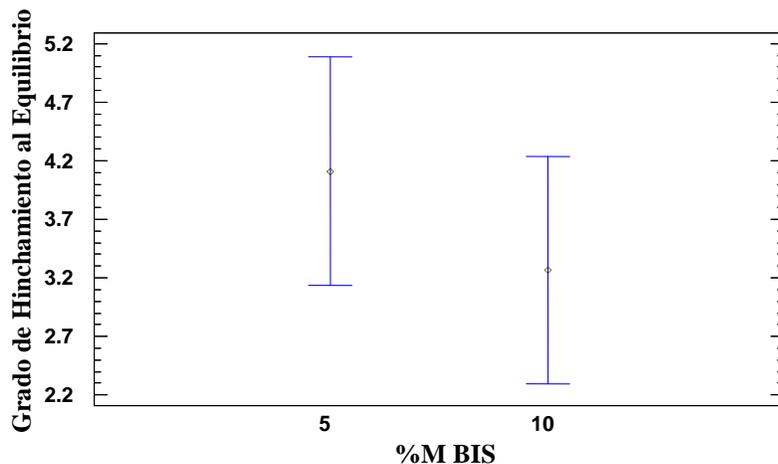


Gráfico 4. Efecto del %M de BIS en el grado de hinchamiento al equilibrio en los hidrogeles de PMAA.

Otra manera de expresar los resultados obtenidos es calcular el porcentaje de hinchamiento que es la proporción de incremento peso/peso del hinchamiento del hidrogel de PMAA a 5 y 10 %M de BIS. Esta fue calculada con la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Hinchamiento} = \left( \frac{\text{peso del hidrogel hinchado} - \text{peso del hidrogel seco}}{\text{peso del hidrogel seco}} \right) \times 100 \quad \text{ecuación (7)}$$

En el Gráfico 5 se observa hinchamiento de los hidrogeles de PMAA con 5 y 10 %M BIS en los diferentes pH's de trabajo. Para los hidrogeles de PMAA con 5 %M BIS ( $\blacktriangle$ ) a pH = 7.4 el valor del porcentaje de hinchamiento está por encima de los otros valores obtenidos de los hidrogeles de PMAA evaluados en las cinéticas de hinchamiento. Se comprueba que los hidrogeles de PMMA en un medio acuoso superior a su  $pK_a$  y entrecruzados en menor porcentaje de BIS se obtendrá una elevada interacción electrostática y por lo tanto, el porcentaje de hinchamiento será mucho mayor.

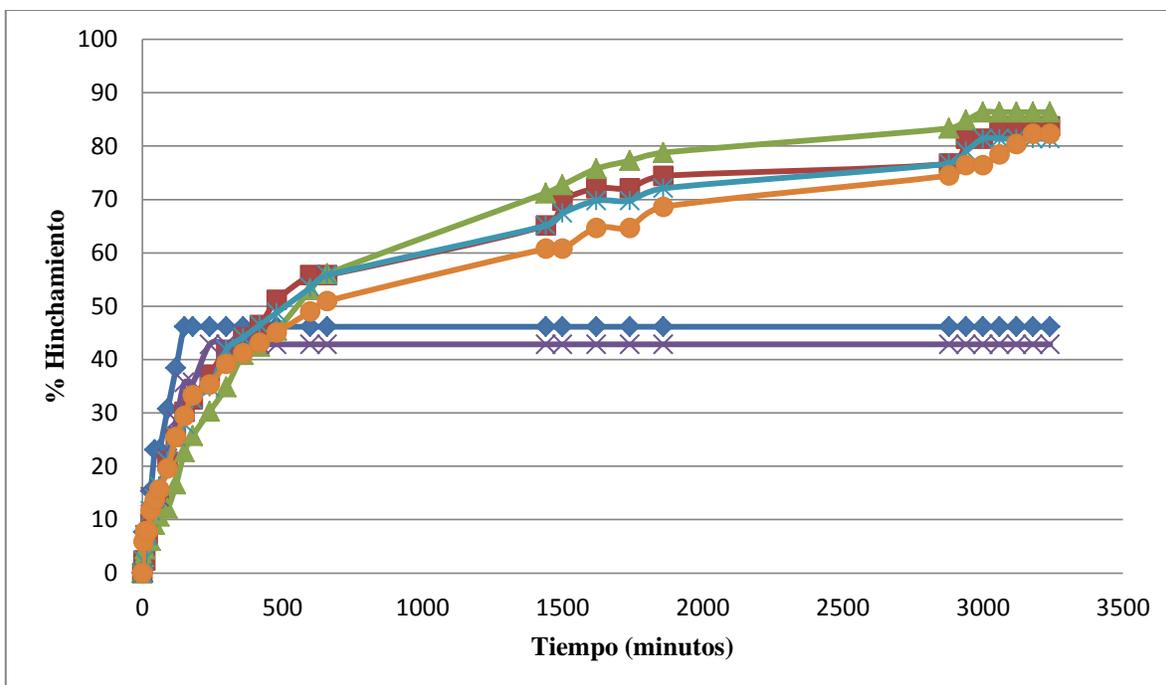


Gráfico 5. Porcentaje de hinchamiento de los hidrogeles de PMAA con 5 y 10 %M de BIS, (◆) pH = 1.2/5 %M BIS, (■) pH = 6.8/5 %M BIS, (▲) pH = 7.4/5 %M BIS, (×) pH = 1.2/10 %M BIS, (\*) pH = 6.8/10 %M BIS y (●) pH = 7.4/10 %M BIS, realizada a partir de los resultados de las Tablas 1 y 2 del anexo.

Los valores de la Tabla 11, son los máximos porcentajes de hinchamiento obtenidos en las cinéticas de hinchamiento de los hidrogeles de PMAA entrecruzados con BIS evaluados a los diferentes pH's.

Tabla 11. Porcentajes de hinchamiento máximos a los diferentes pH's de los hidrogeles de PMAA con 5 y 10 %M BIS.

Máximo % de hinchamiento (peso/peso)			
% BIS	pH		
	1.2	6.8	7.4
5	46.154	83.721	86.364
10	42.857	81.395	82.353

## 2. Perfiles de liberación

Los perfiles de liberación de KT a partir de los hidrogeles de PMAA con dos diferentes porcentajes de entrecruzamiento: 5 y 10 %M BIS y a diferentes concentraciones de incorporación de KT en los hidrogeles por el método de hinchamiento-secado (75 mg/20 ml, 100 mg/20 ml, y 125 mg/20 ml), se evaluaron espectrofotométricamente a una longitud de onda de 324 nm determinada por un espectro de absorción, el cual coincide con la reportada en el trabajo de Rokhade y colaboradores (2006). La evaluación *in vitro* se realiza simulando las condiciones del pH en los fluidos intestinales; determinando los mg liberados de KT en función del tiempo, además del porcentaje liberado de KT en función del tiempo, los resultados se encuentran en el anexo (Tablas 6, 7, 8 y 9).

En los Gráficos 6, 7, 8 y 9 se observa los diferentes perfiles de liberación de los hidrogeles de PMAA entrecruzados con BIS; conforme transcurre el tiempo, el KT es liberado en las diferentes soluciones amortiguadoras. Por otro lado, en los Gráficos 6a, 7a, 8a y 9a, se muestra el porcentaje liberado de KT en función del tiempo en cada uno de los hidrogeles incorporados con diferente cantidad de KT.

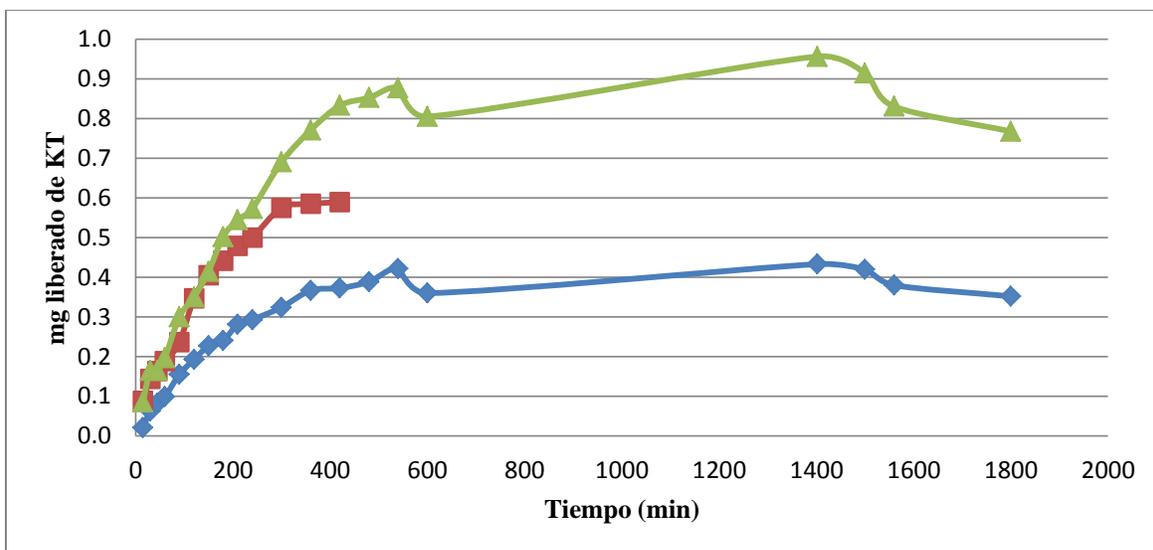


Gráfico 6. Cinética de liberación de KT en BIS con 10 %M BIS a pH = 6.8, (◆) 75 mg/20 ml de KT, (■) 100 mg/20 ml de KT, (▲) 125 mg/20 ml de KT, realizada a partir de los resultados de la Tabla 6 del anexo.

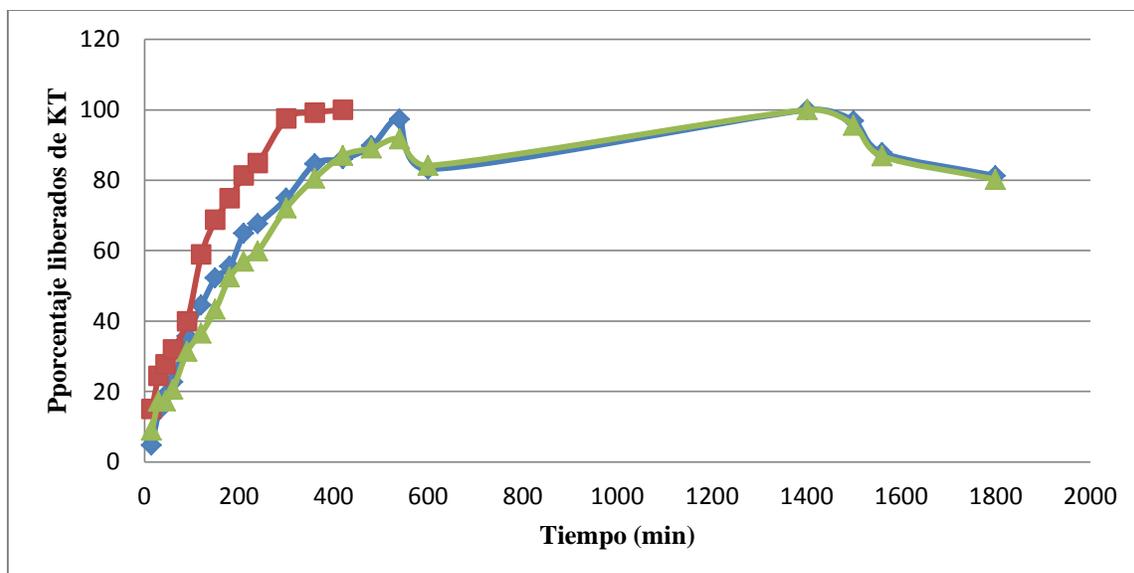


Gráfico 6a. Perfil de liberación de KT en BIS con 10 %M BIS a pH = 6.8, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio, (◆) 75 mg/20 ml de KT, (■) 100 mg/20 ml de KT, (▲) 125 mg/20 ml de KT, realizada a partir de los resultados de la Tabla 6 del anexo.

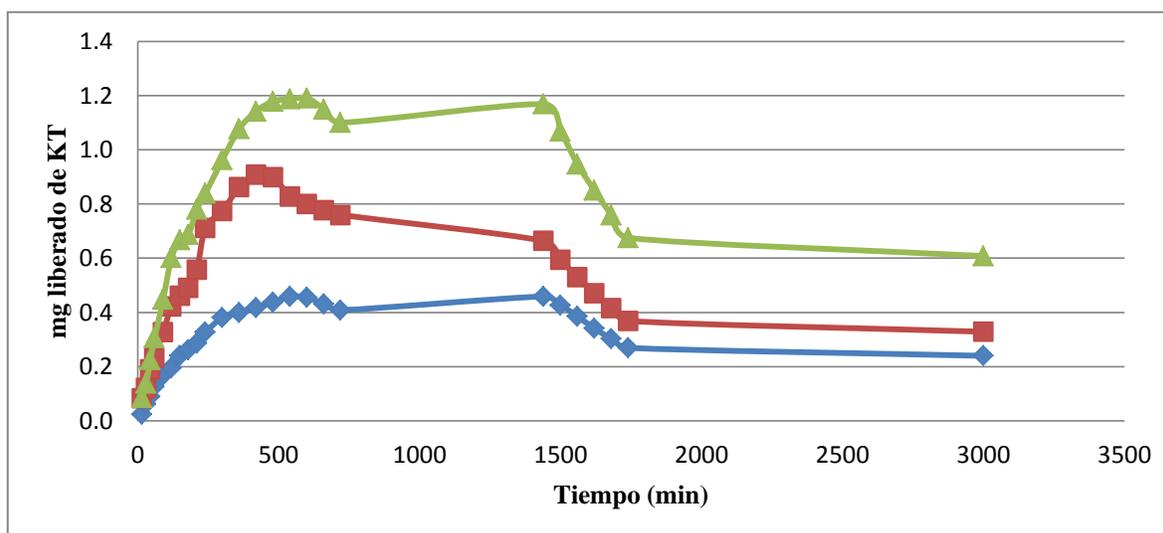


Gráfico 7. Cinética de liberación de KT en BIS con 10 %M BIS a pH = 7.4, (◆) 75 mg/20 ml de KT, (■) 100 mg/20 ml de KT, (▲) 125 mg/20 ml de KT, realizada a partir de los resultados de la Tabla 7 del anexo.

