



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**EVALUACIÓN DE MATRICES POLIMÉRICAS PH
SENSIBLES PARA LA LIBERACIÓN VAGINAL DE
NITRATO DE MICONAZOL Y METRONIDAZOL.**

TÉSIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA:

ROSALBA DOMÍNGUEZ HUERTA

ASESORA: DRA. ELIZABETH PIÑÓN SEGUNDO

COASESOR: DR. JOSÉ MANUEL CORNEJO BRAVO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



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

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
 ASUNTO: VOTO APROBATORIO

DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
 DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
 PRESENTE



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

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:
Evaluación de matrices poliméricas pH sensibles para la liberación vaginal de nitrato de miconazol y metronidazol

Que presenta la pasante: Rosalba Domínguez Huerta
 Con número de cuenta: 301824088 para obtener el Título de: Química Farmacéutica Bióloga

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

ATENTAMENTE
 "POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"
 Cuautitlán Izcallí, Méx. a 08 de agosto de 2011.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

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

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 129).
 HHA/pm

DEDICO ESTE TRABAJO A ESOS DOS HERMOSOS SERES QUE HAN
ALEGRADO MI VIDA Y HAN HECHO DE MI MUNDO UN LUGAR
MEJOR CON SUS SONRISAS Y SUS MARAVILLOSOS OJOS, LLENOS
DE VIDA Y DE ILUSIONES.

NUNCA OLVIDEN QUE SU MADRE LOS AMA

AGRADEZCO DE MANERA INFINITA . . .

A DIOS por siempre estar a mi lado aun cuando siento que no.

A MIS PADRES por darme la vida y guiarla. Se que en ocasiones no estuvieron de acuerdo con mis decisiones pero nunca se negaron a ayudarme y apoyarme, nunca tendré palabras para agradecer todo lo que han hecho por mi. **PAPÁ** si no fuera por todos esos esfuerzos y sacrificios que hiciste este momento tan importante de mi vida nunca hubiera llegado, eres un excelente padre y amigo. **MAMÁ** no pudo escoger Dios una mejor mujer para ser mi madre, eres el ser mas maravilloso que conozco, gracias por tu paciencia, amor, ternura, dedicación; no sólo conmigo sino también con mis pequeños.

A RODOLFO por amarme, apoyarme, ayudarme y alentarme a terminar la obra de mi vida. Porque cuando tenía ganas de dejar todo, tú siempre encontraste las palabras indicadas para que pudiera continuar. Gracias por darme la oportunidad de culminar uno de mis más grandes sueños y por esos hermosos regalos que me diste, los cuales han alegrado nuestras vidas. Nunca dejes que alguien te digas que no mereces lo que quieres, ánimo y ya solo faltas tu, no pienses que no puedes, piensa que sin importar ¿Cómo? podrás lograras tus sueños.

A mis amores **AMANDA** y **ALONSO**, porque se que les robe tiempo de juegos y risas por terminar mi carrera, pero con esto culmina una etapa de nuestras vidas y comienza otra. Esto lo hago por ustedes, para poder ofrecerles siempre lo mejor. **GRACIAS POR HACERME CONOCER LA CLASE DE AMOR POR EL QUE UNO DARIA LA VIDA.**

A mis hermanas **MARU** y **GABY** con las que he compartido varios de los momentos más hermosos de mi vida, por sus palabras de aliento, por escucharme y aconsejarme. Gracias por dejarme saber que siempre podre contar con ustedes. También a mí amada sobrina **ABIGAIL**, porque con esos hermosos ojos de quien acaba de hacer una travesura, siempre enterneces mi corazón.

A la Familia **DOMÍNGUEZ QUIJANO** que de diferentes maneras hicieron posible este trabajo y siempre me alentaron a no dejarlo y llevarlo al final. Gracias tía Marce por tus consejos, tía Conchita y tía Martina por sus porras. Gracias a la Fam. Vilchis Domínguez, tía Lulu y tío Alfonso por esos consejos, artículos y explicaciones.

A la familia **HUERTA MURILLO**, por ese ejemplo de superación, en especial a mi tita que aun que no siempre has podido estar a mi lado pero se que todos los días piensas en nosotros.

A **OCTAVIO** por que de no ser por ti nunca me hubiera decidido a hacer este trabajo. **PAOLA**, gracias por estar conmigo y ser mi amiga, se que este trabajo tenia que ser de las dos, pero por diferentes razones lo tuviste que dejar, animo ya te falta poco

A mi asesora la **DRA. ELIZABETH PIÑÓN SEGUNDO**, por su paciencia y correcciones, porque se que la hice trabajar mucho y nunca se quejo, mil gracias.

A todas esas personas que se han cruzado por mi camino y han marcado mi vida en alguna etapa de este inmenso camino. Amigos, profesores, compañeros GRACIAS.

Agradezco a la **UNAM** y a la **FES Cuautitlán** por formarme como profesionista y como persona. El ser puma lo llevo en el corazón. **ORGULLO AZUL Y ORO**



GRACIAS al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT IN224111-3 “Desarrollo y caracterización de sistemas farmacéuticos a partir de hidrogeles inteligentes para administración oral, vaginal u oftálmica)

ÍNDICE

1	ÍNDICES DE TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICAS	III
1.1	ÍNDICE DE TABLAS	III
1.2	ÍNDICE DE FIGURAS	IV
1.3	ÍNDICE DE GRÁFICAS	V
1.4	LISTA DE ABREVIATURAS	VII
1.5	LISTA DE ECUACIONES	VIII
2	INTRODUCCIÓN	IX
3	MARCO TEÓRICO	1
3.1	HIDROGELES	1
3.1.1	DEFINICIÓN	1
3.1.2	CARACTERÍSTICAS Y PROPIEDADES DE LOS HIDROGELES	1
3.1.3	CLASIFICACIÓN DE LOS HIDROGELES	1
3.1.4	EQUILIBRIO Y DINÁMICA DE HINCHAMIENTO	2
3.1.4.1	FACTORES QUE AFECTAN EL HINCHAMIENTO	3
3.1.5	HIDROGELES SENSIBLES AL MEDIO	4
3.1.6	HIDROGELES SENSIBLES AL pH	5
3.1.6.1	APLICACIONES DE LOS HIDROGELES SENSIBLES AL pH	7
3.1.7	HIDROGELES USADOS PARA LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE MEDICAMENTOS	8
3.1.8	MECANISMOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA	9
3.2	LA VAGINA	10
3.2.1	ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA VAGINA	10
3.2.1.1	pH VAGINAL	11
3.2.1.2	MICROFLORA	12
3.2.2	INFECCIONES VAGINALES	12
3.2.3	ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS EN LA VAGINA	13
3.2.3.1	CONSIDERACIONES BIOFARMACÉUTICAS	13
3.2.3.2	VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA LIBERACIÓN VAGINAL DE MEDICAMENTOS	14
3.3	NITRATO DE MICONAZOL	15
3.4	METRONIDAZOL	16
3.5	MODELOS MATEMÁTICOS APLICABLES AL HINCHAMIENTO DE HIDROGELES Y A LA LIBERACIÓN DE FÁRMACOS CONTENIDOS EN ELLOS	17
3.5.1	MODELO DE SCHOTT	17
3.5.2	MODELO DE PEPPAS	18
3.5.3	MODELO DE HIGUCHI	19
4	OBJETIVOS	21
4.1	OBJETIVO GENERAL	21
4.2	OBJETIVOS PARTICULARES	21
5	DESARROLLO EXPERIMENTAL	22
5.1	MATERIALES	22
5.1.1	MATERIAL	22

5.1.2	REACTIVOS.....	22
5.1.3	EQUIPOS.....	22
5.2	DIAGRAMA DE FLUJO.....	23
5.3	MÉTODOS.....	24
5.3.1	PREPARACIÓN DE SOLUCIONES AMORTIGUADORAS DE FOSFATOS.....	24
5.3.2	SÍNTESIS DE LOS HIDROGELES.....	24
5.3.3	CINÉTICA DE HINCHAMIENTO.....	24
5.3.4	CURVA DE CALIBRACIÓN DE NITRATO DE MICONAZOL.....	24
5.3.5	CARGA DEL NITRATO DE MICONAZOL EN LOS HIDROGELES.....	25
5.3.6	CINÉTICA DE LIBERACIÓN DEL NITRATO DE MICONAZOL.....	25
5.3.7	ESPECTRO DE ABSORCIÓN DEL METRONIDAZOL.....	25
5.3.8	CURVA DE CALIBRACIÓN DE METRONIDAZOL.....	26
5.3.9	CARGA DEL METRONIDAZOL EN LOS HIDROGELES.....	26
5.3.10	CINÉTICA DE LIBERACIÓN DEL METRONIDAZOL.....	27
6	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	28
6.1	CINÉTICA DE HINCHAMIENTO.....	29
6.1.1	GRADO DE HINCHAMIENTO Y CONTENIDO DE AGUA.....	34
6.1.2	MODELO DE SCHOTT PARA EL HINCHAMIENTO DE LOS HIDROGELES.....	42
6.2	PERFILES DE LIBERACIÓN.....	45
6.2.1	PERFIL DE LIBERACIÓN DE NITRATO DE MICONAZOL.....	46
6.2.2	PERFIL DE LIBERACIÓN DE METRONIDAZOL.....	48
6.2.3	MODELO DE PEPPAS PARA LA LIBERACIÓN DE METRONIDAZOL.....	55
6.2.4	MODELO DE HIGUCHI PARA LA LIBERACIÓN DE METRONIDAZOL.....	58
7	CONCLUSIONES.....	63
8	REFERENCIAS.....	64
9	ANEXO.....	69
A.	CURVAS DE CALIBRACIÓN DE NITRATO DE MICONAZOL.....	69
B.	ESPECTROS DE LOS BARRIDOS DE METRONIDAZOL.....	74
C.	CURVAS DE CALIBRACIÓN DE METRONIDAZOL.....	75
D.	CINÉTICAS DE HINCHAMIENTO.....	80
E.	PERFILES DE LIBERACIÓN.....	83

1 ÍNDICES DE TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICAS

1.1 ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Hidrogeles sensibles al medio utilizados en la liberación controlada de medicamentos	5
Tabla 2.	Grupos sensibles a los cambios de pH que se utilizan en la obtención de hidrogeles	6
Tabla 3.	Ejemplos de las sustancias y principios activos que se han incorporado en matrices poliméricas sintetizadas con DMAEMA o co polímeros-DMAEMA	8
Tabla 4.	Principios activos e indicaciones de los preparados vaginales	14
Tabla 5.	Sistemas empleados en la curva de calibración de nitrato de miconazol	25
Tabla 6.	Sistemas empleados en la curva de calibración de metronidazol	26
Tabla 7.	Porcentajes de hinchamiento máximo obtenidos en la cinética de hinchamiento a los diferentes pH's y las dos concentraciones de divinilbenceno.	37
Tabla 8.	Resultados del análisis de varianza de los porcentajes de hinchamiento máximo de cada una de las cinéticas realizadas a los diferentes pH's y los dos grados de agente entrecruzante	37
Tabla 9.	Valores de la constante k de Schott y los valores del coeficiente de correlación para el hinchamiento en los dos grados de entrecruzamiento	44
Tabla 10.	Valores del porcentaje liberado de metronidazol a los 60 min a todas las condiciones de trabajo	53
Tabla 11.	Resultados del análisis de varianza de los porcentajes de liberación de metronidazol a los diferentes pH's y grados de entrecruzante	53
Tabla 12.	Mecanismo y tipo de liberación de acuerdo al exponente difusional n del modelo de Peppas.	56
Tabla 13.	Valores del coeficiente de difusión n de la Ley de Fick, obtenida de la ecuación de Peppas y los valores del coeficiente de correlación para el metronidazol en los dos grados de entrecruzamiento	57
Tabla 14.	Valores de la constante k_H de Higuchi y los valores del coeficiente de correlación para el metronidazol en los dos grados de entrecruzamiento	60
Tabla 15.	Valores de la constante de Higuchi k_H a las diferentes condiciones de trabajo	61
Tabla 16.	Resultados del análisis de varianza realizado a los valores de la constante de Higuchi a las diferentes condiciones de trabajo.	61

1.2 ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Estructura del N, N-dimetil aminoetil metacrilato (DMAEMA)	7
Figura 2.	Mecanismo de liberación de soluto a través del hidrogel de su estado colapsado al estado hinchado	10
Figura 3.	Mecanismo de Liberación de principios activos a través de hidrogeles desde un estado hinchado a uno colapsado	10
Figura 4.	Vista frontal del aparato reproductor femenino	11
Figura 5.	Estructura del Nitrato de miconazol	15
Figura 6.	Estructura del Metronidazol	16
Figura 7.	Figura 7.Fotografía de los hidrogeles secos sintetizados con DMAEMA y divinilbenceno como agente entrecruzante. (a) 0.5 % y (b) 0.1%.	92
Figura 8.	Comparación física del hidrogel de DMAEMA con 0.1% de agente entrecruzante hinchado a pH 4.5	92
Figura 9.	Comparación física del hidrogel de DMAEMA con 0.1% de agente entrecruzante hinchado a pH 5.0	93
Figura 10	Comparación física del hidrogel de DMAEMA con 0.1% de agente entrecruzante hinchado a pH 5.5	93
Figura 11	Comparación física del hidrogel de DMAEMA con 0.5% de agente entrecruzante hinchado a pH 4.5	94
Figura 12	Comparación física del hidrogel de DMAEMA con 0.5% de agente entrecruzante hinchado a pH 5.0	94
Figura 13	Comparación física del hidrogel de DMAEMA con 0.5% de agente entrecruzante hinchado a pH 5.5	95
Figura 14	Figura 14. Comparación del tamaño de hinchamiento de los hidrogeles de DMAEMA al 0.1% (a la derecha) y al 0.5 % (a la izquierda) después de finalizar la cinética de hinchamiento.	95

1.3 ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1	Incremento del peso en mg de los hidrogeles DMAEMA con 0.1% de entrecruzante a diferentes pH's en función del tiempo	30
Gráfica 1a	Ampliación del Gráfico 1. Comparación de peso ganado desde el tiempo cero hasta los primeros 240 min a los diferentes pH's de trabajo y a las dos concentraciones de entrecruzante de los hidrogeles	31
Gráfica 2	Incremento del peso en mg de los hidrogeles DMAEMA con 0.5% de entrecruzante a diferentes pH's en función del tiempo	32
Gráfica 3	Comparación de peso ganado en función del tiempo a los diferentes pH's de trabajo y a las dos concentraciones de entrecruzante de los hidrogeles	33
Gráfica 3a.	Ampliación del Gráfico 3. Comparación de peso ganado desde el tiempo cero hasta los primeros 240 min a los diferentes pH's de trabajo y a las dos concentraciones de entrecruzante de los hidrogeles	33
Gráfica 4	Grado de hinchamiento W (%) en función del tiempo para los hidrogeles DMAEMA a diferentes pH's	35
Gráfica 4a	Ampliación de la Gráfica 4. Grado de hinchamiento W (%) en función del tiempo para los hidrogeles DMAEMA a diferentes pH's del minuto 0 al 240.	36
Gráfica 5	Contenido de agua H (%) en función del tiempo para los hidrogeles DMAEMA con 0.1% de agente entrecruzante a diferentes pH's	39
Gráfica 6	Contenido de agua H (%) en función del tiempo para los hidrogeles DMAEMA con 0.5% de agente entrecruzante a diferentes pH's	40
Gráfica 7	Variación de t/Wt contra el tiempo según el modelo teórico de la difusión de Schott para las muestras estudiadas al 0.1 % a diferentes pH's	43
Gráfica 8	Variación de t/Wt contra el tiempo según el modelo teórico de la difusión de Schott para las muestras estudiadas al 0.5 % a diferentes pH's	44
Gráfica 9	Cinética de liberación de nitrato de miconazol en DMAEMA a los diferentes grados de entrecruzamiento	47
Gráfica 10	Cinética de liberación de Metronidazol en DMAEMA con 0.1% de agente entrecruzante	49
Gráfica 11	Perfil de liberación de Metronidazol en DMAEMA con 0.1% de agente entrecruzante en soluciones amortiguadoras a diferentes pH's, considerando como 100% la cantidad máxima liberada al equilibrio	50
Gráfica 12	Cinética de liberación de Metronidazol en DMAEMA con 0.5% de agente entrecruzante	51
Gráfica 13	Perfil de liberación de Metronidazol en DMAEMA con 0.5% de agente entrecruzante en soluciones amortiguadoras a diferentes pH's, considerando como 100% la cantidad máxima liberada al equilibrio	52
Gráfica 14	Expresión gráfica de la ecuación de Peppas para la liberación de metronidazol en DMAEMA con 0.1% de agente entrecruzante a los diferentes pH's de trabajo	56

Gráfica 15	Expresión gráfica de la ecuación de Peppas para la liberación de metronidazol en DMAEMA con 0.5% de agente entrecruzante a los diferentes pH's de trabajo	57
Gráfica 16	Expresión gráfica de la ecuación de Higuchi para la liberación de metronidazol en DMAEMA con 0.1% de agente entrecruzante a los diferentes pH's de trabajo	59
Gráfica 17	Expresión gráfica de la ecuación de Higuchi para la liberación de metronidazol en DMAEMA con 0.5% de agente entrecruzante a los diferentes pH's de trabajo	60

1.4 LISTA DE ABREVIATURAS

PNIPAA (m)	Poli(N-isopropilacrilamida)
PDEAA (m)	Poli(N,N-dietil acrilamida)
PEO	Poli(óxido de etileno)
PPO	Poli(óxido de fenilo)
PAA	Poli (ácido acrílico)
PDEAEM	Poli(N,N-dietil aminoetil metacrilato)
DMAEMA	N,N-dimetil aminoetil metacrilato
DADMAC	Cloruro de dialil dimetilamonio
HEMA	2-Hidroxietil metacrilato
P Dex Ma	Poli(dextran metacrilato)
DVB	Divinilbenceno
AIBN	2,2-Azo bis(isobutironitrilo)
PVA	Alcohol polivinílico
IA	Ácido itacónico
NMBA	N, N-metilenbisacrilamida
Pro A	Propargil acrilato
PNIPAA (m)	Poli(N-isopropilacrilamida)

1.5 LISTA DE ECUACIONES

Ecuación 1	Modelo de Schott
Ecuación 2	Modelo de Schott simplificado
Ecuación 3	Modelo de Schott cuando $A \gg Bt$
Ecuación 4	Grado de hinchamiento
Ecuación 5	Contenido de agua
Ecuación 6	Modelo de Peppas
Ecuación 7	Modelo de Peppas general
Ecuación 8	Modelo de Higuchi
Ecuación 9	Segunda ley de Fick
Ecuación 10	Modelo de Peppas en su forma lineal
Ecuación 11	Ecuación básica del modelo de Higuchi
Ecuación 12	Modelo de Higuchi simplificado
Ecuación 13	Estadístico “t”

2 INTRODUCCIÓN

La tecnología de liberación controlada de fármacos es un campo relativamente nuevo. Constantemente se desarrollan y examinan nuevos y más sofisticados sistemas de liberación controlada. La importancia de poder liberar en forma controlada el principio activo es el tener una concentración específica en el lugar adecuado y durante el tiempo necesario para ejercer el efecto terapéutico deseado de los principios activos [Agüero, Zaldivar y Escobar, 2000].

En la actualidad, las técnicas convencionales utilizadas para la administración de fármacos proporcionan, frecuentemente, un control muy pobre de las concentraciones de dichas sustancias en la sangre, ya que dan lugar a variaciones en la concentración una vez aplicada la dosis. Estos inconvenientes han exigido el desarrollo de nuevas técnicas de administración de principios activos encaminadas a conseguir que con una única dosis la concentración de fármaco en el organismo se mantenga constante. En la última década se ha incrementado el interés en varios tipos de geles en áreas como la farmacéutica, la química de los alimentos, medicina y biotecnología [Zumaya *et al.*, 2009].

Los hidrogeles son redes poliméricas tridimensionales capaces de absorber agua o fluidos corporales sin disolverse y liberarlos con el tiempo. Esta característica, junto con su biocompatibilidad con los tejidos humanos, permeabilidad y bajo coeficiente de fricción, los ha hecho aptos para ser usados en aplicaciones médicas. Estas redes tridimensionales están compuestas por una fase sólida, fluido intersticial y especies iónicas; se les ha considerado como biomateriales inteligentes, ya que algunos de ellos responden, variando su volumen, a estímulos del medio ambiente tales como cambios de pH, temperatura, concentración de especies, radiaciones, entre otros. Los hidrogeles se pueden obtener a partir de polímeros naturales (colágeno, quitosán, fibrina y otros) y sintéticos (óxido de polietileno, ácido poliacrílico, polivinil pirrolidona y alcohol polivinílico), por medio de procesos físicos y químicos. El tipo de proceso elegido para la síntesis de estos materiales determina sus propiedades. Las técnicas de procesamiento físicas tienen la ventaja de no requerir agentes entrecruzantes químicos, los cuales son tóxicos y hacen necesario realizar varios lavados al hidrogel hasta asegurar que dicha toxicidad haya desaparecido.

En el proyecto realizado se sintetizaron y evaluaron hidrogeles pH sensibles de N,N-dimetil aminoetil metacrilato usando como agente entrecruzante divinilbenceno. Se evaluó la cinética de hinchamiento de los hidrogeles a diferentes pH's. Todo ello para analizar la factibilidad de ser utilizados como plataformas de liberación controlada de principios activos para el tratamiento de padecimientos vaginales.

3 MARCO TEÓRICO

3.1 HIDROGELES

3.1.1 DEFINICIÓN

Existen varias definiciones acerca de los hidrogeles, pero todas concuerdan en que los hidrogeles son materiales que se originan del entrecruzamiento entre polímeros y/o monómeros que al contacto con el agua se hinchan sin disolverse en ella. Los compuestos poliméricos son los más aptos para la formación de hidrogeles debido a que cuentan con cadenas carbonadas largas y flexibles lo que permite su deformación y la entrada de disolvente en su estructura sólida, [Infante, Cebrián y Vara, 2009; Álvarez, 2001]

3.1.2 CARACTERÍSTICAS Y PROPIEDADES DE LOS HIDROGELES

- Los hidrogeles son capaces de absorber grandes cantidades de agua, más del 20 % de su peso sin disolverse en ella por la red tridimensional de polímeros en su estructura.
- Cuando los hidrogeles se encuentran deshidratados se denominan xerogeles.
- El contenido de agua en el equilibrio de un hidrogel se ve afectado, fundamentalmente, por la naturaleza del monómero o monómeros hidrófilos que lo forman, por el tipo y densidad de entrecruzamiento y por otros factores como son: la temperatura, la fuerza iónica y el pH del medio de hidratación.
- Presentan una consistencia suave y elástica la cual está determinada por el monómero hidrófilo de partida y la baja densidad de entrecruzamiento del polímero.
- Carácter hidrófilo: debido a la presencia en la estructura de grupos solubles en agua (-OH, -COOH, -CONH₂, -CONH, SO₃H).
- Las membranas de hidrogeles presentan una baja tensión superficial con los fluidos acuosos o biológicos y su contenido de agua asociada permite controlar la permeabilidad. Así, se ha observado que el transporte de iones a través de la membrana no solamente depende de su tamaño, sino del contenido de agua que es el factor que condiciona el tamaño del poro.
- Los hidrogeles poseen dos características importantes: por su naturaleza química son permeables a solutos de pequeño tamaño y por tener consistencia suave y gomosa son biocompatibles y provocan menor irritación cuando se encuentran en contacto con tejidos y/o células [Infante *et al.*, 2009; Álvarez, 2001].

3.1.3 CLASIFICACIÓN DE LOS HIDROGELES

Los hidrogeles pueden clasificarse de varias formas dependiendo de qué características y propiedades particulares se tomen como referencia.

En cuanto al contenido de agua podemos clasificar a los hidrogeles en:

- Hinchamiento bajo (20-50%)
- Hinchamiento medio (50-90%)
- Hinchamiento alto (90-99.5%)
- Super absorbentes (>99.5%)

Por la estabilidad se clasifican en:

- Biodegradables: la cadena principal posee heteroátomos y pueden ser degradados por ataque químico o enzimático
- Erosionables: con el tiempo, algunos agentes pueden erosionar el gel
- No degradables: la cadena principal está formada por polimerización de grupos vinílicos, y no se degrada enzimáticamente ni por hidrólisis con ácidos o bases

En base a la aplicación:

- Estructurales (con forma definida y resistencia mecánica)
- Aditivos y super absorbentes (no requieren forma definida)

De acuerdo al entrecruzamiento:

- Termoestables: entrecruzados covalentemente
- Termoplásticos: entrecruzados físicamente [Aldea y Vallejo, 2010].

Otras formas en la que podemos clasificar a los hidrogeles son:

- En base a la naturaleza de los grupos laterales pueden clasificarse en neutros o iónicos (aniónicos, catiónicos, anfólicos).
- De acuerdo a sus características mecánicas y estructurales, se pueden clasificar en redes afines o redes fantasmas.
- Dependiendo del método de preparación: red homopolimérica, copolimérica, multipolimérica, o red polimérica interpenetrada.
- Finalmente, pueden clasificarse en base a la estructura física de la red en hidrogeles amorfos, semicristalinos, estructuras por enlaces de hidrógeno y agregados hidrocoloidales [Infante *et al.*, 2009].

3.1.4 EQUILIBRIO Y DINÁMICA DE HINCHAMIENTO

La propiedad más característica de los hidrogeles y la que los hace adecuados para cualquiera de sus aplicaciones es su capacidad de hinchamiento. Por ello, tanto el estudio del grado de hinchamiento en el equilibrio, así como el de su cinética, son de fundamental importancia [Diez, 2002].

Durante el hinchamiento, las cadenas que conforman la red asumen una configuración elongada y esta dilatación va acompañada de la aparición de una fuerza retráctil, en oposición al proceso de hinchamiento, que actúa como una presión que las cadenas de la malla ejercen sobre el disolvente contenido en ella. A medida que la malla se hincha con el disolvente aumenta dicha presión elástica y el hinchamiento alcanza su valor máximo o de equilibrio cuando se obtiene un balance entre ambas fuerzas [Infante *et al.*, 2009]

3.1.4.1 FACTORES QUE AFECTAN EL HINCHAMIENTO

Existen factores importantes que puede modificar el hinchamiento ya sea para beneficiarlo o perjudicarlo como:

Aquellos hidrogeles que contienen grupos hidrófilos en su estructura se hinchan en mayor grado que aquellos que contienen grupos hidrófobos, los cuales se colapsan en presencia de agua, minimizando su interacción con las moléculas de agua y dando como resultado hidrogeles mucho menos hinchados [Infante *et al.*, 2009].

El comportamiento de un polímero en un medio determinado, refleja el balance de interacciones entre los propios segmentos de sus cadenas y las moléculas que los rodean. En las soluciones acuosas, las interacciones agua-agua son especialmente fuertes, como indica su estructura parcialmente ordenada. Al introducir el gel en un medio acuoso, las interacciones agua-polímero compiten con las de agua-agua. El balance de estas interacciones está condicionado por cambios infinitesimales del entorno, como pH, temperatura, fuerza iónica, radiación, adición de un segundo componente al medio, entre otros. Esta influencia es debida a que las interacciones que se establecen son de tipo no covalente. De forma similar a un fluido de Van Der Waals, los geles poliméricos puedan sufrir una transición volumétrica de fase. En el caso de los geles, la fase gas-líquido corresponde al estado hinchado y colapsado, respectivamente [Diez, 2002].