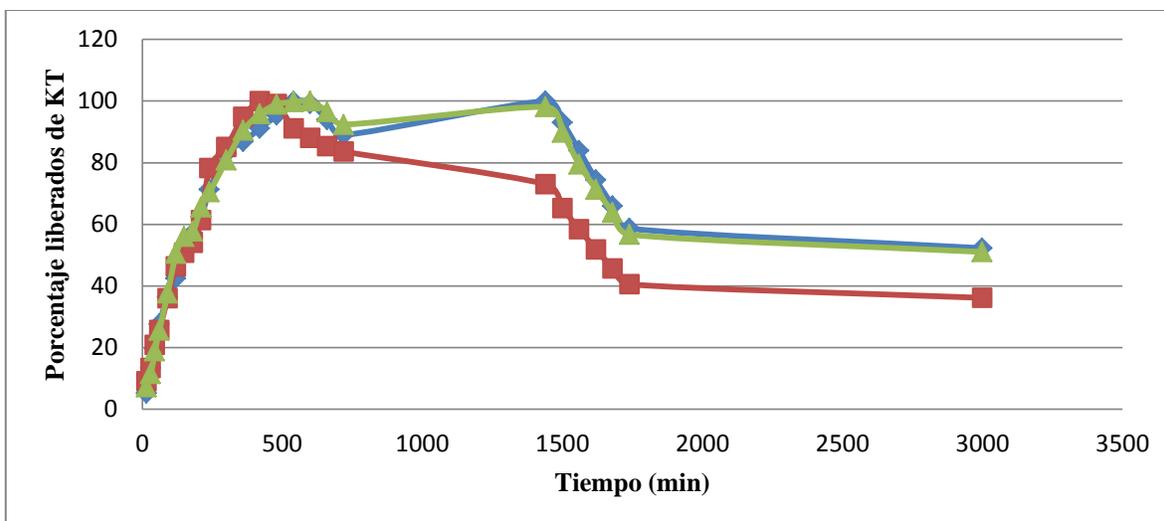


Gráfico 7a. Perfil de liberación de KT en BIS con 10 %M BIS a pH = 7.4, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio, (◆) 75 mg/20 ml de KT, (■) 100 mg/20 ml de KT, (▲) 125 mg/20 ml de KT, realizada a partir de los resultados de la Tabla 7 del anexo.

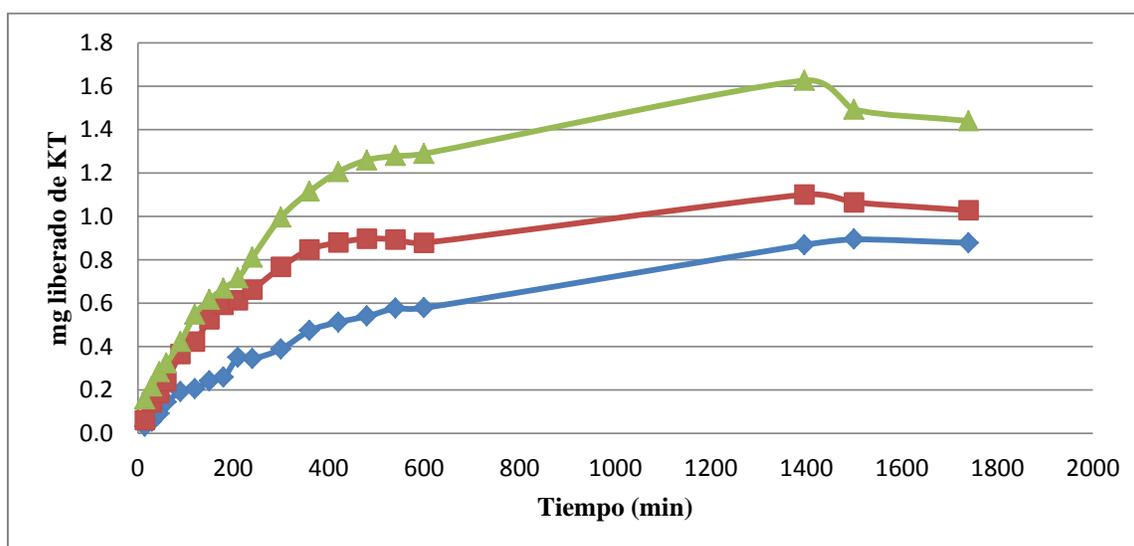


Gráfico 8. Cinética de liberación de KT en BIS con 5 %M BIS a pH = 6.8, (◆) 75 mg/20 ml de KT, (■) 100 mg/20 ml de KT, (▲) 125 mg/20 ml de KT, realizada a partir de los resultados de la Tabla 8 del anexo.

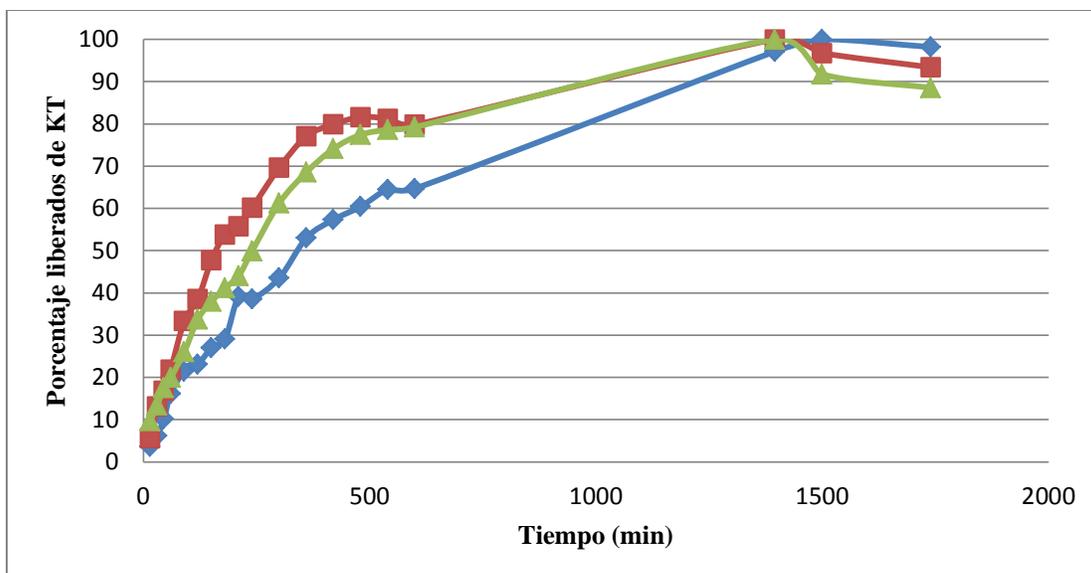


Gráfico 8a. Perfil de liberación de KT en BIS con 5 %M BIS a pH = 6.8, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio, (◆) 75 mg/20 ml de KT, (■) 100 mg/20 ml de KT, (▲) 125 mg/20 ml de KT, realizada a partir de los resultados de la Tabla 8 del anexo.

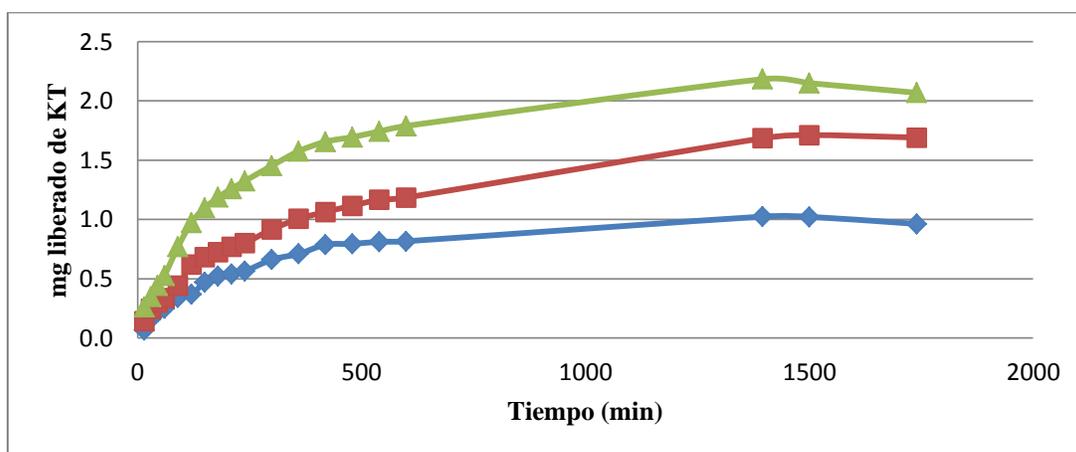


Gráfico 9. Cinética de liberación de KT en BIS con 5 %M BIS a pH = 7.4, (◆) 75 mg/20 ml de KT, (■) 100 mg/20 ml de KT, (▲) 125 mg/20 ml de KT, realizada a partir de los resultados de la Tabla 9 del anexo.

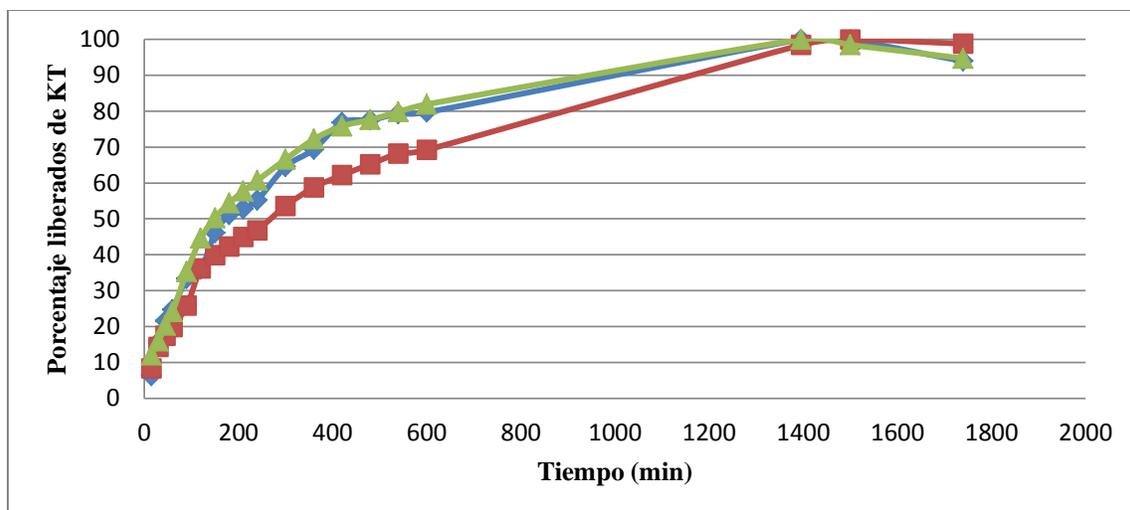


Gráfico 9a. Perfil de liberación de KT en BIS con 5 %M BIS a pH = 7.4, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio, (◆) 75 mg/20 ml de KT, (■) 100 mg/20 ml de KT, (▲) 125 mg/20 ml de KT, realizada a partir de los resultados de la Tabla 9 del anexo.

En el Diccionario de Especialidades Farmacéuticas 2009 se especifica que el tiempo de vida media de KT es a los 310 min en el organismo con una dosis de 10 mg vía oral.

En la Tabla 12, se observa las cantidades liberadas y los porcentajes liberados de KT a los 300 min a partir de los hidrogeles con los dos porcentajes de entrecruzamiento y las diferentes cargas de KT. A pH 6.8 y 7.4 con 5 y 10 % BIS los porcentajes oscilan entre un 43.52 y 97.53 de KT.

Tabla 12. Cantidades y porcentajes liberados de KT a los 300 min

KT liberado a los 300 min							
%M BIS	pH	mg liberados			% liberado		
		A	B	C	A	B	C
5	6.8	0.3893	0.7670	0.9970	43.52	69.68	61.28
	7.4	0.6611	0.9176	1.4542	64.54	53.60	66.57
10	6.8	0.3241	0.5748	0.6900	74.87	97.53	72.13
	7.4	0.3805	0.7737	0.9630	82.94	85.94	80.83

A = 75 mg KT/20 ml

B = 100 mg KT/20 ml

C = 125 mg de KT/20 ml



Con los valores de porcentaje liberado de KT de la Tabla 13, se realizó el análisis de ANOVA multifactorial (Tabla 13) en donde los valores-P prueban la significancia estadística de cada uno de los factores. Puesto que el %M de BIS tiene un valor-P menor que 0.05, este factor tiene un efecto estadísticamente significativo sobre Cantidad liberada de KT a los 300 min con un 95.0 % de nivel de confianza.

Tabla 13. Análisis de Varianza (ANOVA) para la cantidad liberada de KT a los 300 min

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
<b>EFFECTOS PRINCIPALES</b>					
A:pH	19.789	1	19.789	0.22	0.6569
B:%M BIS	1519.88	1	1519.88	16.52	0.0048
C:Cantidad de KT incorporada	213.938	2	106.969	1.16	0.3665
RESIDUOS	644.205	7	92.0293		
TOTAL (CORREGIDO)	2397.81	11			

Se aplicó la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan con un nivel de confianza del 95 % para los datos de razón de la cantidad liberada a los 300 min a los diferentes pH's (Tabla 14), para los dos porcentajes de entrecruzante (BIS) (Tabla 15) de estudio y para las diferentes cantidades de KT incorporado en los hidrogeles de PMAA. El asterisco indica que existen diferencias estadísticamente significativas con un nivel del 95 % de confianza.

En la Tabla 14, no hay diferencias estadísticamente significativas entre los pH's (6.8 y 7.4) sobre la cantidad liberada de KT a los 300 min con un nivel del 95.0 % de confianza. En la parte superior de la Tabla, los grupos son homogéneos, según la alineación de las X's en la columna.

Tabla 14. Diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan para la cantidad liberada de KT a los 300 min por los diferentes pH's 6.8 y 7.4.

<i>pH</i>	<i>Casos</i>	<i>Media LS</i>	<i>Sigma LS</i>	<i>Grupos Homogéneos</i>
6.8	6	69.835	3.9164	X
7.4	6	72.4033	3.9164	X
<i>Contraste</i>	<i>Sig.</i>	<i>Diferencia</i>		
6.8 - 7.4		-2.56833		



Se observa en el Gráfico 10 que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los pH's (6.8 y 7.4) sobre la cantidad liberada de KT a los 300 min.

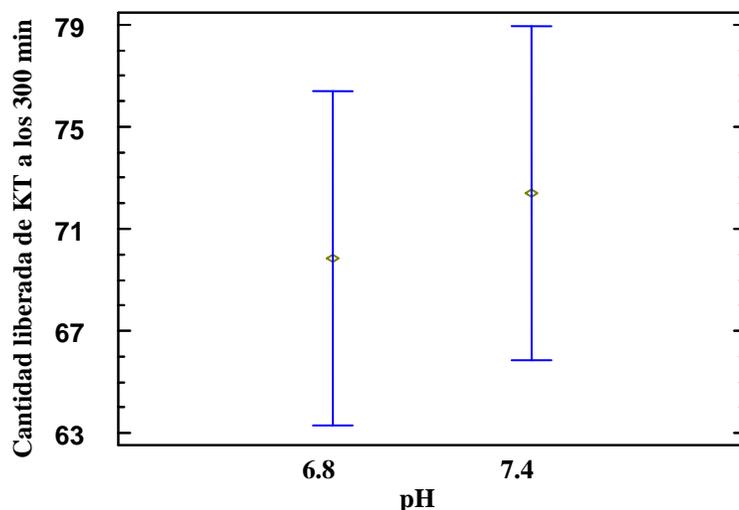


Gráfico 10. Efecto del pH sobre la cantidad liberada de KT a los 300 min.

En la Tabla 15, el asterisco indica que este par muestra diferencias estadísticamente significativas con un nivel del 95.0 % de confianza entre los porcentajes de entrecruzamiento (5 y 10 %M de BIS) sobre la cantidad liberada de KT a los 300 min.

Tabla 15. Diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan para la cantidad liberada de KT a los 300 min por los diferentes %M de BIS.