El agente entrecruzante permite que las cadenas poliméricas que constituyen el hidrogel, queden unidas y formen así una red tridimensional más compacta. Las fuerzas cohesivas que dan lugar al entrecruzamiento no son sólo de carácter covalente; también están presentes fuerzas electrostáticas, interacciones hidrofóbicas, fuerzas dipolo-dipolo y/o puentes de hidrógeno [Álvarez, 2001].

La relación de entrecruzamiento es uno de los factores más importantes que afectan al hinchamiento de los hidrogeles y se define como la relación entre las moles de agente entrecruzante y las unidades repetidas de monómero.

Los entrecruzamientos y los puntos de ramificación son uniones reales de conexión entre dos o más segmentos de la misma cadena o de diferentes cadenas. La red tridimensional del polímero es

estabilizada por el agente entrecruzante el cual puede presentar enlaces covalentes, cargas complejas, enlaces de hidrógeno, de Van Der Waals o interacciones hidrófobas [García *et al.*, 2003]. A mayor entrecruzamiento, mayor cantidad de agente entrecruzante es incorporado en la estructura del hidrogel. Los hidrogeles muy entrecruzados tienen una estructura más compacta y se hinchan mucho menos comparándolos con el mismo hidrogel con un entrecruzamiento menor [Infante *et al.*, 2009].

3.1.5 HIDROGELES SENSIBLES AL MEDIO

Los hidrogeles a veces sufren cambios de volumen en respuesta a cambios en las condiciones externas. La red polimérica puede cambiar su volumen en respuesta a un cambio en el medio como la temperatura, composición del disolvente, campo eléctrico, luz, pH, presión, etc. [Zorraquin, 2004].

En particular la mayoría de los trabajos de investigación han estado centrados en el efecto del pH y la temperatura debido a la importancia de estas variables en sistemas fisiológicos, biológicos y químicos.

Es posible diseñar sistemas de liberación controlada que no liberen agentes activos hasta que haya un ambiente biológico apropiado. Los sistemas de liberación controlados están inicialmente secos y cuando se introducen en el cuerpo humano, absorberán agua u otros fluidos del cuerpo hasta hincharse. El hinchamiento aumenta el volumen acuoso dentro del hidrogel así como su tamaño tridimensional permitiéndole al fármaco difundirse a través de la red.

La mayoría de los materiales usados en sistemas de liberación controlada son basados en hidrogeles poliméricos que se hincharán sin disolverse cuando se pongan en contacto con el agua u otros fluidos biológicos. Estos hidrogeles pueden absorber muchos fluidos y llegar al estado de equilibrio que comprende un 60-90% de fluido y sólo 10-30% del polímero. En la Tabla 1 se muestran algunos polímeros sensibles a diferentes estímulos que se han utilizado, así como sus mecanismos de acción y las aplicaciones que cada uno presenta [Escobar, García, Zaldivar y Katime, 2002].

Tabla 1. Hidrogeles sensibles al medio utilizados en la liberación controlada de medicamentos. Modificada de Gangmu, 2007.

Factor ambiental	Polímeros usados	Mecanismo de acción	Aplicaciones
Temperatura	Copolímeros en bloque de PNIPAAm, PDEAAm, PEO-PPO	Se provoca una competencia entre la interacción hidrofóbica y el enlace de hidrógeno	Liberación del fármaco ajustando el dispositivo por medio un interruptor
pH	Poliectrolitos, PAA, PDEAEM	Desionización de las cadenas de polímeros con el cambio de pH	Liberación de fármaco vía oral
Glucosa	Hidrogeles pH-sensibles ; Polímeros de Concanavalina A-agregada; polímeros que contengan el grupo fenilborato	Hay un cambio de pH por la oxidación de la glucosa; Interacción reversible entre los polímeros que contienen glucosa y la Concavalina A	La autorregulación de la liberación de insulina
Señal eléctrica	Poliectrolitos (pH-sensibles)	Hinchamiento o deshinchamiento reversible en presencia de electricidad	Interruptor en la liberación de fármaco en músculos artificiales
Luz	Copolímero de PNIPAAm cromóforo y sensible a la luz, como trifenilmetano y leuco derivados	El cambio de temperatura a través de las moléculas fotosensibles incorporadas; la disociación en los pares de iones por la irradiación UV	Implantes ópticos y en la liberación de fármacos oftalmológicos
Antígeno	Semi-IPN con anticuerpos o antígenos agregados.	Competencia entre los polímeros que tienen un antígeno y los que no	Controlar la liberación de fármacos en presencia de un antígeno específico

3.1.6 HIDROGELES SENSIBLES AL pH

Si un gel contiene grupos ionizables, es un gel sensible al pH, dado que la ionización está determinada por el pH. La variación del pH en el medio de hinchamiento induce cambios en el grado de ionización de los electrolitos y, por tanto, un cambio en el grado de hinchamiento del hidrogel. En la tabla 2 se observan algunos de los grupos ionizables que contienen los hidrogeles que los hacen sensibles al pH [Infante *et al.*, 2009].

Tabla 2. Grupos sensibles a los cambios de pH que se utilizan en la obtención de hidrogeles. Tomada de Infante *et al.*, 2009.

Grupos aniónicos	-COO ⁻	-OPO ₃ ⁻	-OSO ₃ ⁻	-SO ₃ ⁻	-OCS ₂ ⁻
	-PO ₃ ²⁻	PO ₂ ²⁻	-SiO ₂ ²⁻	-OPO ₃ ²⁻	
Grupos catiónicos	-N ⁺	-NH ⁺	-NH ₂ ⁺	-NH ₃ ⁺	-NRNH ₂ ⁺
	-NR ₃ ⁺	-S ⁺	-P ⁺	-NR ₂ H ⁺	

Todos los polímeros pH-sensibles contienen en su estructura un grupo ácido (como el ácido carboxílico o sulfónico) o básico (por lo general son sales de amonio) que pueden aceptar o liberar protones en respuesta a los cambios de pH. Los polímeros con un gran número de grupos ionizables se conocen como polielectrolitos.

Los hidrogeles hechos con polielectrolitos presentan grandes diferencias en el hinchamiento dependiendo del pH del medio en el que se encuentren. Los grupos ácido o base de los polielectrolitos pueden ionizarse como un simple ácido o base o como monoácido o monobase. En ocasiones la ionización de los polielectrolitos se dificulta por efectos electrostáticos de otros grupos ionizados que se encuentren en la cadena [Qiu y Park, 2001].

La presencia de grupos ionizables en las cadenas de polímero de los hidrogeles hace que el hinchamiento sea mayor que para los polímeros que no contienen ningún electrolito. Dado que el hinchamiento en los hidrogeles de polielectrolitos se debe principalmente a la repulsión electrostática entre las cargas presentes en las cadenas de los polímeros, el grado de hinchamiento que pueda sufrir es influenciado por cualquier condición que pueda reducir la repulsión electrostática, como lo es el pH, la fuerza iónica, el tipo de contraion. El grado de hinchamiento y el pH de respuesta se pueden controlar con el uso de comonómeros como el 2-hidroxietil metacrilato, metil metacrilato y anhídrido maleico. El uso de diferentes comonómeros proporcionan una hidrofobicidad variada en la cadena, lo que lleva a un comportamiento sensible al pH.

Las redes poliméricas que contienen grupos ionizables experimentan un cambio brusco o gradual en la cinética y en el comportamiento de hinchamiento como resultado del cambio de pH del medio. En los geles que contienen grupos ionizables como aminas fijas a la red, se ionizan a pH por debajo del valor del pK_b (constante disociación) de los grupos ionizables. Al disminuir el grado de ionización (lo cual se nota por la disminución del pH), el número de cargas fijas a la red también lo hace, lo cual se refleja en un incremento de las repulsiones electrostáticas entre las cadenas, lo que provoca un mayor hinchamiento del hidrogel [Becerra, Sánchez, Arellano, González y Martínez 2009].

3.1.6.1 APLICACIONES DE LOS HIDROGELES SENSIBLES AL pH

3.1.6.1.1 LIBERACIÓN CONTROLADA DE MEDICAMENTOS

Los hidrogeles sensibles al pH se han utilizado con frecuencia para la liberación controlada en formulaciones que se administran por vía oral ya que el pH del estómago (<3) es muy diferente al pH neutro del intestino, esta diferencia tan grande hace que se pueda provocar un comportamiento dependiendo del pH del medio en el que se encuentre el hidrogel polielectrolito. Para hidrogeles policatiónicos el hinchamiento en pH's neutros es mínimo, lo que hace que la liberación del principio activo desde el hidrogel se reduzca, esta propiedad se ha utilizado para evitar la liberación de fármacos de mal sabor en el pH neutro que tiene la boca. Un ejemplo puede ser la cafeína, ya que cuando se encuentra dentro o cargado en un hidrogel que está hecho con copolímeros de metil metacrilato o N, N-dimetil aminoetil metacrilato (DMAEMA), no se libera en un pH neutro, pero se libera siguiendo un orden cero, cuando el pH está entre 3 y 5 y el DMAEMA se encuentra ionizado [Qiu y Park, 2001].

Desde hace aproximadamente tres décadas y hasta la fecha se han realizado trabajos con hidrogeles sensibles al pH, pero la mayoría se han hecho con solo un monómero ionizable como es el DMAEMA, véase Figura 1, el cual en condiciones básicas se encuentra en su estado colapsado, pero una vez que el pH se encuentra lo suficientemente bajo, como para ionizar los grupos amino, se crea una diferencia en la presión osmótica dentro y fuera del hidrogel. El agua migra desde afuera para liberar la presión, haciendo que el hidrogel se hinche [Plunkett y Moore, 2004].

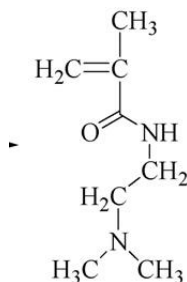


Figura 1. Estructura del N, N-dimetil aminoetil metacrilato (DMAEMA).

Se ha demostrado que el DMAEMA no solo muestra sensibilidad a los cambios de pH sino que también responde a cambios en la temperatura y a la concentración de glucosa en el organismo. La sensibilidad a la temperatura se atribuye a los grupos (dimetilamino-)etil y genera una temperatura crítica más baja en solución (de hasta 50°C). Los cambios al pH son debidos a la protonación/desprotonación de los grupos de aminas terciarias. La Tabla 3 muestra algunos ejemplos de las sustancias o fármacos que se han cargado y liberado a través de matrices o geles hecho de DMAEMA, solo o con copolímeros [Wang, Liu, Gao, Ma y Cui, 2009].

Tabla 3. Ejemplos de las sustancias y principios activos que se han incorporado en matrices poliméricas sintetizadas con DMAEMA o co polímeros-DMAEMA

Sustancia y/o principio activo	Polímero (s)	Referencia
Notoginsenósidos	Poli DMAEMA-co DADMAC	Zhang <i>et al.</i> , 2006
Vitamina B₁₂	Poli(NIPAM- co-DMAEMA)	Zhang <i>et al.</i> , 2009
Azul de metileno	PDMAEMA	Liu <i>et al.</i> , 2002
Insulina	Poli(HEMA-co-DMAEMA)	Traitel <i>et al.</i> , 2000
Albúmina de suero bovino	P(DMAEMA – co – AAPBA)	Wang <i>et al.</i> , 2009
Albúmina de suero bovino	P(Dex-Ma-co-DMAEMA)	Schillemans <i>et al.</i> , 2010
Vitamina B₁₂	P(NIPAM-co-DMAEMA)	Zhang <i>et al.</i> , 2010

El polímero DMAEMA en hidrogeles no sólo se ha utilizado en la liberación de fármacos; también se ha estudiado en otras aplicaciones, un ejemplo es la eliminación de iones (como el nitrito) de soluciones acuosas, en donde también demostró que la absorción de dichos iones es influenciada por el pH de trabajo. La importancia de esto radica en que los iones nitrito representan uno de los contaminantes más comunes del medio ambiente y del agua debido a los fertilizantes que se utilizan para combatir las plagas en los campos y también son resultado de varios procesos industriales [Yilmaz, Kavakli, Sen y Güven,2006].

Otros contaminantes como el cobre, plomo, cadmio, zinc, y níquel que también se encuentran en el agua son absorbidos por hidrogeles hechos a partir de DMAEMA [Akkas, Yilmaz y Sen, 2007]. Esto al igual que los iones nitrito tienen gran aplicación en la conservación del medio ambiente.

3.1.7 HIDROGELES USADOS PARA LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE MEDICAMENTOS

Algunos polímeros que se han utilizado en los sistemas de liberación controlada se enlistan a continuación:

- ⊕ Poliuretanos
- ⊕ Poli(metacrilato de metilo)
- ⊕ Poli(etileno)
- ⊕ Poli(vinil pirrolidona)

Sus usos fueron condicionados por algunas de sus características, las cuales se deseaban obtener en el sistema final. Por ejemplo, los poliuretanos les proporcionaban elasticidad a la matriz; el poli(metacrilato de metilo) le proporcionaba a las muestras fuerza física y transparencia; el poli(etileno) les brinda a las matrices dureza y poca hidrofília y la poli(vinil pirrolidona) es muy utilizada en procesos de suspensión por sus cualidades. Las estructuras que se emplean con más frecuencia en la actualidad son:

- ⊕ Poli(metacrilato de 2-hidroxietilo)
- ⊕ Poli(N-vinil pirrolidona)
- ⊕ Poli(vinil alcohol)

- ⊕ Poli(ácido acrílico)
- ⊕ Poli(acrilamida)
- ⊕ Poli(etilenglicol)
- ⊕ Ácido poli(metacrílico)

Por otra parte, existe un grupo de polímeros, en su mayoría biodegradables, que comenzaron a utilizarse en el campo de los sistemas de liberación controlada en las últimas décadas. Aquí podemos mencionar a:

- ⊕ Ácido poliláctico (PLA)
- ⊕ Ácido poliglicólico (PGA)
- ⊕ Poli(láctico-co-glicólico) (PLGA)
- ⊕ Polianhídridos
- ⊕ Poliésteres

Originalmente, se usaron los ácidos polilácticos y poliglicólicos como materiales para suturas internas, porque estos después de cumplir su función son metabolizados por procesos normales en el organismo. Sin embargo, los materiales biodegradables producen derivados de degradación que deben tolerarse con pequeña o ninguna reacción adversa dentro del ambiente biológico. Por esta razón es importante verificar la tolerancia del organismo humano no sólo de las matrices poliméricas sino también de sus productos de degradación [Escobar *et al.*, 2004].

3.1.8 MECANISMOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA

La liberación de fármacos desde hidrogeles implica, normalmente, un proceso de absorción de agua (o cualquier otro medio acuoso, por ejemplo, un fluido biológico) y otro simultáneo de desorción del fármaco, a contracorriente, por un mecanismo de difusión controlado por el hinchamiento que sufre el polímero [Katime, Perdomo, Díaz de Apodaca y Mendizábal, 2010].

Existen varios mecanismos por los cuales pueden liberarse diferentes principios activos a partir de matrices poliméricas. Uno de ellos es la difusión, la cual ocurre cuando un agente activo atraviesa el polímero que forma el dispositivo de liberación.

La liberación del agente activo se produce por simple difusión a través de la matriz polimérica hinchada y hacia un ambiente externo. Si el proceso de liberación es continuo, la cantidad de fármaco dentro de la matriz polimérica normalmente disminuye en el tiempo (Figura 2).

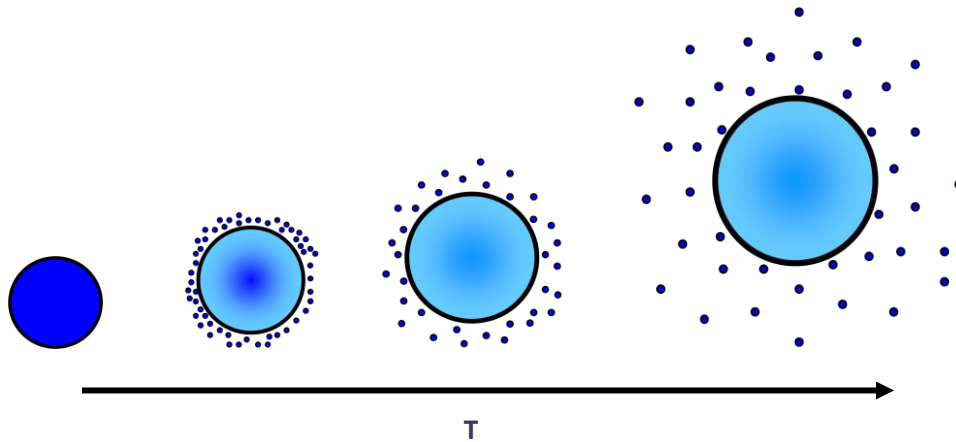


Figura 2. Mecanismo de liberación de soluto a través del hidrogel de su estado colapsado al estado hinchado. Modificada de Gangmu, 2007.

Otro mecanismo posible de liberación a través de matrices poliméricas es el que se muestra en la Figura 3, en el que el soluto sale del hidrogel desde un estado hinchado a un estado colapsado al responder a un estímulo como el pH, temperatura o moléculas específicas.

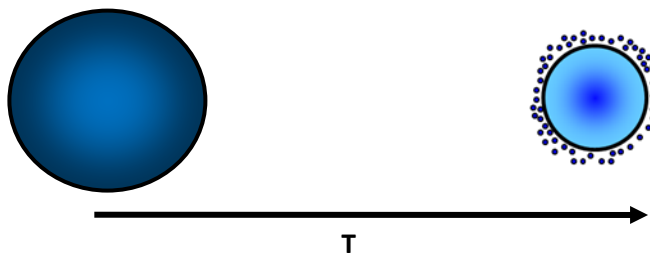


Figura 3. Mecanismo de Liberación de principios activos a través de hidrogeles desde un estado hinchado a uno colapsado.

3.2 LA VAGINA

3.2.1 ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DE LA VAGINA

La vagina es un conducto de 8 cm aproximadamente de largo que va desde el cuello del útero hasta la vulva (Figura 4).

En la estructura de la pared vaginal pueden distinguirse tres capas:

- ✿ La primera capa, conjuntiva o profunda está constituida por fibras conjuntivas y elásticas irrigadas por un plexo venoso muy desarrollado.
- ✿ La segunda capa, muscular o media está formada por fibras musculares lisas.

- La tercera capa o superficial está constituida por un epitelio plano poliestratificado parecido al de la piel. Esta capa sufre modificaciones constantes bajo la influencia de las hormonas ováricas, encontrándose a una continua descamación en su cara más externa.

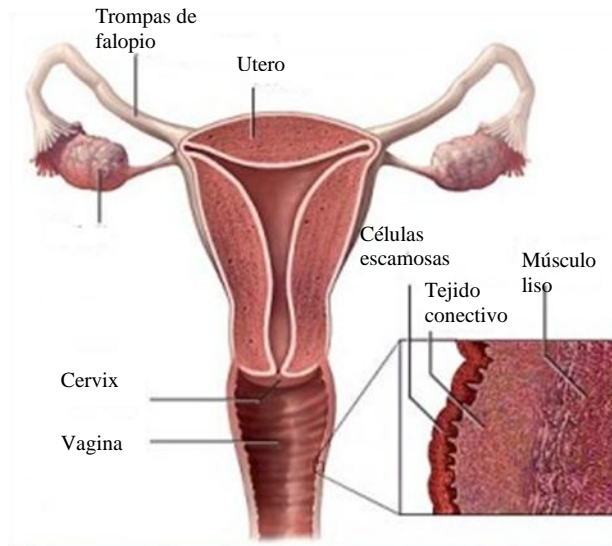


Figura 4. Vista frontal del aparato reproductor femenino.

La vagina recibe irrigación abundante procedente de ramas de la arteria uterina y de la arteria vaginal, acompañándose en su recorrido de sus correspondientes venas, y dando origen a importantes plexos venosos. Posee también numerosos vasos linfáticos [Santos, 1994].

La vagina no posee formaciones glandulares y por tanto no está facultada para secretar. El líquido o exudado que contiene no es una secreción sino una transudación serosa que produce la descamación de su propio epitelio.

Una de las funciones más importantes que tiene la vagina es la de depuración, ya que esta es la barrera biológica con la que cuenta la vagina como defensa contra la formación de gérmenes patógenos, la depuración se lleva a cabo con la descamación de las células epiteliales de la mucosa vaginal y a la producción de glucógeno por parte de las células epiteliales de dicha mucosa que, por acción de los bacilos, se metaboliza hasta llegar a ácido láctico, lo que producirá la acidificación del medio.

3.2.1.1 pH VAGINAL

El pH vaginal en la mujer adulta es de 4.0 a 4.5, siendo el responsable directo del origen y mantenimiento de este pH el bacilo de Döderlein. Este bacilo gram positivo, que coloniza la vagina

al nacer, degrada los hidratos de carbono transformándolos en ácido láctico. El mantenimiento de un pH ácido contribuye a la autodefensa frente a gérmenes no habituales. El pH vaginal sufre variaciones con la edad, el ciclo menstrual y por diversos trastornos fisiopatológicos.

El pH juega un papel muy importante en la absorción de medicamentos y en los sistemas de liberación dado que la mayor parte de los fármacos son electrolitos débiles y el grado de ionización depende el pH que persista en la vagina [Santos, 1994].

3.2.1.2 MICROFLORA

La flora vaginal se ve influenciada por varios factores como el contenido de glucógeno de las células epiteliales, la glucosa, pH, niveles hormonales, traumatismos durante el acto sexual, métodos anticonceptivos, la edad y tratamientos con antimicrobianos. La flora vaginal es un sistema a base de *Lactobacillus*, principalmente el Döderlein junto con muchos aerobios facultativos y anaerobios [Valenta, 2005].

3.2.2 INFECCIONES VAGINALES

Síntomas como la picazón, el ardor y la secreción de la vagina son algunos de los motivos de consulta más comunes entre las mujeres. Muchas veces, el problema es una vaginitis o inflamación de la vagina. Entre las mujeres en edad fértil, la causa más común es una infección bacteriana. El síntoma principal es una secreción vaginal fétida, pero algunas mujeres no tienen síntomas. El tratamiento es a base de antibióticos y en ocasiones antifúngicos [Lindberg, 2011].

La vagina y las partes externas de los genitales son muy ricas en microorganismos. La mayoría de ellos, en condiciones normales, no son perjudiciales pero cuando se alteran las condiciones normales de la flora vaginal, los microorganismos nocivos aprovechan para proliferar causando las infecciones [Parme, 2004].

Las principales causas de las infecciones vaginales son:

- ❖ **Infecciones por hongos.** El principal hongo es la *Candida albicans*, un hongo que se encuentra habitualmente en la vagina en porcentajes pequeños pero cuando se produce un desequilibrio respecto al resto de organismos “positivos”, crece desmesuradamente y es responsable de la infección que se denomina Candidiasis, la causante del flujo.
- ❖ **Infecciones por bacterias.** Las más comunes son las siguientes:
 - *Streptococos de grupo B (GBS)*: estos microorganismos son especialmente peligrosos en caso de un embarazo y provoca secreciones de color verdoso amarillo
 - *Trichomonas vaginalis*: este tipo de bacteria produce un fluido parecido al anterior, es causante de un tipo de infección llamada tricomoniasis, que se transmite mediante relaciones sexuales.

- *Clamidia trachomatis*: es una bacteria que se contagia vía relación sexual y constituye, junto con la sífilis y la gonorrea, las enfermedades bacterianas sexuales más comunes. Produce una secreción algo espesa y colorida.
- *Gardnerella vaginalis*: es un bacilo implicado en la enfermedad denominada vaginosis bacteriana, caracterizada por un desequilibrio en la flora saprófita normal de la vagina con una disminución de *Lactobacillus* spp. y un sobrecrecimiento poblacional de *Gardnerella vaginalis* y otras bacterias aerobias y anaerobias.
- *Gonorrea*: La gonorrea, también denominada blenorragia, blenorrea y uretritis gonocócica, es una infección de transmisión sexual provocada por la bacteria *Neisseria gonorrhoeae* o gonococo [Parme, 2004].

3.2.3 ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS EN LA VAGINA

La vagina proporciona un buen sitio para la administración de medicamentos locales y sistémicos debido a la rica irrigación con la que cuenta. Los avances en el conocimiento de la anatomía, fisiología y microflora han traído ventajas para la administración de medicamentos en la vagina, ya que actualmente se cuenta con muy pocas formas de dosificación vaginal [Valenta, 2005].

Aunque la vagina provee varias ventajas en la administración de medicamentos es importante considerar los cambios de la membrana durante el ciclo menstrual y postmenopausia, en las mujeres postmenopáusicas el espesor del epitelio se reduce, lo que puede variar la absorción de los medicamentos.

3.2.3.1 CONSIDERACIONES BIOFARMACÉUTICAS

La vascularización de la vagina permite el paso a la circulación de medicamentos sin pasar previamente por el hígado.

El medicamento a administrar no debe alterar el pH fisiológico vaginal; al contrario, debe contribuir al restablecimiento del mismo.

El volumen, la viscosidad y el pH del líquido vaginal tienen una influencia considerable en la absorción del fármaco vaginal. Un volumen elevado de líquido puede favorecer la absorción de un fármaco poco soluble en agua, mientras que un exceso puede hacer que el medicamento se desprenda lo que ocasiona una mala absorción. La presencia de moco cervical demasiado viscoso puede ocasionar que el fármaco no se absorba [Santos, 1994].

Los principios activos que suelen contener los preparados comerciales de aplicación vaginal se pueden observar en la Tabla 4.

Tabla 4. Principios activos e indicaciones de los preparados vaginales.

Grupo	Principios activos	Indicaciones
Antibióticos	Metronidazol Policresuleno Clindamicina Neomicina Polimixina Tinidazol Nitrofurazona	Infección vulvovaginal Vaginitis y leucorrea inespecíficas Vaginitis infecciosas
Antimicóticos - Antifúngicos	Isoconazol Ketoconazol Nistatina Clotrimazol Tioconazol Econazol	Micosis vaginales Vaginitis inespecífica Vaginitis
Antiparasitarios	Secnidazol	Tricomoniasis Giardiasis
Antisépticos	Povidona yodada Cloruro de benzalconio Dequialino Cresol	Infección vulvovaginal Vulvovaginitis inespecíficas
Prostaglandinas	Dinoprostona	Inductor del parto
Derivados hormonales	Promestein Estradiol Progesterona	Vulvovaginitis atrófica Retraso de la cicatrización cervicovaginal y vulvar Amenorrea, hemorragia uterina funcional
Surfactantes	Monoxinol Cloruro de benzalconio	Anticoncepción
Analgésicos- Antiinflamatorios	Tetridamina Bencodamina Dexametasona Hidrocortisona	Vaginitis inespecíficas

3.2.3.2 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA LIBERACIÓN VAGINAL DE MEDICAMENTOS

A pesar de que esta vía es exclusiva para las mujeres, ofrece una serie de ventajas para la administración de medicamentos como el evitar el efecto del primer paso del metabolismo hepático, un ejemplo es la biodisponibilidad del propranolol administrado por vía vaginal en comparación con la vía oral, el propranolol es un medicamento que se utiliza para tratar la hipertensión y se administra vía oral en mujeres en la etapa de menopausia; la vía vaginal también ofrece una reducción en la incidencia y gravedad de los efectos secundarios en el sistema gastrointestinal y una reducción de los efectos dañinos para el hígado causados por medicamentos esteroideos utilizados en las terapias de reemplazo hormonal y los anticonceptivos. Evita las molestias como el dolor, el daño tisular y la probable infección por vía parenteral. Otra ventaja es la auto-aplicación o inserción y extracción de la forma farmacéutica.