<i>%M BIS</i>	<i>Casos</i>	<i>Media LS</i>	<i>Sigma LS</i>	<i>Grupos Homogéneos</i>
5	6	59.865	3.9164	X
10	6	82.3733	3.9164	X
<i>Contraste</i>	<i>Sig.</i>	<i>Diferencia</i>		
5 - 10	*	-22.5083		

\* indica una diferencia significativa.

Se observa en el Gráfico 11 que hay diferencias estadísticamente significativas entre los porcentajes de entrecruzamiento (5 y 10 %M de BIS) sobre la cantidad liberada de KT a los 300 min.



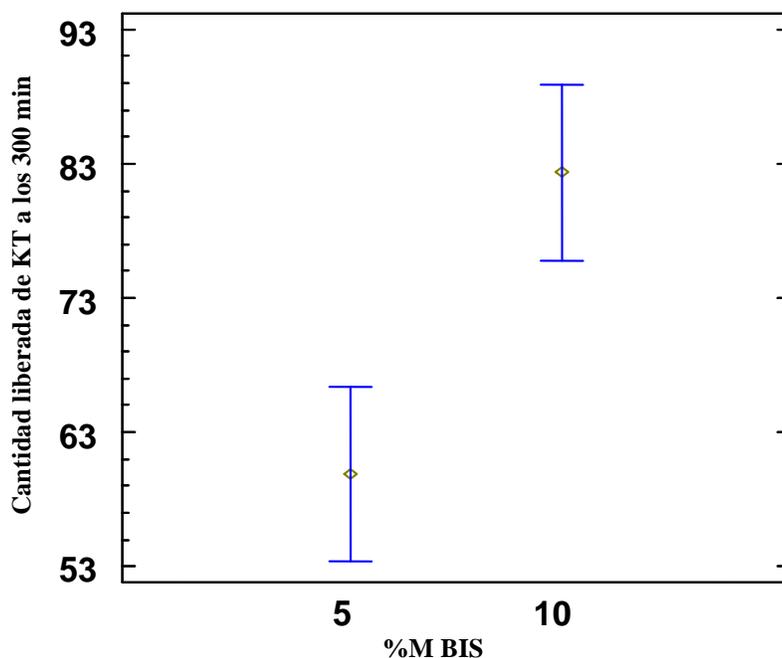


Gráfico 11. Efecto del %M de BIS sobre la cantidad liberada de KT a los 300 min.

En la Tabla 16 se muestra que no hay diferencias estadísticamente significativas entre la cantidad incorporada de KT en los hidrogeles de PMAA sobre la cantidad liberada de KT a los 300 min, con un nivel del 95.0 % de confianza. En la parte superior de la Tabla, los grupos son homogéneos, según la alineación de las X's en la columna.

Tabla 16. Diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan para la cantidad liberada de KT a los 300 min por las diferentes cargas de KT en los hidrogeles de PMAA.

<i>Cantidad de KT incorporado</i>	<i>Casos</i>	<i>Media LS</i>	<i>Sigma LS</i>	<i>Grupos Homogéneos</i>
A	4	66.4675	4.7966	X
C	4	70.2025	4.7966	X
B	4	76.6875	4.7966	X
<i>Contraste</i>	<i>Sig.</i>	<i>Diferencia</i>		
A - B		-10.22		
A - C		-3.735		
B - C		6.485		

A = 75 mg KT/20 ml

B = 100 mg KT/20 ml

C = 125 mg de KT/20 ml



Se observa en el Gráfico 12 que no hay diferencias estadísticamente significativas entre la cantidad de KT incorporado en los hidrogeles de PMAA sobre la cantidad liberada de KT a los 300 min.

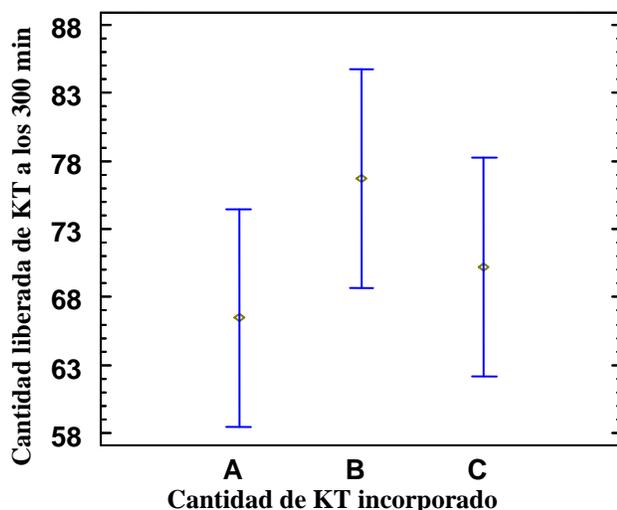


Gráfico 12. Efecto de la cantidad de KT incorporado en los hidrogeles de PMAA sobre la cantidad liberada de KT a los 300 min.

En la Tabla 17, se observan los diferentes tiempos de la máxima cantidad liberada de KT en los hidrogeles de PMAA con 5 y 10 % BIS a pH = 6.8 y 7.4. Los hidrogeles de PMAA con 5 % BIS a pH 7.4 incorporado con 125 mg de KT en 20 ml; liberan 2.1841 mg como máximo en un tiempo de 1396 min (23:26 horas). Estos hidrogeles fueron los que liberaron una mayor cantidad de KT.

Tabla 17. Máxima cantidad liberada de KT en los hidrogeles PMAA entrecruzados con BIS

Cantidad máxima liberada de KT							
% BIS	pH	mg de A	Tiempo (min)	mg de B	Tiempo (min)	mg de C	Tiempo (min)
5	6.8	1.0651	1500	1.1006	1396	1.16267	1396
	7.4	1.0243	1396	1.7117	1500	2.1841	1396
10	6.8	0.4329	1402	0.5893	420	0.9565	1402
	7.4	0.4588	1440	1.1422	420	1.1913	600

A = 75 mg KT/20 ml

B = 100 mg KT/20 ml

C = 125 mg de KT/20 ml



Con los valores de cantidad máxima liberada de KT de la Tabla 17, se realizó el análisis de ANOVA multifactorial (Tabla 18) en donde los valores-P prueban la significancia estadística de cada uno de los factores. Puesto que el %M de BIS tiene un valor-P menor que 0.05, este factor tiene un efecto estadísticamente significativo sobre máxima cantidad liberada de KT con un 95.0 % de nivel de confianza.

Tabla 18. Análisis de Varianza (ANOVA) para la máxima cantidad liberado de KT

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
EFFECTOS PRINCIPALES					
A:%M BIS	1.00769	1	1.00769	8.24	0.0240
B:pH	0.0364983	1	0.0364983	0.30	0.6018
C:Cantidad de KT incorporada	0.805253	2	0.402627	3.29	0.0982
RESIDUOS	0.855838	7	0.122263		
TOTAL (CORREGIDO)	2.70528	11			

Las Pruebas de Rangos Múltiples con el método de Duncan nos dirán que medias son estadísticamente significativas (pH, porcentaje de BIS y carga de KT en los hidrogeles de PMAA) en razón a la cantidad máxima liberada de KT en los hidrogeles de PMAA con BIS. En las siguientes Tablas 19, 20 y 21, se aplica el procedimiento de rangos múltiples. Con este método hay un riesgo del 5.0 % al decir que uno o más pares son significativamente diferentes, cuando la diferencia real es igual a 0.

En la Tabla 19, no hay diferencia estadísticamente significativa con un nivel del 95.0 % de confianza entre los valores de pH 6.8 y 7.4 sobre la cantidad máxima liberada, en el Gráfico 13 se demuestra gráficamente como el pH no tienen efecto sobre la cantidad máxima liberada de KT.

Tabla 19. Diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan para la cantidad máxima de KT (mg) por los pH's 6.8 y 7.4.

<i>pH</i>	<i>Casos</i>	<i>Media LS</i>	<i>Sigma LS</i>	<i>Grupos Homogéneos</i>
6.8	6	1.0298	0.142748	X
7.4	6	1.1401	0.142748	X
<i>Contraste</i>	<i>Sig.</i>	<i>Diferencia</i>		
6.8 - 7.4		-0.1103		

\* indica una diferencia significativa.



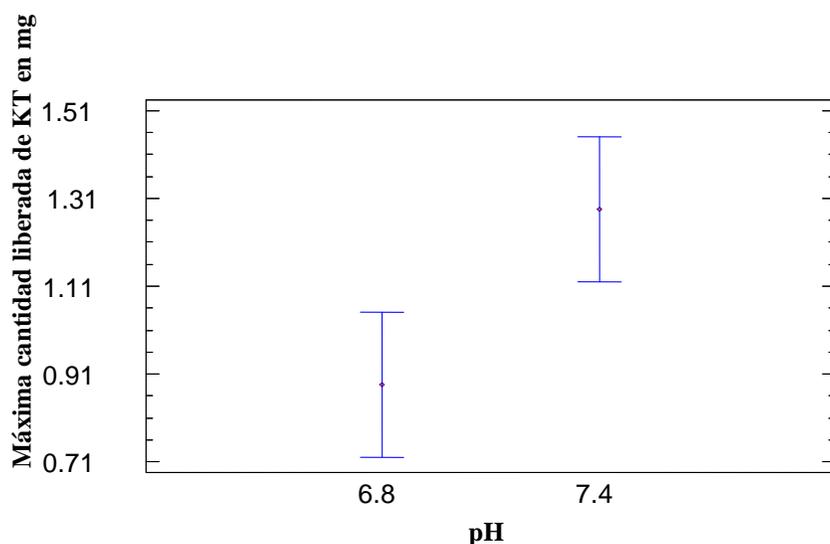


Gráfico 13. Efecto del pH en los hidrogeles de PMAA sobre la máxima cantidad liberada de KT en (mg).

En la Tabla 20, se ha colocado un asterisco indicando la diferencia estadísticamente significativa con un nivel del 95.0 % de confianza entre los valores de 5 y 10 %M BIS; en el Gráfico 14 se demuestra gráficamente el porcentaje de agente entrecruzante (BIS) en los hidrogeles de PMAA interviene en la cantidad máxima liberada de KT.

Tabla 20. Diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan para la cantidad máxima de KT (mg) por el porcentaje de agente de entrecruzante 5 y 10 %M BIS.

% BIS	Casos	Media LS	Sigma LS	Grupos Homogéneos
10	6	0.795167	0.0988182	X
5	6	1.37475	0.0988182	X
Contraste	Sig.	Diferencia		
5 - 10	*	0.579578		

\* indica una diferencia significativa.

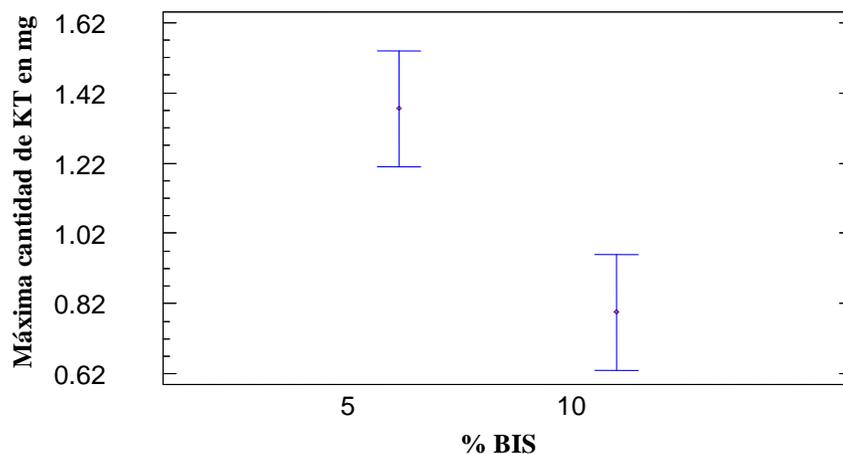


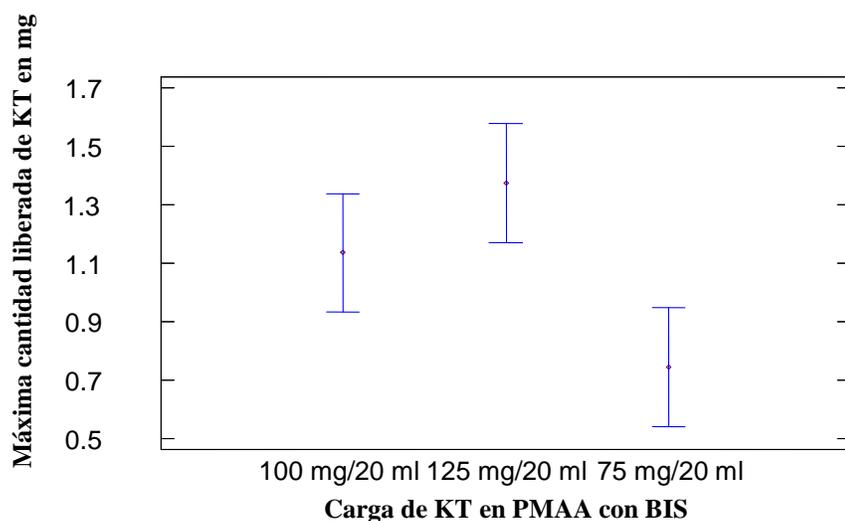
Gráfico 14. Efecto del %M BIS en los hidrogeles de PMAA sobre la máxima cantidad de KT liberada (mg).

En la Tabla 21, se ha colocado un asterisco indicando la diferencia estadísticamente significativa con un nivel del 95.0 % de confianza entre los valores de 125 mg/20 ml de agua destilada y 75 mg KT/ 20 ml de agua destilada, en el Gráfico 15 se demuestra que la cantidad incorporada de KT en los hidrogeles de PMAA interviene en la cantidad máxima liberada de KT.

Tabla 21. Diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan para la cantidad máxima de KT (mg) por la cantidad incorporada de KT en los hidrogeles de PMAA entrecruzados con BIS.

<i>Carga</i>	<i>Casos</i>	<i>Media LS</i>	<i>Sigma LS</i>	<i>Grupos Homogéneos</i>
75 mg/20 ml	4	0.745275	0.121027	X
100 mg/20 ml	4	1.13595	0.121027	XX
125 mg/20 ml	4	1.37364	0.121027	X
<i>Contraste</i>		<i>Sig.</i>	<i>Diferencia</i>	
100 mg/20 ml - 125 mg/20 ml			-0.237692	
100 mg/20 ml - 75 mg/20 ml			0.390675	
125 mg/20 ml - 75 mg/20 ml		*	0.628367	

\* indica una diferencia significativa.



Gráfica 15. Efecto de la carga en los hidrogeles de PMAA sobre la máxima cantidad liberada de KT en mg.

El comportamiento observado por García D. y colaboradores (2004) al incorporar metoclopramida en los hidrogeles de PMAA entrecruzados con 0.25 %M de BIS muestra que a un pH superior al  $pK_a$  del PMAA, se obtiene la máxima cantidad de liberación, obtenida al realizarse a pH's = 6.8 y 7.4. Estas observaciones concuerdan con los resultados obtenidos a pH's = 6.8 y 7.4 en este trabajo de tesis.