El mecanismo de acción antimicótico del miconazol consiste en la inhibición de diversos sistemas enzimáticos oxidativos para la síntesis de los esteroides necesarios en el mantenimiento de la pared de los hongos, como lo es el ergosterol; además, esta inhibición se manifiesta para la biosíntesis de los fosfolípidos y triglicéridos, resultando en la *lisis* del hongo. La eficacia fungicida de amplio espectro y bactericida del nitrato de miconazol, tiene interés terapéutico en el tratamiento de las micosis superficiales ocasionadas por dermatofitos, *Malassezia furfur* y *Candida albicans*.

Además de una actividad bactericida para los bacilos y cocos grampositivos que frecuentemente complican las infecciones micóticas, este producto se puede considerar que presenta una buena tolerabilidad.

El miconazol es un antimicótico que combina una actividad fungicida, contra los dermatofitos, levaduras, otros hongo y adenomicetos, una potente actividad bactericida contra los bacilos y cocos grampositivos. Hasta la fecha, no se ha observado ningún efecto de sensibilización [<http://www.loeffler.com.mx>, 2010].

3.4 METRONIDAZOL

El metronidazol (Figura 6) se usa para tratar ciertas infecciones de la vagina. Está indicado en el tratamiento de vaginitis producidas por tricomonas y vaginitis no específica. No es tan efectivo para infecciones causadas por hongos.

El metronidazol es un derivado nitroimidazólico, sintético, que fue introducido en la terapéutica en el año 1959 para el tratamiento de infecciones producidas por *Trichomonas vaginalis*.

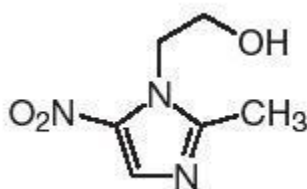


Figura 6. Estructura del Metronidazol. Tomada de <http://www.loeffler.com.mx> (2010).

Tiene acción bactericida, inhibiendo los microorganismos sensibles en fase de crecimiento. El metronidazol penetra en las células bacterianas por difusión pasiva, siendo activado por un proceso de reducción, en aquellas células que poseen un sistema enzimático adecuado, como son las bacterias anaerobias. De la reducción del metronidazol resultan metabolitos activos que dañan el ADN de la bacteria, causando su muerte. Las bacterias aeróbicas tienen escaso poder reductor lo que explica la inactividad del fármaco frente a las mismas [Lindberg, 2011].

Posee actividad útil contra la mayoría de los gérmenes anaerobios, algunos protozoarios y *Helicobacter pylori*.

- ≈ **Anaerobios.** Presenta excelente actividad contra bacilos anaerobios gran negativos (especies de *Bacteroides*, *Prevotella*, *Prophyromonas* y *Fusobacterium*), casi todas las especies de cocos anaerobios gram positivos (especies de *Peptostreptococcus* y *Peptococcus niger*) y muchas especies de *Clostridium*, incluyendo *C. difficile*. El metronidazol no posee actividad satisfactoria contra algunos de los bacilos anaerobios gram positivos no esporógenos. *Propiobacterium acnes* es resistente lo mismo que muchas de las cepas de *Actinomyces* y *Arachnia*. No es activo contra cocos aerobios gran positivos, incluido *Streptococcus microaerófilos*.
- ≈ **Protozoarios.** El metronidazol es activo en particular contra: *T. vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* y *Balantidium coli*.
- ≈ **Otros microorganismos.** Suele ser activo contra *H. pylori* y espiroquetas de la boca. Su actividad es variable frente a *Campylobacter fetus*, *Gardnerella vaginalis* y *Treponema pallidum* [Lindberg, 2011].

3.5 MODELOS MATEMÁTICOS APLICABLES AL HINCHAMIENTO DE HIDROGELES Y A LA LIBERACIÓN DE FÁRMACOS CONTENIDOS EN ELLOS.

3.5.1 MODELO DE SCHOTT

En 1992 Hans Schott realizó estudios de hinchamiento en matrices poliméricas hinchables que no se podían explicar con modelos de primer orden. Dicho modelo es aplicable en periodos largos y explica un comportamiento de segundo orden, donde el recíproco del promedio de hinchamiento (t/W_t) está relacionado con el tiempo de tratamiento según la ecuación lineal [Zuluaga y Muñoz, 2006]:

$$\frac{t}{W_t} = \frac{1}{kW_\alpha^2} + \frac{1}{W_\alpha}t \quad \text{Ecuación (1)}$$

donde t es el tiempo, W_t es el grado de hinchamiento a un tiempo t , W_α es el grado de hinchamiento en el equilibrio y k es la constante de velocidad de hinchamiento. Otra manera de expresar la ecuación 1 es:

$$\frac{t}{W_t} = A + Bt \quad \text{Ecuación (2)}$$

En esta ecuación, A ($1/kW_\alpha^2$) y B ($1/W_\alpha$) son dos coeficientes con sentido físico, los cuales se interpretan de la siguiente manera:

- ✦ Para tiempos grandes de tratamiento $Bt \gg A$ y la pendiente B será el recíproco del hinchamiento en el equilibrio ($B = 1/W\alpha$)
- ✦ Por el contrario a tiempos muy cortos de tratamientos $A \gg Bt$ se puede despreñar Bt y en este caso A se iguala al recíproco de la velocidad inicial de hinchamiento:

$$\lim_{t \rightarrow 0} \left(\frac{dW}{dt} \right) = \frac{1}{A} \quad \text{Ecuación (3)}$$

por lo tanto, la ordenada en el origen (A) representa el recíproco del hinchamiento inicial [García *et al.*, 2003].

$$W = \frac{\text{Peso húmedo del hidrogel} - \text{Peso seco del hidrogel}}{\text{Peso húmedo del hidrogel}} \times 100 \quad \text{Ecuación (4)}$$

$$H = \frac{\text{Peso húmedo} - \text{Peso seco}}{\text{Peso seco}} \times 100 \quad \text{Ecuación (5)}$$

donde W es el grado de hinchamiento (%), H es el contenido de agua (%).

3.5.2 MODELO DE PEPPAS

Esta ecuación nace del intento de explicar mecanismos de liberación de fármacos donde se presenta erosión o disolución de la matriz, y no es más que una forma generalizada de la ecuación de Higuchi.

Peppas planteo que el mecanismo de difusión se desvía con frecuencia de la difusión Fickiana, pudiendo seguir un comportamiento anómalo que se denomina no Fickiano, que puede explicarse de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\frac{Q_t}{Q_{\infty i}} = k_1 \sqrt{t} + k_2 t \quad \text{Ecuación (6)}$$

donde Q_t es la cantidad liberada a tiempo t, Q_{∞} es la cantidad de fármaco que se liberaría a tiempo infinito (por lo tanto Q_t/Q_{∞} es la fracción de fármaco liberado a tiempo t). En el segundo término quedan reflejadas la contribución de la difusión ($k_1 t^{1/2}$) y de la liberación independiente del tiempo (orden cero) ($k_2 t$).

De forma general, esta ecuación se puede expresar:

$$\frac{Q_t}{Q_{\infty}} = \frac{M_t}{M_{\infty}} = k t^n \quad \text{Ecuación (7)}$$

donde k es una constante que incorpora las características estructurales y geométricas del sistema de liberación, t es el tiempo y n es un exponente que indica el mecanismo de liberación del medicamento.

Cuando el valor de n es 0.50 la liberación del fármaco sigue un mecanismo de difusión de tipo Fickiano (en este caso el perfil de liberación se ajusta a la ecuación de Peppas) o transporte Caso I. Una difusión anómala o no Fickiana se produce cuando los valores de n son mayores que 0.50 y menores de 1.

En los casos donde el sistema de liberación es un material poroso, la constante n puede tomar valores menores que 0.50, puesto que se combinan los mecanismos de difusión parcial a través de una matriz hinchada y a través de los poros llenos de agua. Además, valores de $n < 0.50$ denotan la existencia de otro proceso simultáneo al proceso de difusión. No obstante, Peppas sugiere que esta expresión podría aplicarse para el análisis fenomenológico de cualquier mecanismo de liberación, independientemente del mecanismo molecular específico de transporte del medicamento [Diez, 2002; Aragón, 2009].

3.5.3 MODELO DE HIGUCHI

Este modelo fue el primero en describir la liberación de un principio activo a partir de un sistema matricial homogéneo insoluble. Donde se reconoce que la concentración de dentro hacia afuera de la interfase era generalmente menor que el gradiente de concentración del medio hacia dentro y que el gradiente de concentración del interior hacia afuera está determinado por la proporción del material difundido en sentido opuesto a la interfase bajo perfectas condiciones *sink* (dilución infinita), es decir, a favor de un gradiente de concentración.

Haciendo una aproximación en la cual el gradiente de concentración del interior hacia el exterior de la interfase era lineal y se encontraba en un pseudo estado constante o interrumpido.

Este modelo propone dos mecanismos de liberación del fármaco:

- Extracción del fármaco por un proceso de difusión simple a través y desde la envoltura de la matriz homogénea.
- Lixiviación del fármaco por el fluido del medio en el cual es capaz de entrar a la fase matriz – fármaco, por medio de poros, rupturas y espacios intragranulares.

En un sistema que utiliza matrices homogéneas, se establece que la cantidad de fármaco liberado, después de un tiempo por unidad de área expuesta es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo. Representado por [Zorraquin, 2004]:

$$Q = K\sqrt{t}$$

Ecuación (8)

Las condiciones que se deben tener en cuenta para que se cumpla este modelo son las siguientes:

- a)** La concentración inicial de principio activo en el sistema es mucho mayor que la solubilidad de la principio activo en el mismo (condición de estado pseudo estacionario-condición *sink*).
- b)** El análisis matemático se basa en una difusión unidimensional (de esta manera despreciamos efectos de contorno).
- c)** El tamaño de partícula del principio activo suspendida en el sistema es tal, que el diámetro de la misma no es significativo frente al espesor del sistema.
- d)** Es despreciable el hinchamiento y disolución del polímero.
- e)** La difusividad del principio activo es constante.
- f)** En todo el proceso de liberación se mantienen las condiciones *sink* [Andreetta, 2003].

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Sintetizar y evaluar matrices poliméricas (hidrogeles) sensibles al pH a partir de N, N- dimetil aminoetil metacrilato (DMAEMA) con dos concentraciones diferentes de agente entrecruzante para que puedan ser utilizadas como sistemas de liberación controlada de principios activos de uso vaginal.

4.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- ✿ Sintetizar las matrices poliméricas de DMAEMA con dos diferentes concentraciones de divinilbenceno como agente entrecruzante (0.1 % M y 0.5 % M).
- ✿ Evaluar la cinética de hinchamiento de los hidrogeles en soluciones amortiguadoras (pH 4.5, 5.0 y 5.5).
- ✿ Incorporar nitrato de miconazol y metronidazol en los hidrogeles por el método de hinchamiento-secado.
- ✿ Determinar el perfil de liberación *in vitro* de principios activos a través de las matrices poliméricas a los diferentes pH's.
- ✿ Aplicar los modelos de Higuchi y Peppas para analizar la liberación de los principios activos a partir de los hidrogeles.
- ✿ Determinar el efecto del pH y el grado de agente entrecruzante en el hinchamiento y liberación de principio activo a partir de los hidrogeles.

5 DESARROLLO EXPERIMENTAL

5.1 MATERIALES

5.1.1 MATERIAL

- ⊕ Espátula
- ⊕ Pizeta
- ⊕ Material de cristalería
- ⊕ Gradillas
- ⊕ Propipetas
- ⊕ Cronómetro
- ⊕ Termómetro

5.1.2 REACTIVOS

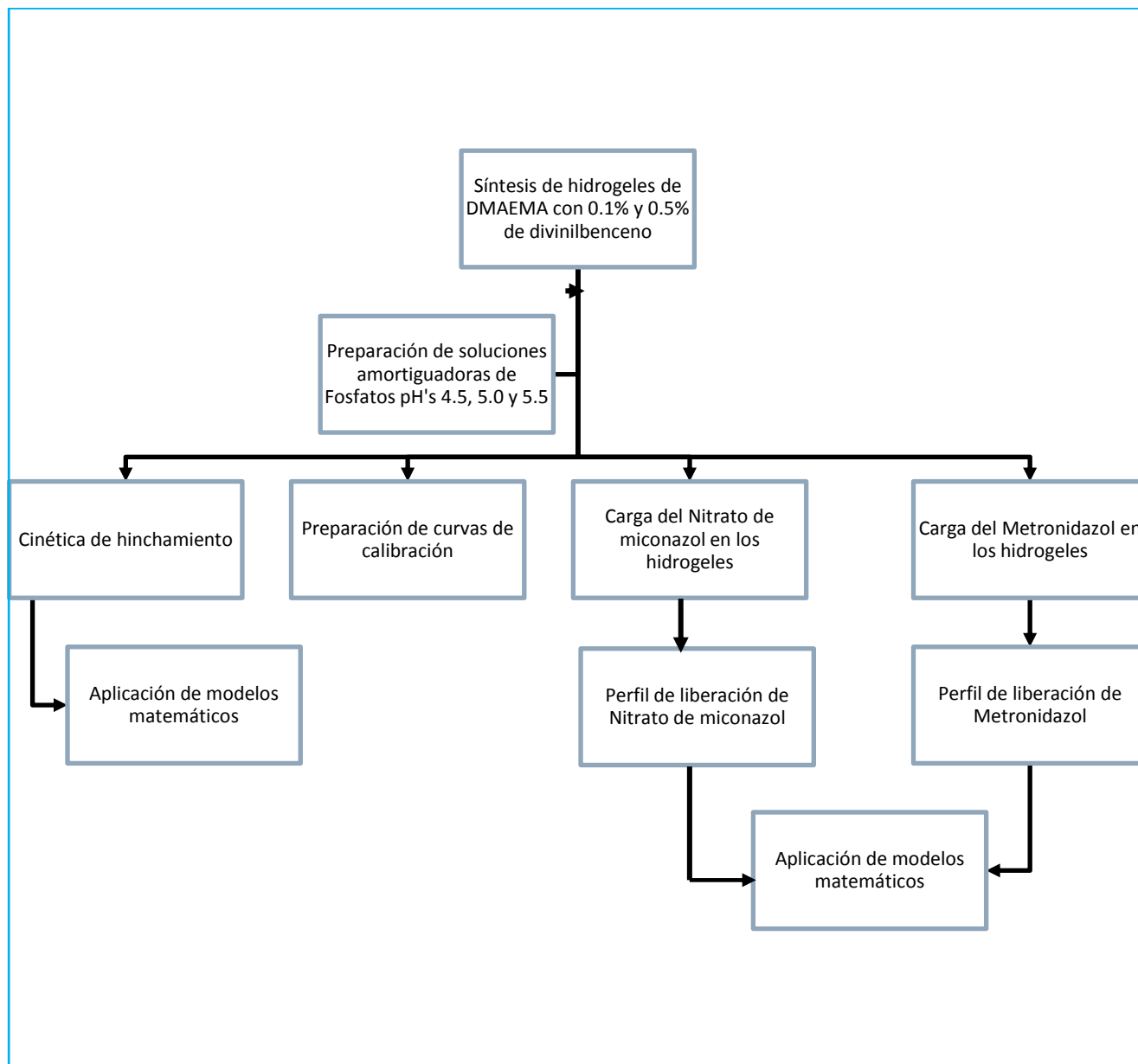
- ⊕ Fosfato monobásico de potasio ACS (Fermont, México)
- ⊕ Fosfato dibásico de sodio ACS (Fermont, México)
- ⊕ Ácido clorhídrico (Fermont, México)
- ⊕ Hidróxido de sodio ACS (Fermont, México)
- ⊕ Agua destilada
- ⊕ Brij® 58 (Sigma Aldrich Co.)
- ⊕ Nitrato de miconazol (Sigma Aldrich Co.)
- ⊕ Metronidazol (Sigma Aldrich Co.)

5.1.3 EQUIPOS

- ⊕ Balanza analítica Mettler Toledo PG503-S
- ⊕ Agitador magnético
- ⊕ Potenciómetro
- ⊕ Espectrofotómetro Thermo Scientific Genesys 10 UV
- ⊕ Baño María Riossa

5.2 DIAGRAMA DE FLUJO

La metodología que se aplicó en el presente trabajo se encuentra descrita de manera general en el siguiente diagrama de flujo:



5.3 MÉTODOS

5.3.1 PREPARACIÓN DE SOLUCIONES AMORTIGUADORAS DE FOSFATOS

Se prepararon soluciones amortiguadoras de fosfatos pH 4.5, 5.0 y 5.5 de acuerdo con lo indicado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos edición 2007.

5.3.2 SÍNTESIS DE LOS HIDROGELES

El N,N-dimetilaminoetilo metacrilato (DMAEMA) y el divinilbenceno (DVB) fueron purificados por destilación a presión reducida usando etanol como inhibidor de la polimerización. El iniciador térmico 2,2-azobisisobutironitrilo (AIBN) fue recristalizado a partir de metanol/agua.

Se mezclaron 10 g de DMAEMA y 0.05 g de AIBN con 0.01 (0.1%) ó 0.05 g (0.5%) y se desgasificaron por vacío durante 5 min. La mezcla fue colocada entre dos placas de vidrio previamente silinizadas, espaciadas con un cilindro de silicona de 1 mm de diámetro. La reacción de polimerización se llevó a cabo en una estufa bajo atmosfera de argón a 60°C por 24 h. Posteriormente, las hojas de polímero obtenidas fueron lavadas con metanol por 5 días y cortadas en forma de disco los cuales se secaron a temperatura ambiente y luego al vacío a 40°C. En el anexo se puede observar la Figura 7 la cual muestra un fotografía de los xerogeles.

5.3.3 CINÉTICA DE HINCHAMIENTO

Para la cinética de hinchamiento se ajustó un baño maría a 37°C, se colocaron dentro del él tres vasos de precipitados, cada uno con 10 ml de las soluciones amortiguadoras de pH 4.5, 5.0 y 5.5. Se pesaron tres hidrogeles y se depositaron dentro de los vasos. Posteriormente se registró el peso de los hidrogeles a diferentes tiempos.

5.3.4 CURVA DE CALIBRACIÓN DE NITRATO DE MICONAZOL

Se pesaron 80 mg de nitrato de miconazol y se disolvieron en solución de Brij® 58 al 2.5% p/v en solución amortiguadora de pH 4.5. Se trasvasó a un matraz volumétrico de 100 ml llevándolo a la marca de aforo con la solución para obtener así la solución estándar de nitrato de miconazol.

A partir de la solución estándar (std) se preparan los sistemas para la curva como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5. Sistemas empleados para las curvas de calibración de nitrato de miconazol.

Sistema	Volumen del Std (ml)	Volumen de Solución Brij® 58 (ml)	Volumen final (ml)
1	2	8	10
2	4	6	10
3	6	4	10
4	8	2	10
5	10	0	10

Cada sistema se preparó por triplicado y se determinó la absorbancia en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 272 nm, graficando y determinando los parámetros de linealidad y pruebas de hipótesis. La longitud de onda fue determinada previamente en otra investigación realizada en nuestro laboratorio [García, 2011].

Las curvas se prepararon para pH 5.0 y 5.5, con la solución amortiguadora correspondiente.

5.3.5 CARGA DEL NITRATO DE MICONAZOL EN LOS HIDROGELES

Se preparó una solución saturada de nitrato de miconazol pesando 30 mg y disolviéndolos en 20 ml de solución Brij® 58 al 2.5 % p/v con solución amortiguadora de pH 4.5, una vez disueltos se pesaron otros 10 mg de nitrato de miconazol y se agregaron en la solución, se pesaron otros 10 mg y se añadieron a la solución inicial para así completar 50 mg en 20 ml, teniendo esta solución se pesó un hidrogel y se sumergió en solución amortiguadora de pH 4.5 durante 1 hora. Una vez transcurrido el tiempo se sacó y se colocó en la solución de saturada para que siga hinchando y absorba en miconazol, se dejó hinchar por 24 h. Finalmente se deja secar por 72 h a temperatura ambiente.

La carga del miconazol fue la misma para el pH 5.0 y 5.5.

5.3.6 CINÉTICA DE LIBERACIÓN DEL NITRATO DE MICONAZOL

Una vez que los hidrogeles se encuentran completamente secos, se colocaron dentro de un frasco que contenía 30 ml de solución amortiguadora de fosfatos con Brij® 58 al 2.5 % p/v. El sistema se mantuvo a 37°C en un baño de agua. Se tomaron muestras de 3 ml a diferentes tiempos y se reponía el volumen con medio fresco. La cinética se evaluó a pH 4.5 y 5.5. Las concentraciones de las muestras se determinaron espectrofotométricamente ($\lambda = 272$ nm).

5.3.7 ESPECTRO DE ABSORCIÓN DEL METRONIDAZOL

Se pesaron 11 mg de metronidazol, se disolvieron en solución amortiguadora pH 4.5. Se colocaron a un matraz volumétrico de 10 ml y se lleva a la marca de aforo con la misma solución (Sol. A).

A partir de la solución A se tomó 1 ml y se depositó en otro matraz volumétrico de 10 ml el cual también se llevó a la marca de aforo con la solución amortiguadora pH 4.5 (Sol. B). De la solución B se tomó 1 ml y se depositó en otro matraz volumétrico de 10 ml el cual también se lleva a la marca de aforo con la solución amortiguadora pH 4.5 (Sol. C). La cual se uso para determinar el espectro de absorción de 200 a 500 nm.

El espectro se determinó de igual manera para los pH's 5.0 y 5.5.

5.3.8 CURVA DE CALIBRACIÓN DE METRONIDAZOL

Se pesaron 11 mg de metronidazol y se disolvieron en solución amortiguadora de pH 4.5. Se transfirieron a un matraz volumétrico de 100 ml y se llevó a la marca de aforo con la solución de amortiguadora de pH 4.5 para obtener así la solución estándar de metronidazol.

A partir de la solución estándar (std) se prepararon los sistemas para la curva de calibración como se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6. Sistemas empleados para las curvas de calibración.

Sistema	Volumen del Std (ml)	Volumen final (ml)
1	1	25
2	2	25
3	3	25
4	4	25
5	5	25
6	6	25

Cada sistema se preparó por triplicado y se determinó la absorbancia en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 320 nm, graficando y determinando los parámetros de linealidad y pruebas de hipótesis. También se prepararon curvas para pH 5.0 y 5.5.

5.3.9 CARGA DEL METRONIDAZOL EN LOS HIDROGELES

Se preparó una solución de metronidazol pesando 30 mg y disolviéndolos en 10 ml de agua destilada, teniendo esta solución se pesó un hidrogel y se sumergió en dicha solución para que el hidrogel absorbiera el metronidazol, se dejó hinchar por lo menos 24 h. Se sacó y se colocó en un papel filtro para dejarlo secar por 72 h.

El procedimiento para cargar con metronidazol los hidrogeles se repitió a pH 5.0 y 5.5.

5.3.10 CINÉTICA DE LIBERACIÓN DEL METRONIDAZOL

Una vez que los hidrogeles se encuentran completamente secos se puso un baño maría a 37°C y en los frascos se colocaron 90 ml de solución amortiguadora de pH 4.5, 5.0 ó 5.5, se depositó un hidrogel en cada frasco, se tomaron muestras de 3 ml a diferentes tiempos y se repone el volumen con medio fresco. Las muestras se leyeron en el espectrofotómetro para determinar su absorbancia.

6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los geles se pueden definir como un tipo de material de base polimérica caracterizado por su extraordinaria capacidad para absorber agua y diferentes fluidos. Cuando el gel absorbe agua o soluciones acuosas se denomina hidrogel. La hidrofilia de estos geles es debida a grupos como: -OH, -COOH, -CONH₂, y -SO₃H. Esta propiedad de absorber agua les convierten en materiales de enorme interés, sobre todo en la medicina como sistemas de liberación controlada y/o sostenida de principios activos, dispositivos para diagnóstico, substrato para el cultivo de células, geles para electroforesis, desintoxicantes sanguíneos, membranas para hemodiálisis, sistemas terapéuticos biodegradables, lentes de contacto e implantes.

Estos hidrogeles se obtienen mediante polimerización y entrecruzamiento simultáneo de uno o varios monómeros mono o polifuncionales. Las características de estos monómeros (tipo de los grupos que lo forman) y el grado de entrecruzamiento determinan las propiedades de hinchamiento del xerogel (gel seco) y, por tanto, su aplicabilidad [Carrillo, Vivas, Jiménez, Hernández, Ramirez y Katime, 2009].

El polímero DMAEMA ha sido estudiado por sus características pH sensibles por contener aminas terciarias dentro de su estructura, las cuales pueden ser ionizadas o desionizadas dependiendo del pH del medio en el que se encuentre. Es decir, en pH's ácidos los grupos amino se protonan por lo que el hidrogel absorbe el líquido del medio lo que genera el hinchamiento.

Esta sensibilidad a los pH's ácidos del DMAEMA y su biocompatibilidad lo hace un buen candidato para el desarrollo de los hidrogeles que pueden usarse para el tratamiento de los padecimientos vaginales, ya que el pH de la vagina varía entre 4 y 5.

A la fecha se han realizado diferentes estudios relacionados con la sensibilidad al pH y la biocompatibilidad del DMAEMA. Un ejemplo es la investigación desarrollada por Zhag y colaboradores en el 2006, en la que estudiaron hidrogeles de DMAEMA-co-DADMAC en los que se valoró el grado de hinchamiento a pH de 1.7, agua y una solución de NaCl 0.9 %; obteniendo un mejor hinchamiento en la solución amortiguadora a pH 1.7. Previamente Liu y colaboradores (2002) encontraron que al aumentar el pH disminuye el porcentaje de hinchamiento, esto de acuerdo con la cinética de hinchamiento de geles hechos de DMAEMA por medio de radiación gama; además en los que también probaron la sensibilidad a la temperatura y al voltaje. En el 2009 Zhang y su grupo de investigación determinaron que hidrogeles hechos de DMAEMA-co-NIPAM hincharon mejor a pH 2 que a pH 7.4 y pH 10, a pH de 5 todavía tiene un hinchamiento elevado, pero a partir de 6 ya no se muestran resultados tan favorables; resultados similares se reportan en el estudio que Quintanar y colaboradores realizaron con hidrogeles de DMAEMA (2000).