En la Figura 7 se observa el efecto del pH sobre los grupos carboxílicos del PMAA al ser sometido a pH's ácidos y básicos, así como el efecto del agente entrecruzante en la liberación del KT, Al estar sometidos los hidrogeles de PMAA en un medio básico los grupos carboxílicos se desprotonan causando la repulsión electrostática pero el agente entrecruzante (BIS) evita que esta repulsión electrostática sea excesiva al estar unida a la cadena principal, por lo tanto, en el medio básico se genera el hinchamiento del hidrogel y así el KT se libera.

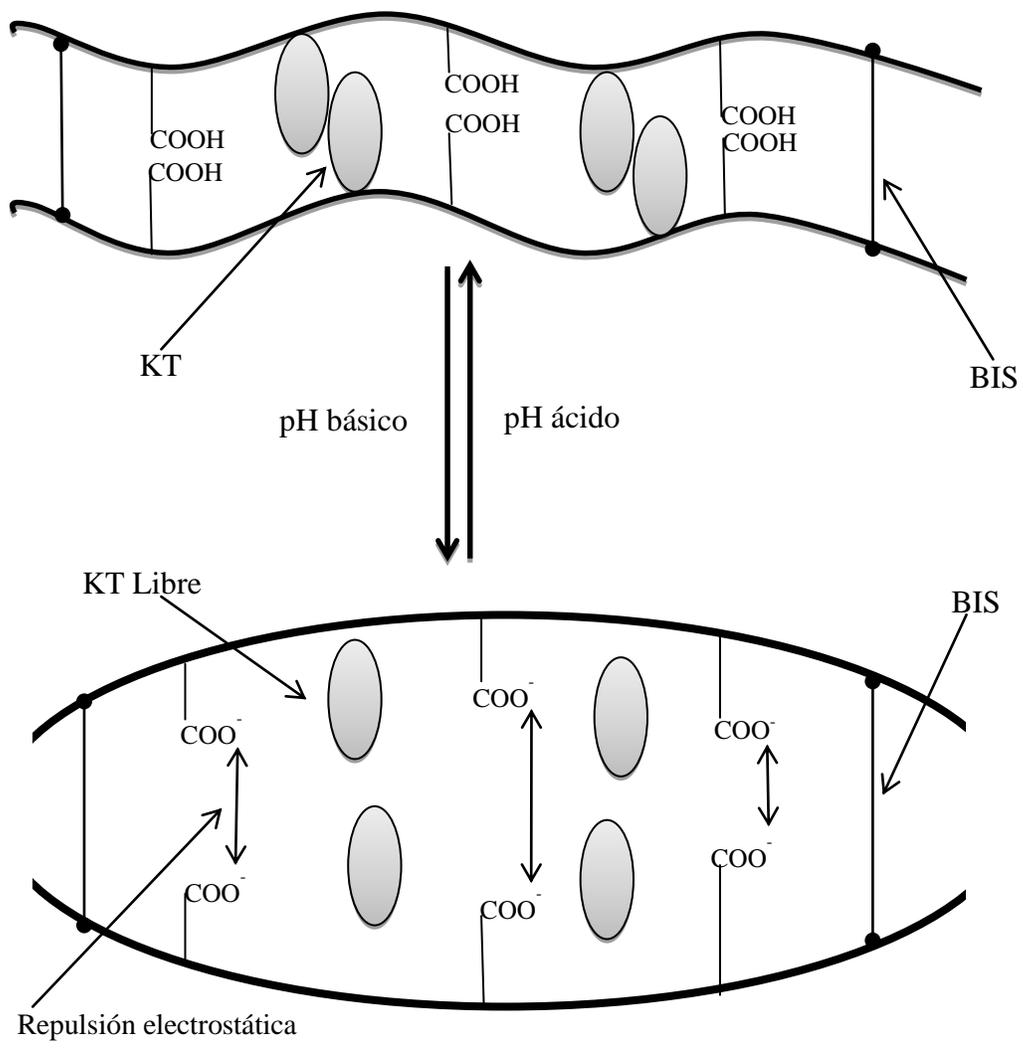


Figura 7. Representación esquemática del efecto del pH sobre los grupos carboxilo del PMAA y la liberación del ketorolaco trometamina.

### 3. Modelos matemáticos usados para el análisis

#### 3.1. Mecanismo de transporte de liberación del principio activo: Ecuación de Peppas

La liberación se analizó mediante la ecuación semi-empírica de Peppas, en donde la ecuación 1 es transformada a:

$$\ln\left(\frac{M_t}{M_\infty}\right) = n \ln(t) + \ln(k) \quad \text{ecuación (8)}$$

En donde  $n$  es el exponente de difusión que determina el mecanismo de liberación (Tabla 22). El valor de  $n$  se determina con la pendiente de la recta obtenida al graficar mediante el trazo de  $\ln(M_t/M_\infty)$  contra  $n \ln(t) + \ln(k)$ , y la pendiente de la recta (Cornejo-Bravo, J., *et al.*, 2005 y Liu, Y., *et al.*, 2007).

El KT se encuentra homogéneamente disperso en la matriz del polímero, al colocarlo en una solución amortiguadora, la solución amortiguadora difunde entre la matriz del polímero, por lo tanto, hace que se hinche. Este proceso de difusión consiste en la migración de agua o fluidos biológicos en los espacios ya existentes o formados dinámicamente entre las cadenas macromoleculares (Bajpai, S. *et al.*, 2006).

La ecuación de Peppas (ecuación 8) determina la importancia de la difusión y el proceso del mecanismo de liberación KT al momento del hinchamiento de la matriz, Durante el hinchamiento pueden apreciarse tres zonas en el hidrogel. La primera es la que está en mayor contacto con el agua que es una capa de gel completamente hinchado, luego hay una capa delgada en la que las cadenas del polímero son lentamente hidratadas; por último la tercera zona es una matriz de polímero rígido sin hinchar, completamente seco (Singh, B., *et al.*, 2007). Cuando el PMAA se pone en contacto con la solución amortiguadora de la matriz del polímero comienza a hincharse y aparece la fase gomosa, y el KT se difunde a través de la fase gomosa (fig. 8) (Serra, L., *et al.*, 2009).



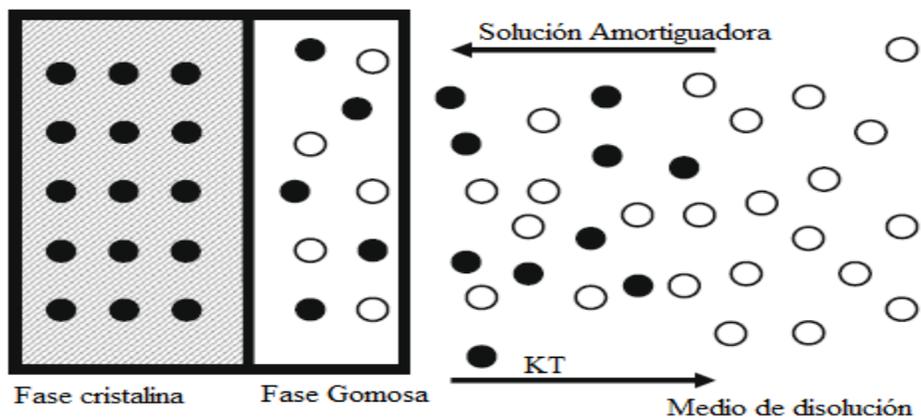


Figura 8. Representación esquemática de las dos fases del PMAA con BIS al ponerse en contacto con la solución amortiguadora (Modificada de Serra, L. *et al.*, 2009)

En la Tabla 22 se observan los coeficientes de difusión  $n$ , y los coeficientes de determinación  $r^2$ , obtenidos de las cinéticas de liberación del KT en los PMAA con diferente porcentaje de BIS.

Tabla 22. Valores de los coeficientes de determinación y valor de “n” de acuerdo al modelo de Peppas, los tiempos que se reportan son los intervalos de linealidad máxima para el cálculo de las constantes.

% BIS	pH	Carga de KT	$n$	$r^2$	Tiempo (min)
5	6.8	75 mg/20 ml	0.6521	0.9846	60-540
		100 mg/20 ml	0.8152	0.9945	30-180
		125 mg/20 ml	0.6488	0.9966	30-480
	7.4	75 mg/20 ml	0.5914	0.9925	30-420
		100 mg/20 ml	0.6047	0.9886	15-420
		125 mg/20 ml	0.6247	0.9861	15-300
10	6.8	75 mg/20 ml	0.7940	0.9923	30-210
		100 mg/20 ml	0.6440	0.9860	15-300
		125 mg/20 ml	0.7389	0.9940	45-420
	7.4	75 mg/20 ml	0.7658	0.9908	30-300
		100 mg/20 ml	0.7560	0.9934	15-360
		125 mg/20 ml	0.8375	0.9840	15-300

Los Gráficos 16 y 17 se obtuvieron del análisis de la ecuación de Peppas (ecuación 8), con los valores de las Tablas 6, 7, 8, y 9 del anexo.

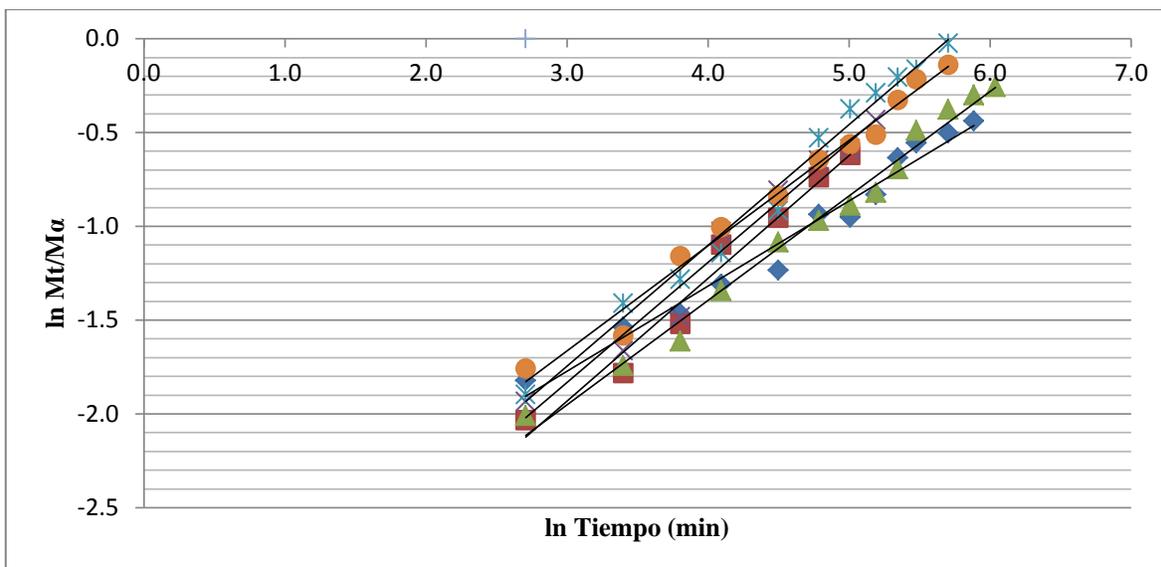


Gráfico 16. Expresión gráfica de la ecuación de Peppas de la liberación de KT a pH = 6.8, con 5 % M BIS: (♦) 75 mg/20 ml de KT, (■) 100 mg/20 ml de KT, (▲) 125 mg/20 ml de KT, y 10 % M BIS: (×) 75 mg/20 ml de KT, (\*) 100 mg/20 ml de KT y (●) 125 mg/20 ml de KT.

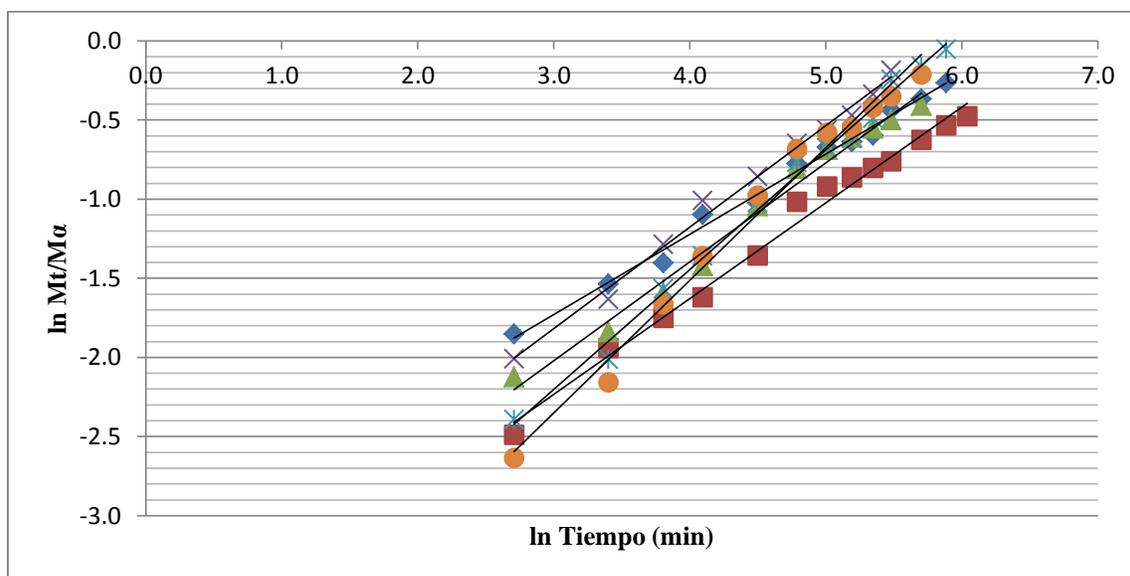


Gráfico 17. Expresión gráfica de la ecuación de Peppas de la liberación de KT a pH = 7.4, con 5 % M BIS: (♦) 75 mg/20 ml de KT, (■) 100 mg/20 ml de KT, (▲) 125 mg/20 ml de KT, y 10 % M BIS: (×) 75 mg/20 ml de KT, (\*) 100 mg/20 ml de KT y (●) 125 mg/20 ml de KT.

Observando los coeficientes de difusión  $n$  (Tabla 22),  $n$  se encuentra entre 0.5 y 1. Retomando la Tabla 5, los valores obtenidos de  $n$  describen un mecanismo de transporte de liberación no Fickiano o anómalo (Figura 9), por lo tanto ocurre que el grado de difusión y la relajación son comparables, es decir, la liberación del KT depende de dos tipos de procesos simultáneos, la migración de la solución amortiguadora a la matriz polimérica y la difusión del KT a través del hinchamiento continuo del PMAA con BIS (Singh, B., *et al.*, 2007. y Tomić, S., *et al.*, 2007).

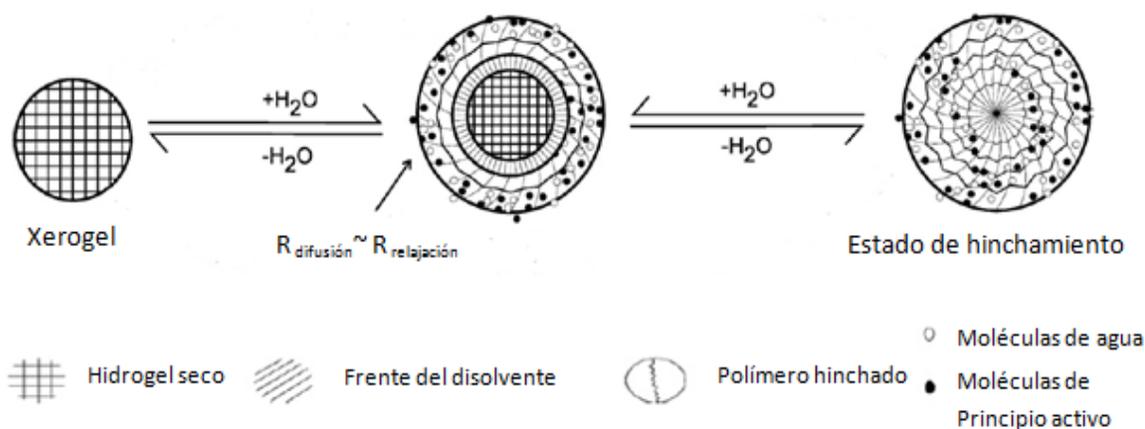


Figura 9. Mecanismo de difusión no Fickiano o anómalo (Modificada de Bajpai, A., *et al.*, 2008).