En el 2010 Li y su grupo realizaron una investigación con hidrogeles de DMAEMA hechos por radiación para inducir el entrecruzamiento utilizando polietilenglicol dimetacrilato como agente entrecruzante y evaluaron el grado de hinchamiento a diferentes temperaturas (25, 35, 45, 50 y 60°C) y pH's (2.1 y 11.9), observando que a pH de 2.1 se obtuvo el equilibrio hasta un 180 % de hinchamiento dejando de hacerlo hasta las 70 horas y que a pH de 11.9 sólo alcanzó un hinchamiento de poco más del 60 % en 30 h.

6.1 CINÉTICA DE HINCHAMIENTO

El grado de hinchamiento es un parámetro que está condicionado al grado de entrecruzante del hidrogel, al método de entrecruzamiento empleado, al entrecruzante utilizado, así como a la naturaleza química del gel y/o a la presencia de sustancias en el medio en el que se depositan e incluso a la temperatura.

Todos los factores que impliquen un aumento en las interacciones con el agua favorecerán el hinchamiento del hidrogel. Si el volumen de agua es bajo, éste será incapaz de penetrar la matriz polimérica e iniciar el proceso de hinchamiento. Debido a que el hidrogel tiene una estructura covalente, no puede deformarse indefinidamente y existe un grado máximo de hinchamiento. Cuando no existe un entrecruzamiento de la red polimérica, el hinchamiento carece de un límite y la incorporación progresiva de líquido puede conducir a la disolución del polímero [Álvarez, 2001] Es por ello que las condiciones de trabajo se deben de elegir de manera correcta para evitar problemas o errores en la cinética de hinchamiento.

El fenómeno de hinchamiento puede definirse en términos de la velocidad y del estado de equilibrio, siendo de una importancia fundamental en la caracterización del material como sistema de liberación dosificada de principios activos [Escobar, Zaldivar, Agüero, Fernández y Katime, 2004].

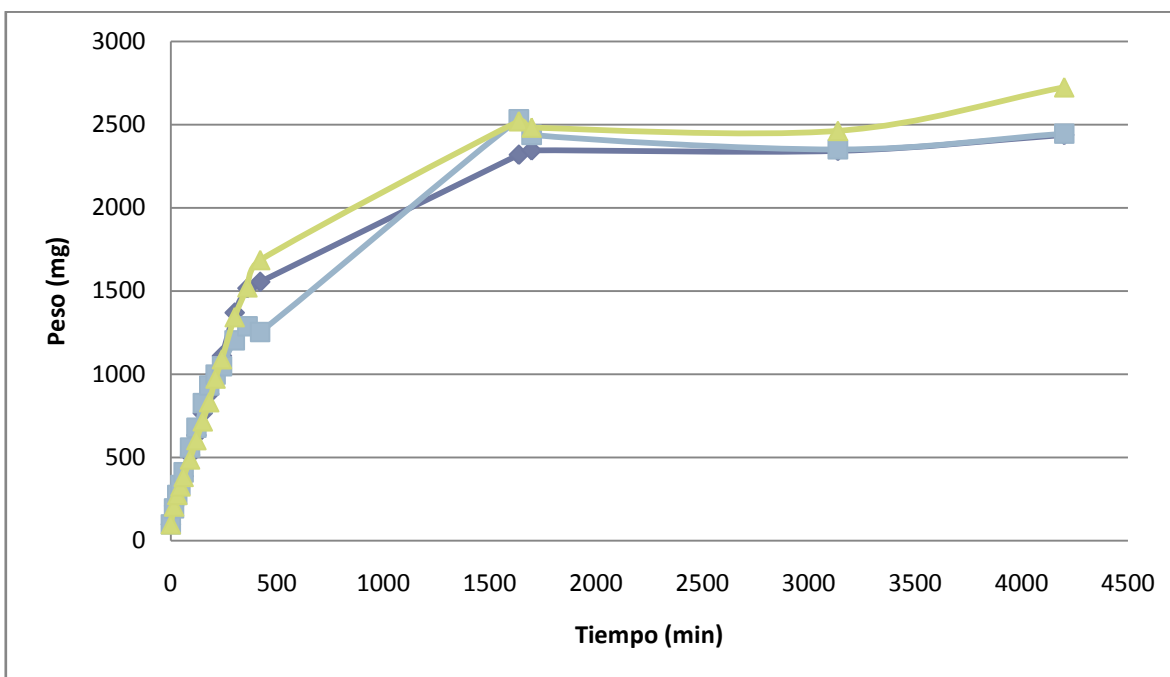
La cinética de hinchamiento que se siguió durante el presente trabajo fue con soluciones amortiguadoras de fosfatos ya que se mantienen estables por bastante tiempo, no reaccionan con el DMAEMA y se puede trabajar a pH's ácidos que es donde se encuentra ionizado el hidrogel y permite que el agua entre con mayor facilidad a su estructura. Los pH's de las soluciones amortiguadoras empleadas fueron de 4.5, 5.0 y 5.5 debido a que el pH de la vagina (que es el lugar en donde se espera tenga su aplicabilidad el hidrogel) varía entre 4.0 y 5.0 en condiciones normales.

En los estudios de hinchamiento realizados con los hidrogeles sintetizados con 2-N,N-dimetilaminoetil metacrilato con 0.1 % de agente entrecruzante se pudo observar que desde el momento en el que entra en contacto con el medio (solución amortiguadora), este empieza a penetrar en las redes poliméricas que lo constituyen, esto se hace notar con la variación de peso que se registró en los primeros 15 min donde el peso aumentó en más de 100 %. En el caso de pH

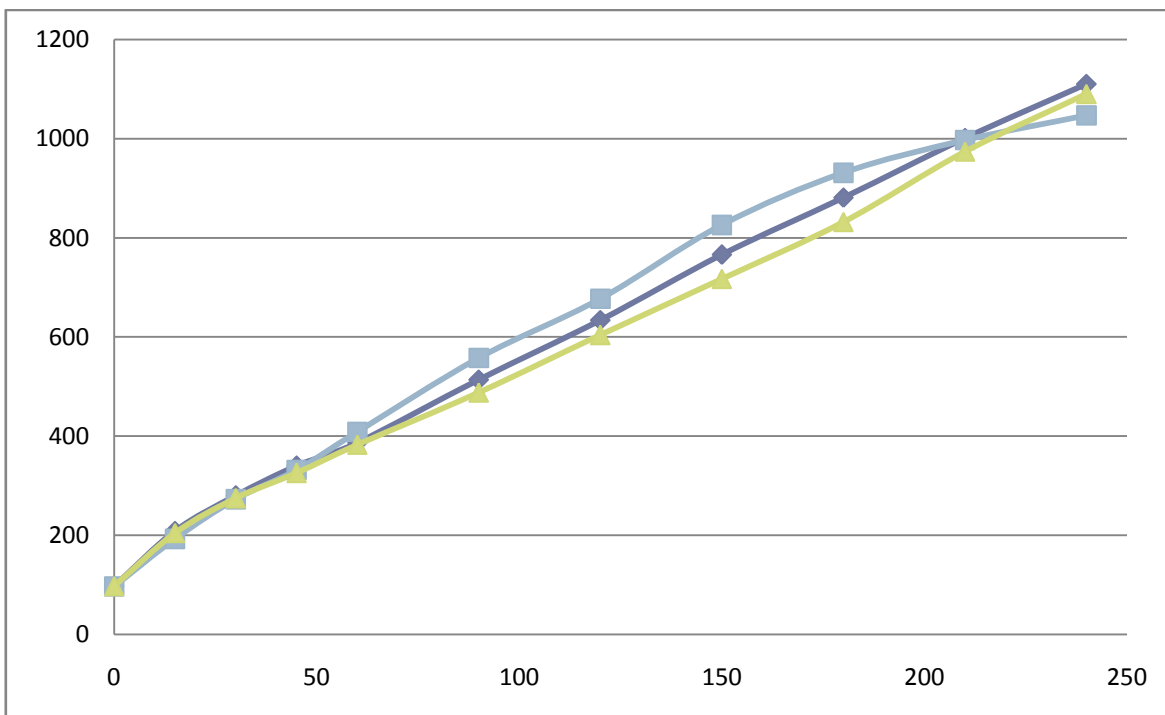
4.5 fue de 98 mg a 209 mg, para pH 5 pasó de 97 mg a 193 mg y para pH 5.5 de 98 mg a 205 mg, es por esto que en las primeras dos horas del estudio los pesos se tomaron cada 15 min, ya que es cuando los hidrogeles absorben la mayor cantidad de agua. Todos estos datos se pueden apreciar en la Tabla 29 que se encuentra en el anexo.

En el anexo se pueden apreciar las fotos de los hidrogeles de DMAEMA con 0.1 % de DVB comparando su aspecto seco y su aspecto posterior a la cinética de hinchamiento. El hidrogel al pH 4.5 se encuentra en la Figura 8, a pH de 5.0 está en la Figura 9 y en la Figura 10 se observa el hidrogel a pH de 5.5.

La Gráfica 1 muestra el aumento del peso al paso del tiempo para los hidrogeles de DMAEMA con una concentración de 0.1 % de DVB. Debido que para los primeros tiempos de la cinética de hinchamiento los resultados no se aprecian de manera clara se obtuvo el Gráfico 1a, el cual abarca los primeros 240 min de la cinética.



Gráfica 1. Incremento del peso en mg de los hidrogeles DMAEMA con 0.1 % de entrecruzante a diferentes pH's en función del tiempo (◆) pH=4.5, (■) pH=5.0, (▲) pH=5.5.



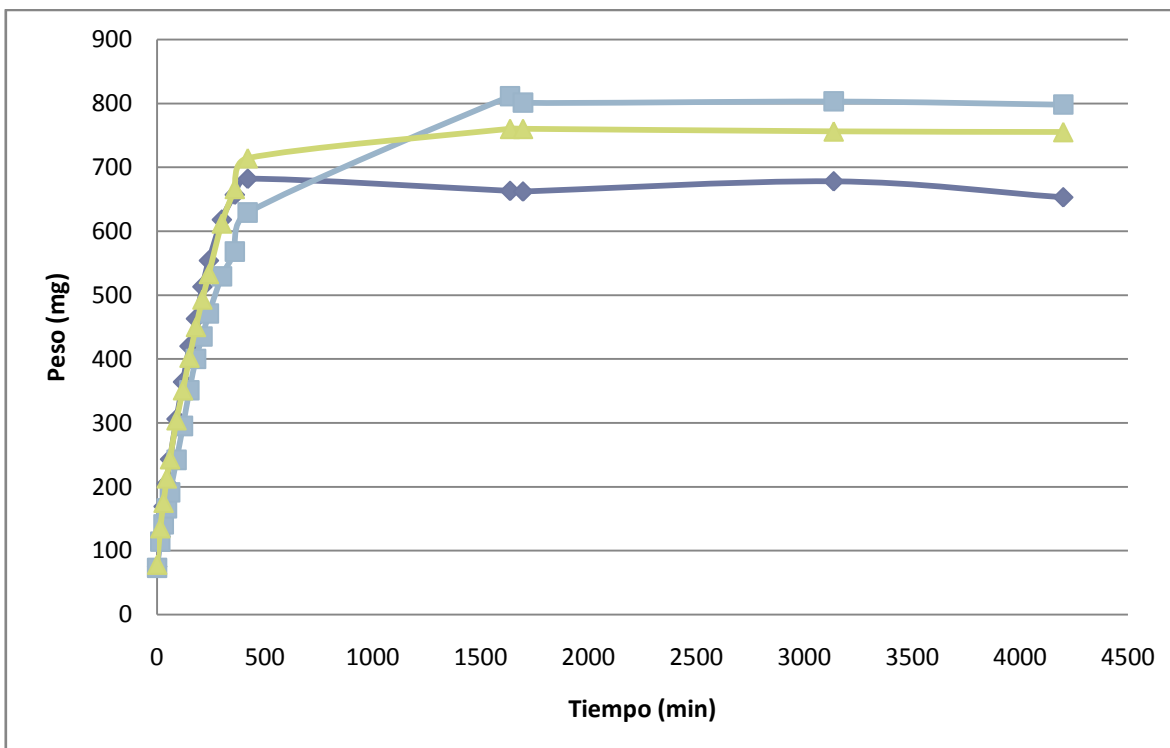
Gráfica 1a. Ampliación del Gráfico 1. Comparación de peso ganado desde el tiempo cero hasta los primeros 240 min a los diferentes pH's de trabajo y a las dos concentraciones de entrecruzante de los hidrogeles (◆) pH=4.5, (■) pH=5.0, (▲) pH=5.5.

Al comparar el grado de hinchamiento de los hidrogeles en función del pH, como se muestra en la Gráfica 1 y Gráfica 1a, podemos apreciar que a un pH de 5.5 y pH 4.5 el aumento de peso durante las primeras siete horas de estudio fue ligeramente mayor que para el pH 5.0; pero en general el comportamiento es muy general.

En la Tabla 32 del anexo se pueden observar los resultados de la prueba de hinchamiento para los hidrogeles de DMAEMA sintetizados con 0.5 % de divinilbenceno. En ellos podemos observar que al poner en contacto los hidrogeles con las soluciones amortiguadoras, al igual que los hidrogeles al 0.1 %, comienzan a penetrar las redes poliméricas; la diferencia está en que en los hidrogeles al 0.5 % el aumento de peso y tamaño no es tan notorio como para los hidrogeles al 0.1 %. Todos los xerogeles pesaron alrededor de 75 mg y durante los primeros 15 min el hidrogel a pH 5.5 aumento su peso hasta 135 mg. A pH 5.0 el hidrogel presentó un mayor hinchamiento.