### 3.1.1. Modelo de Higuchi: liberación de KT por unidad de área

El modelo de Higuchi es utilizado para el análisis de los perfiles de las cinéticas de liberación. Recordando la ecuación 4:

$$Q = K_H t^{1/2} \quad \text{ecuación (4)}$$

en donde  $K_H$  es la constante de Higuchi expresada como  $(2ADC_s)^{1/2}$ , en donde  $A$  es el área de difusión,  $D$  es el coeficiente de difusión,  $C_s$  es la solubilidad del principio activo en el sistema y  $Q$  es la fracción liberada. Aplicando la ecuación 4, ( $Q$  en función del  $t^{1/2}$ ), la pendiente es  $K_H$ , teniendo una  $r^2 > 0.97$  como aceptable (Quintanar, D., *et al.*, 2008).

Los Gráficos 18 y 19 son obtenidos a partir del modelo de Higuchi (ecuación 4), determinando las diferentes  $K_H$ , la  $r^2$ , y el tiempo de máxima linealidad (Tabla 23).

Tabla 23. Coeficientes de determinación y valores de “ $K_H$ ” de acuerdo al modelo de Higuchi, el tiempo reportado son los intervalos de la máxima linealidad para el cálculo de las constantes.

% BIS	pH	Carga de KT	$K_H$	$r^2$	Tiempo (min)
5	6.8	75 mg/20 ml	0.0290	0.9908	15-540
		100 mg/20 ml	0.0532	0.9928	15-360
		125 mg/20 ml	0.0569	0.9928	15-240
	7.4	75 mg/20 ml	0.0413	0.9938	30-420
		100 mg/20 ml	0.0569	0.9892	15-420
		125 mg/20 ml	0.0937	0.9851	15-360
10	6.8	75 mg/20 ml	0.0232	0.9951	15-360
		100 mg/20 ml	0.0406	0.9841	45-300
		125 mg/20 ml	0.0497	0.9972	45-420
	7.4	75 mg/20 ml	0.0261	0.9966	15-300
		100 mg/20 ml	0.0542	0.9977	130-420
		125 mg/20 ml	0.0666	0.9932	15-420

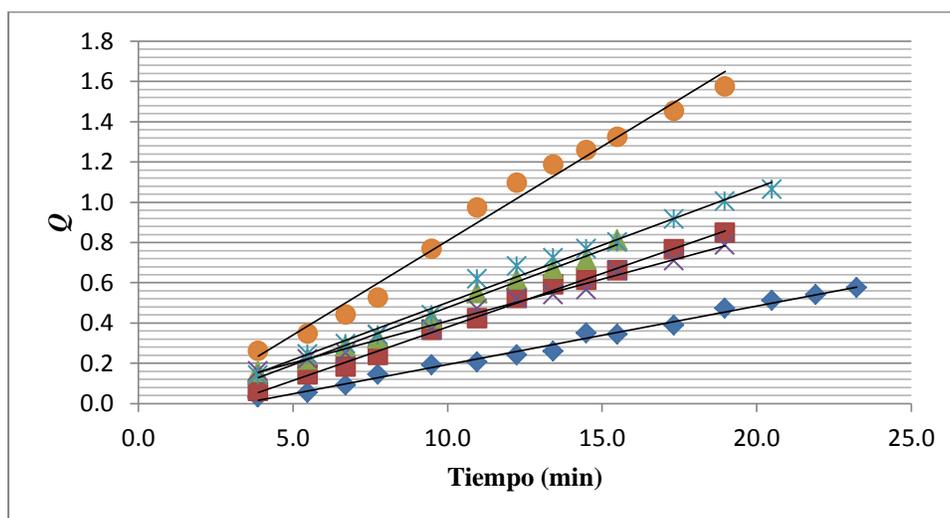


Gráfico 18. Expresión gráfica del modelo de Higuchi de las cinéticas de liberación de KT en los hidrogeles de PMAA a pH 6.8, con 5 %M de BIS: (♦) 75 mg/20 ml de KT, (■) 100 mg/20 ml de KT, (▲) 125 mg/20 ml de KT, y 10 % M BIS: (×) 75 mg/20 ml de KT, (\*) 100 mg/20 ml de KT y (●) 125 mg/20 ml de KT.

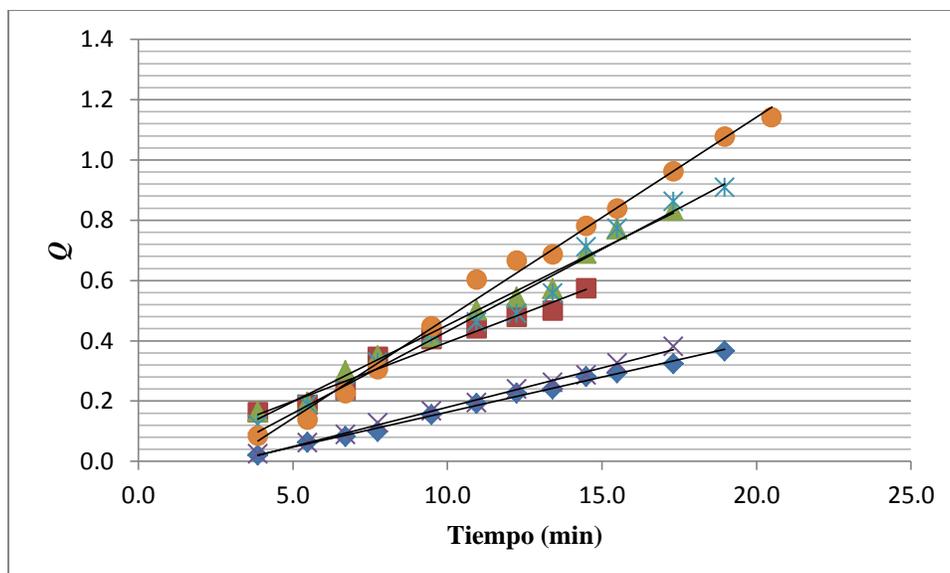


Gráfico 19. Expresión gráfica del modelo de Higuchi de las cinéticas de liberación de KT en los hidrogeles de PMAA a pH 6.8, con 5 %M de BIS: (♦) 75 mg/20 ml de KT, (■) 100 mg/20 ml de KT, (▲) 125 mg/20 ml de KT, y 10 % M BIS: (×) 75 mg/20 ml de KT, (\*) 100 mg/20 ml de KT y (●) con 125 mg/20 ml de KT.

Para un análisis más amplio de las  $K_H$  es necesario aplicar estudios estadísticos, utilizando ANOVA Multifactorial, este procedimiento ejecuta un análisis de varianza de varios factores para  $K_H$ . Se realizan varias pruebas y gráficas para determinar que factores tienen un efecto estadísticamente significativo sobre  $K_H$ , en donde los valores-P prueban la significancia estadística de cada uno de los factores. Puesto que en la Tabla 24 no hay ningún valor-P menor que 0.05, por lo tanto, ningún factor tiene un efecto estadísticamente significativo sobre la  $K_H$  con un 95.0 % de nivel de confianza. Estos resultados se comprueban con la prueba de rangos múltiples.

Tabla 24. Análisis de Varianza (ANOVA) para  $K_H$ .

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
<b>EFFECTOS PRINCIPALES</b>					
A:pH	0.0010622	1	0.0010622	0.14	0.7188
B:%M BIS	0.02993	1	0.02993	3.96	0.0868
C:Carga de KT	0.000278927	2	0.000139463	0.02	0.9818
<b>RESIDUOS</b>	0.0528737	7	0.00755338		
<b>TOTAL (CORREGIDO)</b>	0.0841448	11			

La Prueba de Rangos Múltiples con el método de Duncan, con este método hay un riesgo del 5.0 % al decir que uno o más pares son significativamente diferentes, cuando la diferencia real es igual a 0.

En la Tabla 25, se muestra que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de pH 6.8 y 7.4 respecto a los valores obtenidos de  $K_H$ , con un nivel del 95.0 % de confianza, gráficamente se observa en el Gráfico 20.

Tabla 25. Diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan para las  $K_H$  por los pH's 6.8 y 7.4.

<i>pH</i>	<i>Casos</i>	<i>Media LS</i>	<i>Sigma LS</i>	<i>Grupos Homogéneos</i>
7.4	6	0.696683	0.0354809	X
6.8	6	0.7155	0.0354809	X
<i>Contraste</i>	<i>Sig.</i>	<i>Diferencia</i>		
6.8 - 7.4		0.0188167		

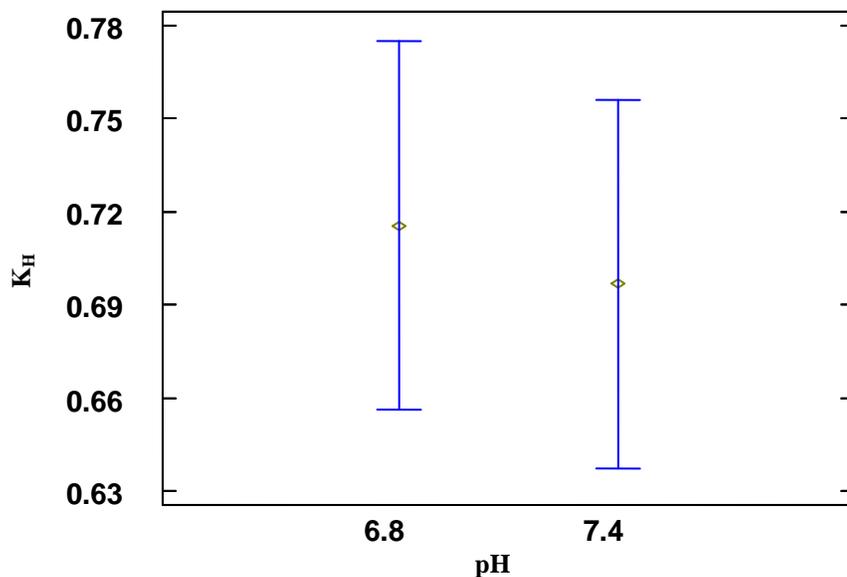


Gráfico 20. Efecto del pH sobre la  $K_H$ .



En la Tabla 26, se muestra que no hay diferencia estadísticamente significativas entre las medias del porcentaje de agente entrecruzante 5 y 10 %M BIS en los hidrogeles de PMAA, con un nivel del 95.0 % de confianza, expresado gráficamente en el Gráfico 21.

Tabla 26. Diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan para las  $K_H$  por el porcentaje de agente de entrecruzante 5 y 10 %M BIS.

<i>%M BIS</i>	<i>Casos</i>	<i>Media LS</i>	<i>Sigma LS</i>	<i>Grupos Homogéneos</i>
5	6	0.65615	0.0354809	X
10	6	0.756033	0.0354809	X
<i>Contraste</i>	<i>Sig.</i>	<i>Diferencia</i>		
5 - 10		-0.0998833		

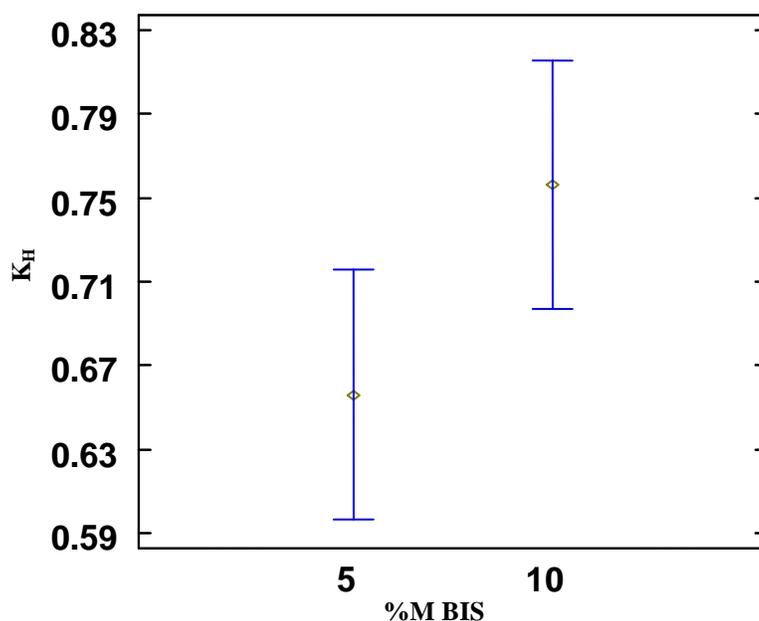


Gráfico 21. Efecto del %M BIS sobre la  $K_H$ .

En la Tabla 27, no hay diferencias estadísticamente significativas entre los tres niveles de la carga incorporada en los hidrogeles de PMAA con BIS sobre la  $K_H$ , con un nivel del 95.0 % de confianza, observándose en el Gráfico 22.

Tabla 27. Pruebas de Rangos Múltiples para  $K_H$  por la carga de KT incorporada en los hidrogeles de PMAA.

<i>Carga de KT</i>	<i>Casos</i>	<i>Media LS</i>	<i>Sigma LS</i>	<i>Grupos Homogéneos</i>
A	4	0.700825	0.0434551	X
B	4	0.704975	0.0434551	X
C	4	0.712475	0.0434551	X
<i>Contraste</i>	<i>Sig.</i>	<i>Diferencia</i>		
A - B		-0.00415		
A - C		-0.01165		
B - C		-0.0075		

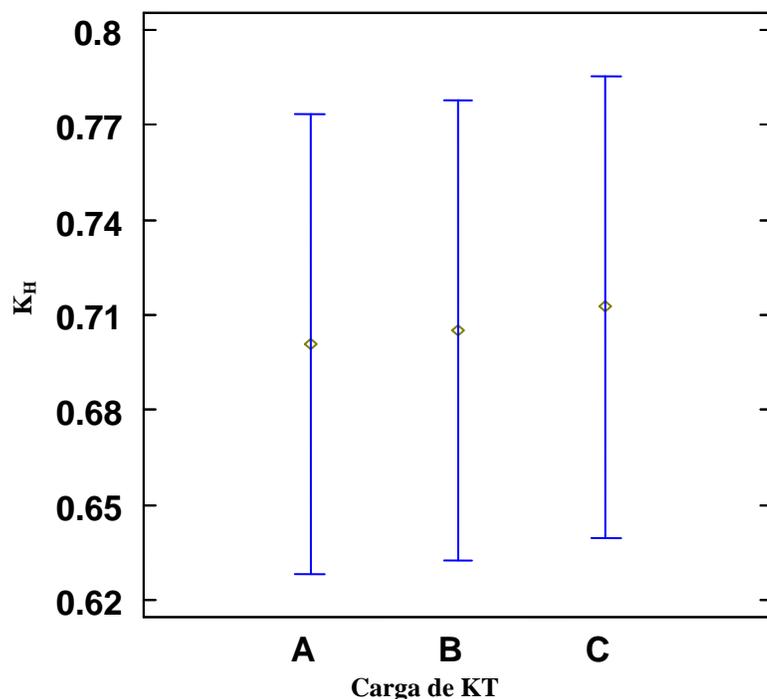


Gráfico 22. Efecto de la carga de KT en PMAA sobre la  $K_H$ .



## VII. CONCLUSIONES

- Se sintetizaron hidrogeles pH sensibles de poli(ácido metacrílico) (PMAA) entrecruzados con dos diferentes porcentajes molares de N-N'-metilenbisacrilamida (5 y 10 % M BIS).
- El proceso de hinchamiento de los hidrogeles fue dependiente de dos factores el pH y el porcentaje de agente entrecruzante, obteniéndose el mayor hinchamiento a pH = 7.4 y con 5 %M BIS.
- El método de hinchamiento-secado permitió la incorporación de KT en los hidrogeles de PMAA con BIS. La concentración de KT en la solución empleada para la carga de los hidrogeles tienen influencia sobre la cantidad de principio activo incluida en los hidrogeles; a mayor concentración de KT en la solución mayor cantidad de KT incorporada en el hidrogel.
- Los factores que influyen sobre la cantidad máxima liberada de KT son el porcentaje de entrecruzante de BIS y la carga de incorporación de KT en los hidrogeles de PMAA entrecruzados con BIS.
- El mecanismo de transporte de liberación de KT a partir de los hidrogeles de PMAA entrecruzados con BIS es de tipo no Fickiano o anómalo determinado por la ecuación de Peppas.
- Los perfiles de liberación obtenidos se ajustan al modelo de Higuchi.
- En los estudios realizados a pH's básicos (6.8 y 7.4) no se encontró efecto estadísticamente significativo del porcentaje de entrecruzante de BIS ni del pH; ni de la carga de incorporación de KT en los hidrogeles de PMAA entrecruzados con BIS, sobre la velocidad de liberación del KT con un nivel de confianza del 95 %.
- Los hidrogeles son una alternativa para la administración de KT por vía oral, con ello se puede prolongar la liberación de KT y se pueden evitar las reacciones adversas causadas por las formas farmacéuticas orales convencionales al asegurar que el principio activo será liberado directamente en el intestino.



## VIII. PERSPECTIVAS

Para el seguimiento de la investigación sobre hidrogeles de PMAA entrecruzados con BIS presentada en esta tesis se propone:

- Realizar estudios sobre la máxima cantidad de KT que se pueda incorporar en los hidrogeles de PMAA con BIS.
- Evaluar los diferentes perfiles de liberación *in vitro* por quintuplicado.
- Determinar perfiles de liberación *in vivo* evaluando posibles efectos adversos.

## IX. REFERENCIAS

1. Bajpai, A., Shukla, S., Bhanu, S., Kankane, S. (2008). Responsive polymers in controlled drug delivery. *Progress in Polymer Science*, 33, 1088–1118.
2. Bajpai, S., Singh, S. (2006). Analysis of swelling behavior of poly(methacrylamide-co-methacrylic acid) hydrogels and effect of synthesis conditions on water uptake. *Reactive & Foundational Polymers*, 66, 431-440.
3. Cornejo-Bravo, J., Flores-Guillen, M., Lugo-Medina E., Licea-Claverie, A. (2005). Drug release from complexes with a series of poly(caroxyalkyl methacrylates), a new class of weak polyelectrolytes. *International Journal of Pharmaceutics*, 35, 52-60.
4. Díez, E., Quijada, I., Barrales, J., Schnell, I., Wolfgang, S. (2004). The Effect of Hydrogen Bonding in the Collapse of Poly(methacrylic acid)(PMAA) *Hydrogels*. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 205, 430-437.
5. Gabriella, M., Groot, G., Mamesa, M., Meszynska, A., Vancso, J. (2010). Reversible pH-Controlled Switching of Poly(methacrylic acid) Grafts for Functional Biointerfaces. *Langmuir*, 26, 17513-17519.
6. García, D., Escobar, J., Bada, N., Casquero, J., Hernáez E., Katime I. (2004). Synthesis and characterization of poly(methacrylic acid) hydrogels for metoclopramide delivery. *European Polymer Journal*, 40, 1637-1643.
7. Guo, W., Hu, N. (2007). Interaction of myoglobin with poly(methacrylic acid) at different pH in their layer-by-layer assembly films: An electrochemical study. *Biophysical Chemistry*, 129, 163–171.
8. He, C., Kim, S., Lee, D. (2008). In situ gelling stimuli-sensitive block copolymer hydrogels for drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 127, 189-207.
9. Harvey, R., Mycek, M., Champe, P. (2007). *Farmacología*, Mexico, DF. MacGraw-Hill Interamericana.
10. Hoare, T., Kohane, D. (2008). Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. *Polymer*, 49, 1993-2007.
11. Kabakova, M., Uspenskaya, M., Sirotinkin, N., Sanatin, E. (2003). Behavior of Cross-Linked Copolymers of Acrylic Acid and 5-Vinyltetrazole in Aqueous Media. *Russian Journal of Applied Chemistry*, 76, 1176-1178.



12. Katime, I., Puig, J., Mendizabal, E., (1999). Hidrogeles poliméricos para uso médico, *Revista Universitaria de Guadalajara*, 47-49.
13. Kim S. yoon S., Lee, S., Lee H., Kim, I. (2004). Electrical Sensitivity Behavior of Hydrogel Composed of Polymethacrylic Acid/Poly(vinyl alcohol). *Journal of Applied Polymer Science*, 91, 3613-3617.
14. Lao, L., Peppas, N., Boey, Freddy., Vankatraman, S. (2011). Modeling of drug release form bulk-degrading polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, (doi:10.1016/j.ijpharm.2010.12.020).
15. Lin, C., Metters, T., (2006). Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58, 1379-1408.
16. Liu, Y., Liu W., Chen, W., Sun, L., Zhang, G. (2007). Investigation of swelling and controlled-release behaviors of hydrophobically modified poly(methacrylic acid) hydrogels. *Polymer*, 48, 2665-2671.
17. Lou, Y., Xu F., Feng, Q., Chen, Y., Ma, C. (2010). Preparation and Characterization of PMMA/MWCNTs Nanohybrid Hydrogels With Improved Mechanical Properties. *Journal of Biomedical Research Part B: Applied Biomaterials*, 243-254.
18. Lowman, L., Peppas, N. (1999). Hydrogels. In Mathiowiz, E., (Ed.), *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, John Wilye & Sons, Volumen 1. (pp. 397-415).
19. Orlandini, S., Fanali, S., Furlanetto, S., Marras, A., Pinzauti, S. (2004), Micellar electrokinetic chromatography for the simultaneous determination of ketorolac tromethamine and its impurities Multivariate optimization and validation. *Journal of Chromatography*, 1032, 253–263
20. Panic, V., Adnadjevic, B., Velickovic, S., Javanovic, J. (2010). The effects of the synthesis parameters on the xerogels structures and on the swelling parameters of the poly(methacrylic acid) hydrogels. *Chemical Engineering Journal*, 156, 206-214.
21. Peppas, N., Bures, P., Leobandung, W., Ichikawa, H. (2000). Hydrogels in pharmaceutical formulations, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50, 27-46.
22. Peppas, N. (1997). Hydrogels and drug delivery. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 2, 531-537.



23. Piyush, G., Kavita, V. (2002). Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *Research Focus Reviews*. Vol. 7. (569-579).
24. Pon, S., Lee, W., Huang, C., Cheng, W., Chung Y. (2007). Structure and dynamics of water surrounding the poly methacrylic acid: A molecular dynamics study. *The Journal of Chemical Physics*, 126, 800-808.
25. Qu, J., Chu, L. yang, M., Xie, R., Hu, L., Chen, W. (2006). A pH-Responsive Gating Membrane System with Pumping Effects for Improved Controlled Release. *Advanced Functional Materials*, 16, 1865-1872.
26. Quintanar, D., Zorraquin, B., Ganem, A., Piñon, E., Nava, M., Cornejo, M. (2008). Controlled Release of Model Substances from pH-Sensitive Hydrogels. *Sociedad Química de México*, 52, 272-278.
27. Rokhade, P., Agnihotri, A., Patil, A., Mallikarjuna, N., Kulkarni, V., Aminabhavi, M. (2006). Semi-interpenetrating polymer network microspheres of gelatin and sodium carboxymethyl cellulose for controlled release of ketorolac tromethamine. *Carbohydrate Polymers*, 65, 243–252.
28. Serra, L., Doménech, J., Peppas, N. (2009). Engineering design and molecular dynamics of mucoadhesive drug delivery systems as targeting agents. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 71, 519-528.
29. Singh, B., Sharma, N., Chauham, N. (2007). Synthesis, characterization and swelling of pH responsive psyllium and methacrylamide based hydrogels for the use in colon specific drug delivery. *Carbohydrate Polymers*, 69, 631-643.
30. Tajiri, T., Morita, S., Ozaki, Y. (2009). Hydration mechanism on a poly(methacrylic acid) film studied by in situ attenuated total reflection infrared spectroscopy. *Polymer*, 50, 5765-5770.
31. Tiwari, S., Udupa, N. (2003). Investigation into the potential of iontophoresis facilitated delivery of ketorolac. *International Journal of Pharmaceutics*, 260, 93–103.
32. González, H., ((Ed.) 2007). *Diccionario de especialidades farmacéuticas*. Editorial Thomson PLM.



33. Tomić, S., Mičić, M., Filipović, J., Suljovrujić, E. (2007). Swelling and drug release behavior of poly(2-droxyethylmethacrylate/itaconic acid) copolymeric hydrogels obtained by gamma irradiation. *Radiation Physics and Chemistry*, 76, 801-810.
34. Torres, M., Peppas, N. (1999). Molecular Desing and in vitro Studies of Nevel pH-Sensitive Hydrogels for the Oral Delivery of Camcitonin. *Macromolecules*, 32, 6646-6651.
35. Wai-Yip, T. y Robinson, J. (2000). *Sistemas de suministro de drogas de liberación controlada*. In Gennaro, A., (Ed.), Remington Farmacia, Tomo 1 (1047-1079). Editorial Médica Panamericana.
36. Zorraquin, B. (2004). *Estudios de polímeros pH-sensibles para el desarrollo de sistemas de liberación controlada de activos en cantidades específicas*. Tesis de Licenciatura, UNAM, FES-Cuautitlán.
37. Zhang, J., Peppas, N. (2000). Synthesis and Characterization of pH- and Temperature-Sensitive Poly(methacrylic acid)/Poly(N-isopropylacrylamide) Interpenetrating Polymeric Networks. *Macromolecules*, 33, 102-107.



## X. ANEXO

**Tabla 1. Cinética de hinchamiento de PMAA con 5 %M BIS a los diferentes pH's de trabajo**

Cinética de hinchamiento de PMAA con 5 %M BIS									
Tiempo (min)	Peso (mg)			Grado de Hinchamiento			Porcentaje de Hinchamiento		
	1.2	6.8	7.4	1.2	6.8	7.4	1.2	6.8	7.4
0	70	70	90	0	0	0	0	0	0
5	80	80	110	0.143	0.143	0.222	7.692	2.326	3.030
10	80	80	120	0.143	0.143	0.333	7.692	2.326	4.545
20	80	100	130	0.143	0.429	0.444	7.692	6.977	6.061
30	90	110	130	0.286	0.571	0.444	15.385	9.302	6.061
45	100	120	150	0.429	0.714	0.667	23.077	11.628	9.091
60	100	130	160	0.429	0.857	0.778	23.077	13.953	10.606
90	110	160	170	0.571	1.286	0.889	30.769	20.930	12.121
120	120	180	200	0.714	1.571	1.222	38.462	25.581	16.667
150	130	200	240	0.857	1.857	1.667	46.154	30.233	22.727
180	130	210	260	0.857	2.000	1.889	46.154	32.558	25.758
240	30	230	290	0.857	2.286	2.222	46.154	37.209	30.303
300	130	250	320	0.857	2.571	2.556	46.154	41.860	34.848
360	30	260	360	0.857	2.714	3.000	46.154	44.186	40.909
420	130	270	370	0.857	2.857	3.111	46.154	46.512	42.424
480	130	290	390	0.857	3.143	3.333	46.154	51.163	45.455
600	130	310	440	0.857	3.429	3.889	46.154	55.814	53.030
660	130	310	460	0.857	3.429	4.111	46.154	55.814	56.061
1440	130	350	560	0.857	4.000	5.222	46.154	65.116	71.212
1500	130	370	570	0.857	4.286	5.333	46.154	69.767	72.727
1620	130	380	590	0.857	4.429	5.556	46.154	72.093	75.758
1740	130	380	600	0.857	4.429	5.667	46.154	72.093	77.273
1860	130	390	610	0.857	4.571	5.778	46.154	74.419	78.788
2880	130	400	640	0.857	4.714	6.111	46.154	76.744	83.333
2940	130	420	650	0.857	5.000	6.222	46.154	81.395	84.848
3000	130	420	660	0.857	5.000	6.333	46.154	81.395	86.364
3060	130	430	660	0.857	5.143	6.333	46.154	83.721	86.364
3120	130	430	660	0.857	5.143	6.333	46.154	83.721	86.364
3180	130	430	660	0.857	5.143	6.333	46.154	83.721	86.364
3240	130	430	660	0.857	5.143	6.333	46.154	83.721	86.364



**Tabla 2. Cinética de hinchamiento de PMAA con 10 %M BIS a los diferentes pH's de trabajo**

Cinética de hinchamiento de PMAA con 10 %M BIS									
Tiempo (min)	Peso (mg)			Grado de Hinchamiento			Porcentaje de Hinchamiento		
	1.2	6.8	7.4	1.2	6.8	7.4	1.2	6.8	7.4
0	80	80	90	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
5	80	90	120	0.00	0.125	0.333	0.000	2.326	5.882
10	90	110	130	0.125	0.375	0.444	7.143	6.977	7.843
20	90	110	130	0.125	0.375	0.444	7.143	6.977	7.843
30	100	130	150	0.250	0.625	0.667	14.286	11.628	11.765
45	100	140	160	0.250	0.750	0.778	14.286	13.953	13.725
60	100	150	170	0.250	0.875	0.889	14.286	16.279	15.686
90	110	170	190	0.375	1.125	1.111	21.429	20.930	19.608
120	120	190	220	0.500	1.375	1.444	28.571	25.581	25.490
150	130	200	240	0.625	1.500	1.667	35.714	27.907	29.412
180	130	220	260	0.625	1.750	1.889	35.714	32.558	33.333
240	140	230	270	0.750	1.875	2.000	42.857	34.884	35.294
300	140	260	290	0.750	2.250	2.222	42.857	41.860	39.216
360	140	270	300	0.750	2.375	2.333	42.857	44.186	41.176
420	140	280	310	0.750	2.500	2.444	42.857	46.512	43.137
480	140	290	320	0.750	2.625	2.556	42.857	48.837	45.098
600	140	310	340	0.750	2.875	2.778	42.857	53.488	49.020
660	140	320	350	0.750	3.000	2.889	42.857	55.814	50.980
1440	140	360	400	0.750	3.500	3.444	42.857	65.116	60.784
1500	140	370	400	0.750	3.625	3.444	42.857	67.442	60.784
1620	140	380	420	0.750	3.750	3.667	42.857	69.767	64.706
1740	140	380	420	0.750	3.750	3.667	42.857	69.767	64.706
1860	140	390	440	0.750	3.875	3.889	42.857	72.093	68.627
2880	140	410	470	0.750	4.125	4.222	42.857	76.744	74.510
2940	140	420	480	0.750	4.250	4.333	42.857	79.070	76.471
3000	140	430	480	0.750	4.375	4.333	42.857	81.395	76.471
3060	140	430	490	0.750	4.375	4.444	42.857	81.395	78.431
3120	140	430	500	0.750	4.375	4.556	42.857	81.395	80.392
3180	140	430	510	0.750	4.375	4.667	42.857	81.395	82.353
3240	140	430	510	0.750	4.375	4.667	42.857	81.395	82.353



## Curvas de liberación a los diferentes pH's de trabajo

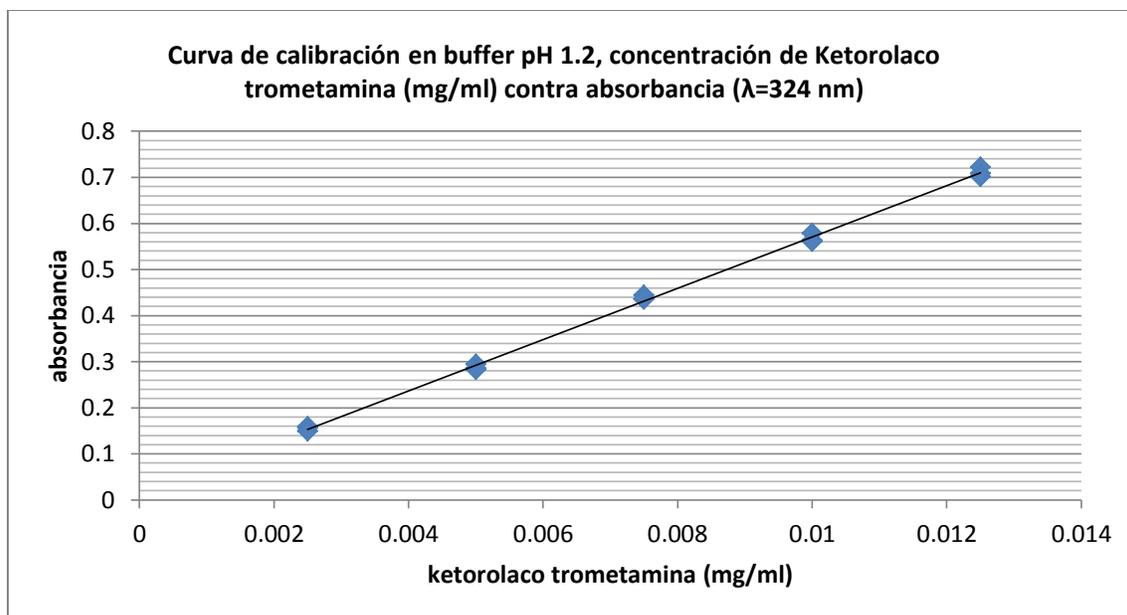
### Curvas de calibración

Las siguientes curvas de calibración se midieron con una longitud de onda máxima de absorción determinada a partir de un barrido espectrómetro (200-400 nm) de ketorolaco trometamina el cual coincide con la reportada en la literatura que es de  $\lambda=324$  (Rokhade A., *et al.*, 2006).

### Curva de calibración en buffer pH 1.2, Ketorolaco trometamina contra absorbancia ( $\lambda=324$ nm)

Tabla 3. Resultados obtenidos para la curva de calibración.

Concentración mg/ml	Absorbancia	Parámetros de aceptación
0.0025	0.143	m= 56.78
0.0025	0.141	b=0.031
0.0025	0.139	$r^2 = 0.9985$
0.005	0.285	S= 1.07
0.005	0.294	CV=1.87
0.005	0.283	
0.0075	0.435	<b>Prueba de hipótesis</b>
0.0075	0.444	H0: $\mu=0$
0.0075	0.436	H1: $\mu\neq 0$
0.01	0.563	$\alpha=0.5$
0.01	0.579	g.l=13
0.01	0.561	
0.0125	0.722	t calculada= 0.0128
0.0125	0.709	t critica= -1.771; 1.771
0.0125	0.701	

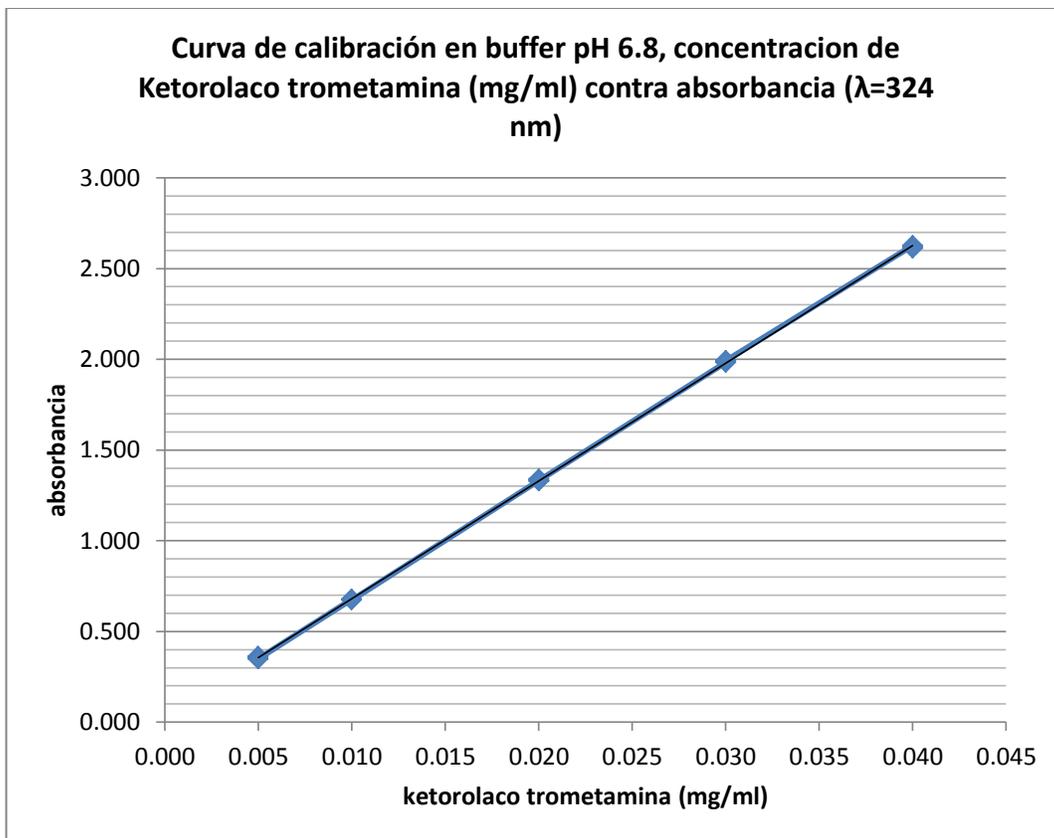


**Gráfico 1. Curva de calibración en buffer pH 6.8, Ketorolaco trometamina contra absorbancia ( $\lambda=324$  nm)**

Las pruebas de hipótesis son aceptadas para la curva de calibración conforme a los resultados obtenidos de t de Student crítica con puntos críticos para un contraste bilateral con una  $\alpha= 0.5$  y 13 grados de libertad son  $-1.771$  y  $1.771$ , como el valor obtenido de  $t=0.0128$  está adentro de los intervalos de  $-1.771$  a  $1.771$ , la  $H_1$  es aceptada además de obtener una  $r^2 = 0.9985$ , que se observa la linealidad en el Gráfico 1.

**Tabla 4. Resultados obtenidos para la curva de calibración.**

Concentración (mg/ml)	Absorbancia	Parámetros de aceptación
0.005	0.357	m= 64.862
0.005	0.362	b= 0.0318
0.005	0.349	$r^2= 0.9999$
0.010	0.676	S= 2.14
0.010	0.676	CV= 3.17
0.010	0.673	
0.020	1.330	Prueba de hipótesis
0.020	1.340	$H_0: \mu=0$
0.020	1.330	$H_1: \mu \neq 0$
0.030	1.983	$\alpha=0.5$
0.030	1.983	g.l=13
0.030	1.992	
0.040	2.626	$t_{calculada}= 0.047$
0.040	2.620	$t_{critica}= -1.771; 1.771$
0.040	2.612	



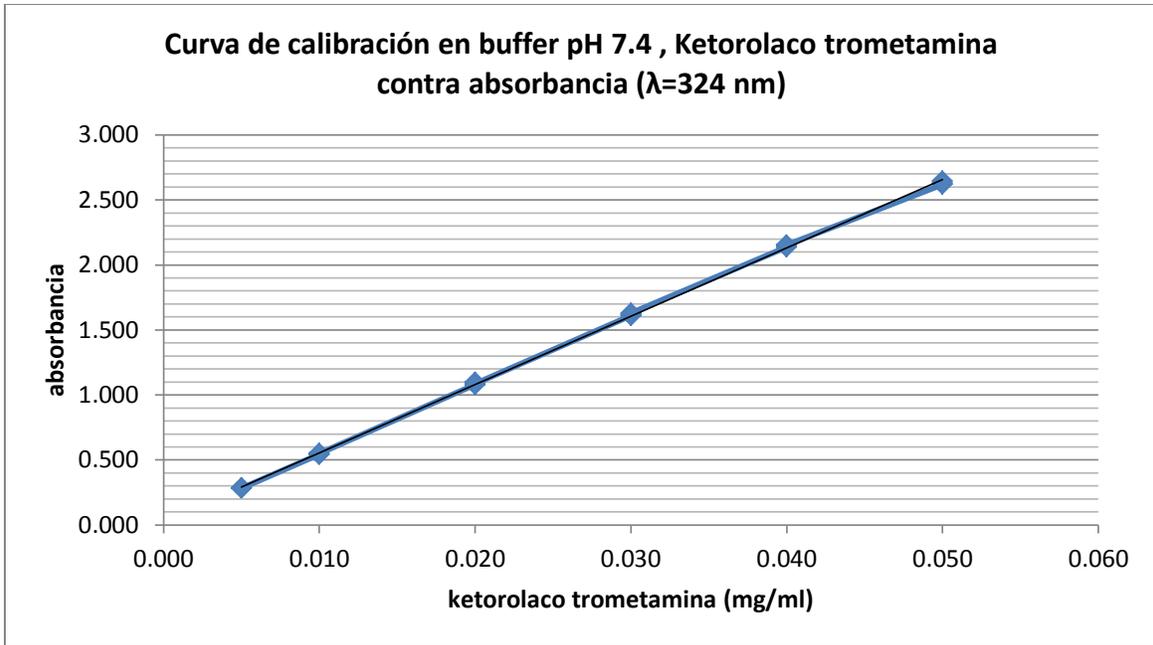
**Gráfico 2. Curva de calibración a pH 6.8**

Las pruebas de hipótesis son aceptadas para la curva de calibración valoración conforme a los resultados obtenidos de t de Student crítica con puntos críticos para un contraste bilateral con una  $\alpha= 0.5$  y 13 grados de libertad son  $-1.771$  y  $1.771$ , como el valor obtenido de  $t=0.047$  está adentro de los intervalos de  $-1.771$  a  $1.771$ , la  $H_1$  es acepta además de obtener una  $r^2 = 0.9999$ , que se observa la linealidad en el Gráfico 2.

**Curva de calibración en buffer pH 7.4, Ketorolaco trometamina contra absorbancia  
( $\lambda=324$  nm)**

**Tabla 5. Resultados obtenidos para la curva de calibración.**

Concentración (mg/ml)	Absorbancia	Parámetros de aceptación
0.005	0.285	m= 52.529
0.005	0.283	b= 0.0295
0.005	0.283	r <sup>2</sup> = 0.9996
0.010	0.543	S= 1.30
0.010	0.545	CV= 2.40
0.010	0.550	
0.020	1.080	Prueba de hipótesis
0.020	1.098	H <sub>0</sub> : $\mu=0$
0.020	1.087	H <sub>1</sub> : $\mu\neq 0$
0.030	1.611	$\alpha=0.5$
0.030	1.620	g.l= 16
0.030	1.630	
0.040	2.138	
0.040	2.151	t calculada= 0.064
0.040	2.154	t crítica= -1.174 y 1.174
0.050	2.620	
0.050	2.646	
0.050	2.629	



**Gráfico 3. Curva de calibración a pH 7.4**

Las pruebas de hipótesis son aceptadas para la curva de calibración conforme a los resultados obtenidos de t de Student crítica con puntos críticos para un contraste bilateral con una  $\alpha = 0.5$  y 16 grados de libertad son  $-1.746$  y  $1.746$ , como el valor obtenido de  $t = 0.064$  está adentro de los intervalos de  $-1.174$  a  $1.174$ , la  $H_1$  es aceptada además de obtener una  $r^2 = 0.9996$ , que se observa la linealidad en el Gráfico 3.

**Resultados de los perfiles de liberación de KT a los diferentes pH's y a carga de incorporación de KT en los PMAA.**

**Tabla 6. Resultados obtenidos de perfiles de liberación de KT a pH = 6.8 de PMAA con 10 %M BIS**

Perfil de liberación de PMAA con 10 %M BIS a pH = 6.8														
Tiempo (min)	t <sup>1/2</sup>	ln Tiempo	Absorbancia			Cantidad corregida Mt (mg)			Mt/Ma <sup>2</sup> 100			ln Mt/Ma		
			A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
15	3.8730	2.7081	0.076	0.223	0.217	0.0204	0.0884	0.0856	4.7194	15.0035	8.9542	-3.0534	-1.8968	-2.4130
30	5.4772	3.4012	0.148	0.324	0.369	0.0626	0.1440	0.1648	14.4542	24.4304	17.2288	-1.9341	-1.4093	-1.7585
45	6.7082	3.8067	0.180	0.356	0.359	0.0820	0.1634	0.1648	18.9521	27.7345	17.2336	-1.6632	-1.2824	-1.7583
60	7.7460	4.0943	0.212	0.406	0.424	0.0983	0.1881	0.1964	22.7129	31.9097	20.5315	-1.4822	-1.1422	-1.5832
90	9.4868	4.4998	0.329	0.504	0.643	0.1548	0.2357	0.3000	35.7472	39.9933	31.3633	-1.0286	-0.9164	-1.1595
120	10.9545	4.7875	0.401	0.735	0.741	0.1926	0.3471	0.3498	44.4866	58.8915	36.5761	-0.8099	-0.5294	-1.0057
150	12.2474	5.0106	0.451	0.838	0.857	0.2264	0.4054	0.4142	52.2965	68.7880	43.3024	-0.6482	-0.3741	-0.8369
180	13.4164	5.1930	0.471	0.905	1.037	0.2404	0.4411	0.5022	55.5337	74.8546	52.5046	-0.5881	-0.2896	-0.6442
210	14.4914	5.3471	0.552	0.981	1.122	0.2810	0.4794	0.5446	64.9035	81.3450	56.9389	-0.4322	-0.2064	-0.5631
240	15.4919	5.4806	0.570	1.018	1.176	0.2928	0.5000	0.5731	67.6385	84.8453	59.9176	-0.3909	-0.1643	-0.5121
300	17.3205	5.7038	0.634	1.176	1.425	0.3241	0.5748	0.6900	74.8715	97.5357	72.1372	-0.2893	-0.0249	-0.3266
360	18.9737	5.8861	0.710	1.182	1.584	0.3666	0.5849	0.7708	84.6793	99.2466	80.5898	-0.1662	-0.0075	-0.2157
420	20.4939	6.0403	0.722	1.191	1.717	0.3724	0.5893	0.8326	86.0255	100.0000	87.0502	-0.1505	0	-0.1386
480	21.9089	6.1738	0.756	0.197	1.759	0.3886	0.1300	0.8525	89.7542	22.0603	89.1247	-0.1080	-1.5113	-0.1151
540	23.2379	6.2916	0.778	0.311	1.762	0.4215	0.2055	0.8766	97.3670	34.8728	91.6516	-0.0266	-1.0534	-0.0871
600	24.4949	6.3969	0.782	0.47	1.744	0.3599	0.2156	0.8048	83.1302	36.5793	84.1440	-0.1847	-1.0056	-0.1726
1402	37.4433	7.2457	0.924	0.812	2.056	0.4329	0.3811	0.9565	100.0000	64.6678	100.0000	0	-0.4359	0
1500	38.7298	7.3132	0.860	0.777	1.930	0.4191	0.3807	0.9140	96.8162	64.6050	95.5609	-0.0323	-0.4368	-0.0454
1560	39.4968	7.3524	0.779	0.705	1.753	0.3800	0.3458	0.8305	87.7883	58.6796	86.8326	-0.1302	-0.5330	-0.1411
1800	42.4264	7.4955	0.725	0.666	1.624	0.3517	0.3245	0.7675	81.2498	55.0538	80.2465	-0.2076	-0.5968	-0.2200

A =75 mg/20 ml

B = 100 mg/20 ml

C = 125 mg/20 ml



**Tabla 7. Resultados obtenidos de perfiles de liberación de KT a pH = 7.4 de PMAA con 10 %M BIS**

Perfil de liberación de PMAA con 10 %M BIS a pH = 7.4														
Tiempo (min)	t ½	ln Tiempo	Absorbancia			Cantidad corregida Mt (mg)			Mt/Mα*100			ln Mt/Mα		
			A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
15	3.8730	2.7081	0.072	0.175	0.179	0.0242	0.0831	0.0854	5.2859	9.1405	7.1662	-2.9401	-2.3925	-2.6358
30	5.4772	3.4012	0.133	0.228	0.256	0.0615	0.1217	0.1379	13.4101	13.3852	11.5750	-2.0092	-2.0110	-2.1563
45	6.7082	3.8067	0.176	0.342	0.402	0.0896	0.1898	0.2257	19.5240	20.8822	18.9450	-1.6335	-1.5663	-1.6636
60	7.7460	4.0943	0.237	0.407	0.527	0.1269	0.2335	0.3054	27.6550	25.6834	25.6388	-1.2854	-1.3593	-1.3611
90	9.4868	4.4998	0.302	0.565	0.764	0.1675	0.3274	0.4480	36.5082	36.0209	37.6024	-1.0076	-1.0211	-0.9781
120	10.9545	4.7875	0.343	0.715	1.011	0.1946	0.4221	0.6026	42.4228	46.4402	50.5825	-0.8575	-0.7670	-0.6816
150	12.2474	5.0106	0.418	0.769	1.099	0.2398	0.4615	0.6670	52.2722	50.7763	55.9865	-0.6487	-0.6777	-0.5801
180	13.4164	5.1930	0.449	0.815	1.126	0.2618	0.4909	0.6874	57.0662	54.0064	57.7031	-0.5610	-0.6161	-0.5499
210	14.4914	5.3471	0.489	0.927	1.287	0.2864	0.5575	0.7809	62.4329	61.3338	65.5526	-0.4711	-0.4888	-0.4223
240	15.4919	5.4806	0.556	0.993	1.373	0.3270	0.7117	0.8392	71.2737	78.2943	70.4483	-0.3386	-0.2447	-0.3503
300	17.3205	5.7038	0.643	1.078	1.581	0.3805	0.7737	0.9630	82.9410	85.1190	80.8343	-0.1870	-0.1611	-0.2128
360	18.9737	5.8861	0.666	1.201	1.761	0.3986	0.8629	1.0777	86.8882	94.9286	90.4627	-0.1405	-0.0520	-0.1002

A =75 mg/20 ml      B = 100 mg/20 ml      C = 125 mg/20 ml



**Continuación**

Perfil de liberación de PMAA con 10 %M BIS a pH = 7.4														
Tiempo (min)	t ½	ln Tiempo	Absorbancia			Cantidad corregida Mt (mg)			Mt/Mα*100			ln Mt/Mα		
			A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
420	20.4939	6.0403	0.698	1.258	1.856	0.4182	0.9090	1.1422	91.1592	100.0000	95.8811	-0.0926	0.0000	-0.0421
480	21.9089	6.1738	0.729	1.240	1.911	0.4377	0.8999	1.1791	95.4177	99.0008	98.9739	-0.0469	-0.0100	-0.0103
540	23.2379	6.2916	0.762	1.137	1.92	0.4584	0.8283	1.1874	99.9128	91.1204	99.6691	-0.0009	-0.0930	-0.0033
600	24.4949	6.3969	0.753	1.105	1.926	0.4551	0.8005	1.1913	99.2031	88.0600	100.0000	-0.0080	-0.1272	0.0000
660	25.6905	6.4922	0.712	1.073	1.853	0.4312	0.7767	1.1499	93.9858	85.4457	96.5284	-0.0620	-0.1573	-0.0353
720	26.8328	6.5793	0.676	1.051	1.774	0.4083	0.7598	1.1006	88.9926	83.5856	92.3903	-0.1166	-0.1793	-0.0791
1440	37.9473	7.2724	0.768	0.913	1.901	0.4588	0.6639	1.1687	100.000	73.0407	98.1012	0.0000	-0.3142	-0.0192
1500	38.7298	7.3132	0.703	0.822	1.714	0.4269	0.5937	1.0691	93.0519	65.3111	89.7434	-0.0720	-0.4260	-0.1082
1560	39.4968	7.3524	0.636	0.738	1.518	0.3849	0.5309	0.9465	83.8998	58.4047	79.4485	-0.1755	-0.5378	-0.2301
1620	40.2492	7.3902	0.566	0.658	1.369	0.3411	0.4713	0.8502	74.3493	51.8440	71.3641	-0.2964	-0.6569	-0.3374
1680	40.9878	7.4265	0.506	0.584	1.225	0.3028	0.4160	0.7594	66.0066	45.7609	63.7448	-0.4154	-0.7817	-0.4503
1740	41.7133	7.4616	0.453	0.521	1.092	0.2691	0.3685	0.6752	58.6600	40.5450	56.6770	-0.5334	-0.9028	-0.5678
3000	54.7723	8.0064	0.407	0.468	0.988	0.2398	0.3286	0.6082	52.2722	36.1523	51.0524	-0.6487	-1.0174	-0.6723

**A =75 mg/20 ml**

**B = 100 mg/20 ml**

**C = 125 mg/20 ml**



**Tabla 8. Resultados obtenidos de perfiles de liberación de KT a pH = 6.8 de PMAA con 5 %M BIS**

<b>Perfil de liberación de PMAA con 5 %M BIS a pH = 6.8</b>														
tiempo (min)	t <sup>1/2</sup>	ln Tiempo	Absorbancia			Cantidad corregida Mt (mg)			Mt/Ma*100			ln Mt/Ma		
			A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
15	3.8730	2.7081	0.103	0.166	0.374	0.0329	0.0621	0.1583	3.6807	5.6385	9.7289	-3.3021	-2.8756	-2.3301
30	5.4772	3.4012	0.144	0.33	0.469	0.0552	0.1441	0.2180	6.1690	13.0943	13.4029	-2.7856	-2.0330	-2.0097
45	6.7082	3.8067	0.218	0.402	0.604	0.0913	0.1850	0.2849	10.2079	16.8092	17.5114	-2.2820	-1.7832	-1.7423
60	7.7460	4.0943	0.326	0.515	0.676	0.1447	0.2406	0.3244	16.1758	21.8605	19.9424	-1.8217	-1.5205	-1.6123
90	9.4868	4.4998	0.418	0.777	0.884	0.1922	0.3670	0.4239	21.4921	33.3457	26.0612	-1.5375	-1.0982	-1.3447
120	10.9545	4.7875	0.44	0.874	1.135	0.2066	0.4240	0.5497	23.1056	38.5230	33.7892	-1.4651	-0.9539	-1.0850
150	12.2474	5.0106	0.513	1.084	1.256	0.2414	0.5256	0.6172	26.9945	47.7557	37.9432	-1.3095	-0.7391	-0.9691
180	13.4164	5.1930	0.546	1.208	1.357	0.2601	0.5927	0.6695	29.0786	53.8492	41.1589	-1.2352	-0.6190	-0.8877
210	14.4914	5.3471	0.738	1.242	1.448	0.3504	0.6141	0.7163	39.1785	55.7991	44.0335	-0.9370	-0.5834	-0.8202
240	15.4919	5.4806	0.707	1.343	1.646	0.3449	0.6624	0.8121	38.5682	60.1864	49.9219	-0.9527	-0.5077	-0.6947
300	17.3205	5.7038	0.806	1.559	2.026	0.3893	0.7670	0.9970	43.5277	69.6881	61.2893	-0.8318	-0.3611	-0.4896
360	18.9737	5.8861	0.98	1.713	2.244	0.4744	0.8482	1.1154	53.0380	77.0675	68.5681	-0.6342	-0.2605	-0.3773
420	20.4939	6.0403	1.046	1.766	2.418	0.5129	0.8798	1.2060	57.3510	79.9419	74.1352	-0.5560	-0.2239	-0.2993
480	21.9089	6.1738	1.099	1.8	2.517	0.5405	0.8980	1.2598	60.4332	81.5935	77.4448	-0.5036	-0.2034	-0.2556
540	23.2379	6.2916	1.172	1.788	2.549	0.5767	0.8940	1.2792	64.4824	81.2321	78.6361	-0.4388	-0.2079	-0.2403
600	24.4949	6.3969	1.169	1.756	2.568	0.5787	0.8787	1.2895	64.7048	79.8369	79.2673	-0.4353	-0.2252	-0.2323
1396	37.3631	7.2414	1.797	2.239	0.195	0.8690	1.1006	1.6267	97.1660	100.0000	100.0000	-0.0287	0.0000	0.0000
1500	38.7298	7.3132	1.789	2.114	0.353	0.8944	1.0651	1.4930	100.0000	96.7768	91.7822	0.0000	-0.0328	-0.0858
1740	41.7133	7.4616	1.755	2.046	0.34	0.8783	1.0279	1.4402	98.2003	93.3938	88.5351	-0.0182	-0.0683	-0.1218

**A = 75 mg/20 ml**

**B = 100 mg/20 ml**

**C = 125 mg/20 ml**



**Tabla 9. Resultados obtenidos de perfiles de liberación de KT a pH = 7.4 de PMAA con 5 %M BIS**

<b>Perfil de liberación de PMAA con 5 %M BIS a pH = 7.4</b>														
tiempo (min)	t <sup>1/2</sup>	ln Tiempo	Absorbancia			Cantidad corregida Mt (mg)			Mt/Ma*100			ln Mt/Ma		
			A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
15	3.8730	2.7081	0.142	0.278	0.373	0.0642	0.1419	0.2616	6.2710	8.2911	11.9767	-2.7692	-2.4900	-2.1222
30	5.4772	3.4012	0.286	0.435	0.460	0.1607	0.2458	0.3475	15.6869	14.3595	15.9088	-1.8523	-1.9408	-1.8383
45	6.7082	3.8067	0.375	0.510	0.578	0.2205	0.2976	0.4423	21.5256	17.3863	20.2512	-1.5359	-1.7495	-1.5970
60	7.7460	4.0943	0.423	0.575	0.681	0.2522	0.3390	0.5275	24.6206	19.8057	24.1516	-1.4016	-1.6192	-1.4208
90	9.4868	4.4998	0.573	0.748	0.991	0.3416	0.4416	0.7695	33.3481	25.7958	35.2312	-1.0982	-1.3550	-1.0432
120	10.9545	4.7875	0.602	1.043	1.236	0.3680	0.6200	0.9738	35.9300	36.2176	44.5855	-1.0236	-1.0156	-0.8078
150	12.2474	5.0106	0.754	1.123	1.380	0.4717	0.6825	1.0975	46.0516	39.8718	50.2478	-0.7754	-0.9195	-0.6882
180	13.4164	5.1930	0.837	1.187	1.488	0.5237	0.7236	1.1880	51.1264	42.2745	54.3905	-0.6709	-0.8610	-0.6090
210	14.4914	5.3471	0.861	1.259	1.574	0.5411	0.7684	1.2596	52.8217	44.8908	57.6719	-0.6382	-0.8009	-0.5504
240	15.4919	5.4806	0.896	1.309	1.654	0.5652	0.8011	1.3255	55.1750	46.7996	60.6866	-0.5947	-0.7593	-0.4994
300	17.3205	5.7038	1.059	1.508	1.817	0.6611	0.9176	1.4542	64.5438	53.6074	66.5799	-0.4378	-0.6235	-0.4068
360	18.9737	5.8861	1.125	1.642	1.965	0.7102	1.0055	1.5762	69.3341	58.7432	72.1672	-0.3662	-0.5320	-0.3262
420	20.4939	6.0403	1.246	1.731	2.059	0.7870	1.0640	1.6563	76.8291	62.1604	75.8322	-0.2636	-0.4755	-0.2766
480	21.9089	6.1738	1.250	1.814	2.103	0.7943	1.1165	1.6951	77.5485	65.2272	77.6124	-0.2543	-0.4273	-0.2534
540	23.2379	6.2916	1.273	1.894	2.163	0.8122	1.1670	1.7434	79.2940	68.1739	79.8198	-0.2320	-0.3831	-0.2254
600	24.4949	6.3969	1.272	1.917	2.219	0.8162	1.1847	1.7894	79.6843	69.2084	81.9295	-0.2271	-0.3680	-0.1993
1396	37.3631	7.2414	1.634	2.791	2.733	1.0243	1.6852	2.1841	100.0000	98.4516	100.0000	0.0000	-0.0156	0.0000
1500	38.7298	7.3132	1.543	2.750	2.650	1.0223	1.7117	2.1503	99.7992	100.0000	98.4500	-0.0020	0.0000	-0.0156
1740	41.7133	7.4616	1.442	2.718	2.549	0.9622	1.6911	2.0686	93.9382	98.7953	94.7108	-0.0625	-0.0121	-0.0543

**A = 75 mg/20 ml      B = 100 mg/20 ml      C = 125 mg/20 ml**