La Figuras 11, 12 y 13 del anexo muestran la comparación de los hidrogeles de DMAEMA al 0.5 % de DVB secos y los hidrogeles después de la cinética de hinchamiento a pH de 4.5, 5.0 y 5.5, respectivamente.

La Gráfica 2 contiene la variación del peso de la cinética de hinchamiento para los hidrogeles de DMAEMA con una concentración de 0.5 % de DVB.

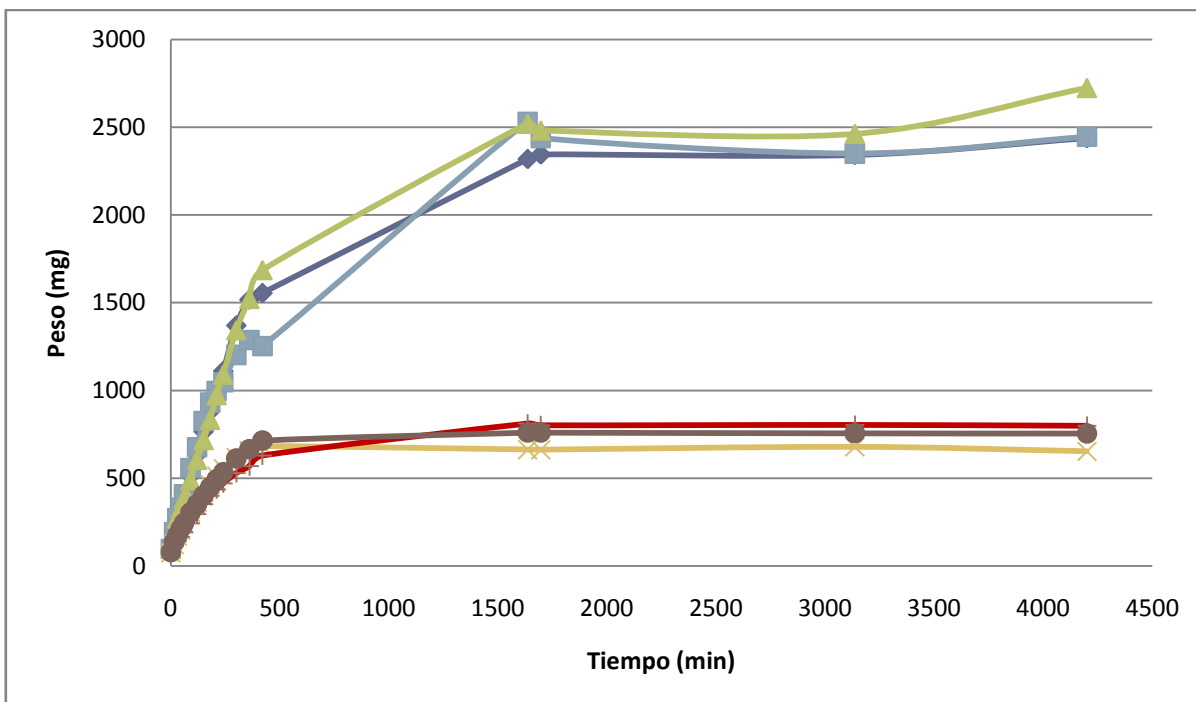


Gráfica 2. Incremento del peso en mg de los hidrogeles DMAEMA con 0.5 % de entrecruzante a diferentes pH's en función del tiempo (◆) pH=4.5, (■) pH=5.0, (▲) pH=5.5.

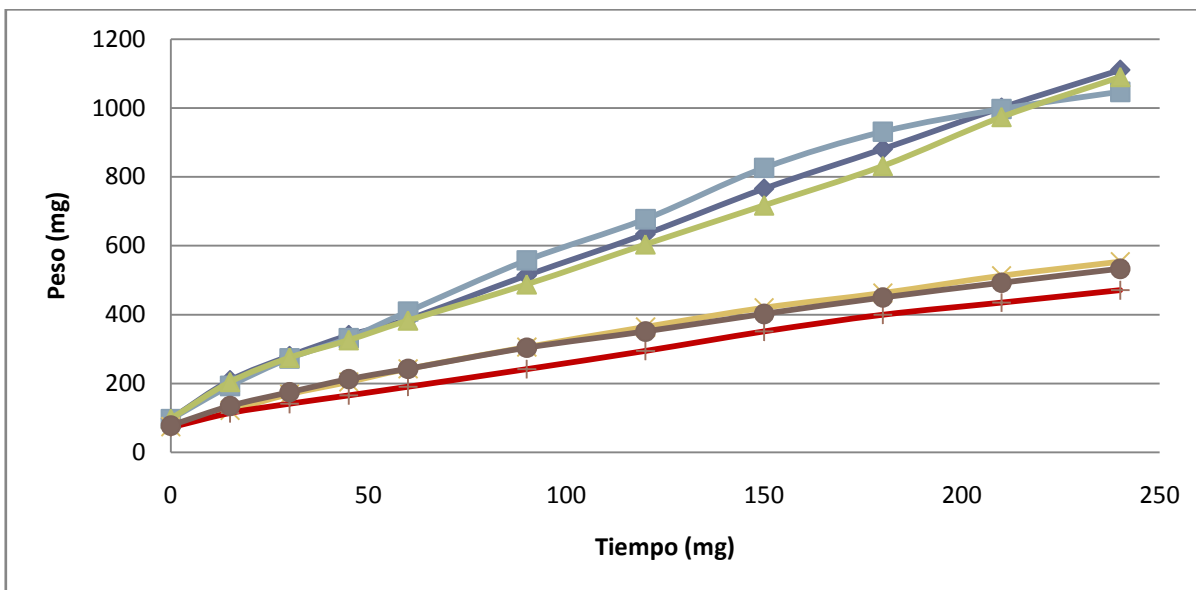
La capacidad de absorción de agua, determinada por el estado de equilibrio hinchado, se debe al balance que ocurre entre las fuerzas osmóticas, debidas al agua que entra en la red, y las fuerzas que ejercen las redes poliméricas en oposición a esa expansión. El proceso de obtención del hidrogel determina la capacidad de hinchamiento que este tendrá, dado que los espacios que se establezcan entre las redes poliméricas flexibles que se formen en dicho proceso determinarán la cantidad de agua que el hidrogel pueda albergar. Esta flexibilidad a su vez se ha mostrado que es función de: el peso molecular, el grado de pureza del polímero y de su concentración en solución acuosa, además de factores propios del método físico o químico de síntesis [Arredondo y Londoño, 2009].

La Figura 14 del anexo es una foto con la comparación visual de los hidrogeles de DMAEMA al 0.1 % y al 0.5 % de DVB después de finalizar la cinética de hinchamiento.

En la Gráfica 3 podemos observar la comparación del peso ganado por los hidrogeles de DMAEMA a las dos concentraciones de DVB y para apreciar mejor dicho aumento a los primeros tiempos se realizó el Gráfico 3a que contiene una ampliación hasta los 240 min de la cinética de hinchamiento.



Gráfica 3. Comparación de peso ganado en función del tiempo a los diferentes pH's de trabajo y a las dos concentraciones de entrecruzante de los hidrogeles (▲) pH=4.5 y 0.1 %, (▲) pH=5.0 y 0.1 %, (▲) pH=5.5 y 0.1 %, (▲) pH 4.5 y 0.5 %, (▲) pH 5.0 y 0.5 %, (▲) pH 5.5 y 0.5 %.



Gráfica 3 a. Ampliación del Gráfico 3. Comparación de peso ganado desde el tiempo cero hasta los primeros 240 min a los diferentes pH's de trabajo y a las dos concentraciones de entrecruzante de los hidrogeles (▲) pH=4.5 y 0.1 %, (▲) pH=5.0 y 0.1 %, (▲) pH=5.5 y 0.1 %, (▲) pH 4.5 y 0.5 %, (▲) pH 5.0 y 0.5 %, (▲) pH 5.5 y 0.5 %.

Al ver el Gráfico 3 y tomando en cuenta el grado de entrecruzamiento podemos observar que el peso ganado por los hidrogeles que se sintetizaron con 0.1 % de DVB prácticamente triplican el peso obtenido por los hidrogeles con concentración de 0.5 % de DVB, a los tres pH's de trabajo. En la Gráfica 3a se observa que los hidrogeles que contienen el divinilbenceno al 0.1 % aumentan de peso mucho más rápido que los que sólo contienen 0.5 % de DVB.

Estos resultados concuerdan con los que obtuvieron Liu y colaboradores en el 2003 en la investigación que realizaron, ellos sintetizaron redes poliméricas de poli(dimetil-aminoetil metacrilato) y poli(óxido de etileno) (PEO). Determinaron la cinética de hinchamiento en función de la concentración de agente entrecruzante al sintetizarlos por medio de radiación gama en tres diferentes tipos de redes poliméricas con 80:20 (A), 90:10 (B) y 95:5 (C) relaciones de peso:peso de DMAEMA:PEO. En los resultados que obtuvieron, al analizar el hinchamiento en una relación peso/peso, se observa que al aumentar el grado de agente entrecruzante PEO el hinchamiento disminuye, logrando un peso máximo de 115 g para los hidrogeles C, para los hidrogeles B el mayor peso que alcanzaron fue de 100 g y los hidrogeles A llegaron a 90 g, en un pH de 1.5, trabajaron también en pH's básicos como 6.5 y 9.0 peso el resultado fue similar para todos los casos.

El comportamiento que muestra el DMAEMA en el estudio de Liu (2003) y el análisis de los hidrogeles de DMAEMA y DVB es el mismo, el peso ganado en función del tiempo aumenta al disminuir la concentración de entrecruzante; a pesar de usar un entrecruzante distinto.

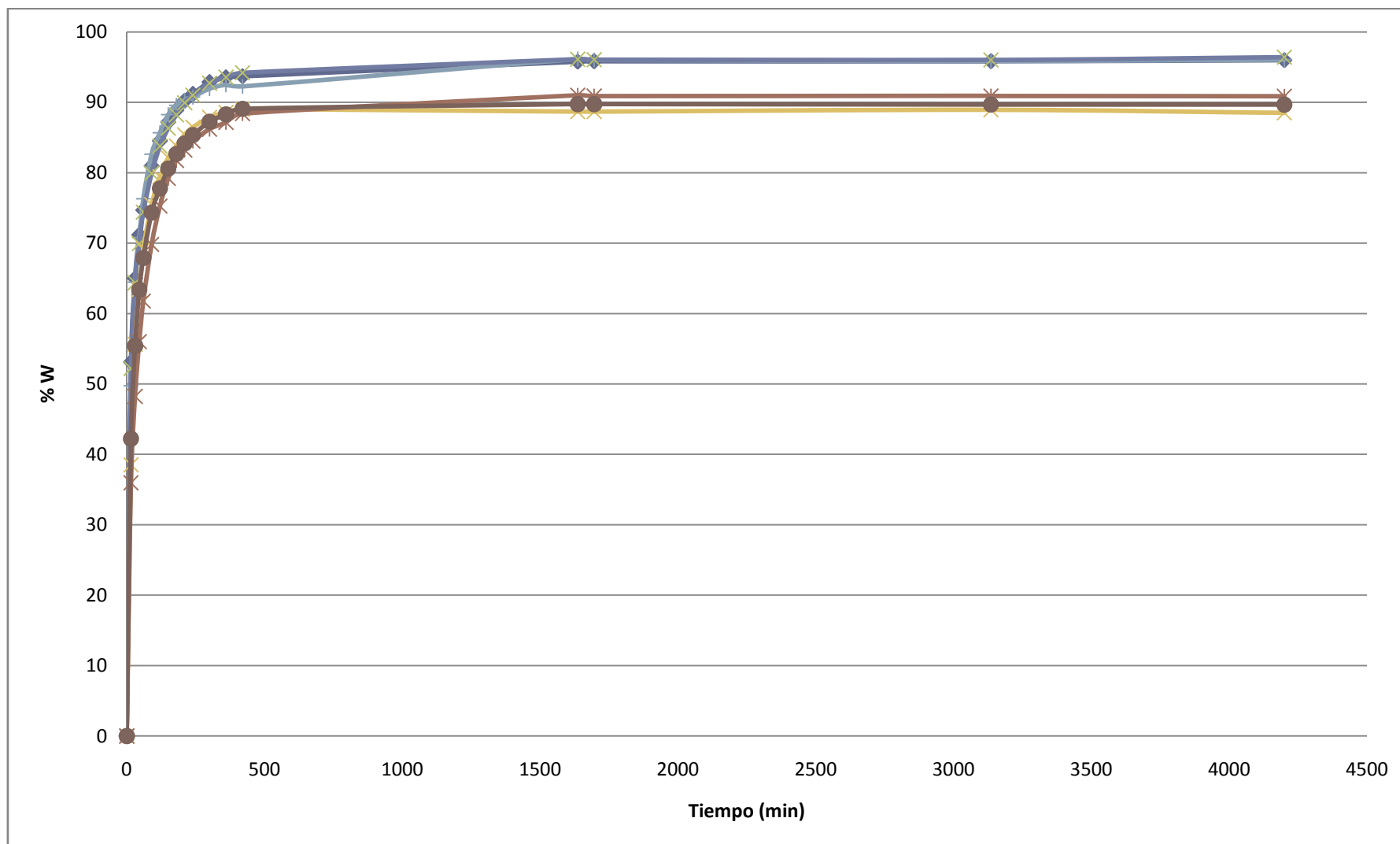
6.1.1 GRADO DE HINCHAMIENTO Y CONTENIDO DE AGUA

Para conocer la cantidad de agua que absorbían los hidrogeles y el porcentaje de hinchamiento con el paso del tiempo se utilizaron las ecuaciones (4) y (5). Dichas ecuaciones también sirven para poder aplicar el modelo de Schott para describir el orden que sigue la cinética de hinchamiento.

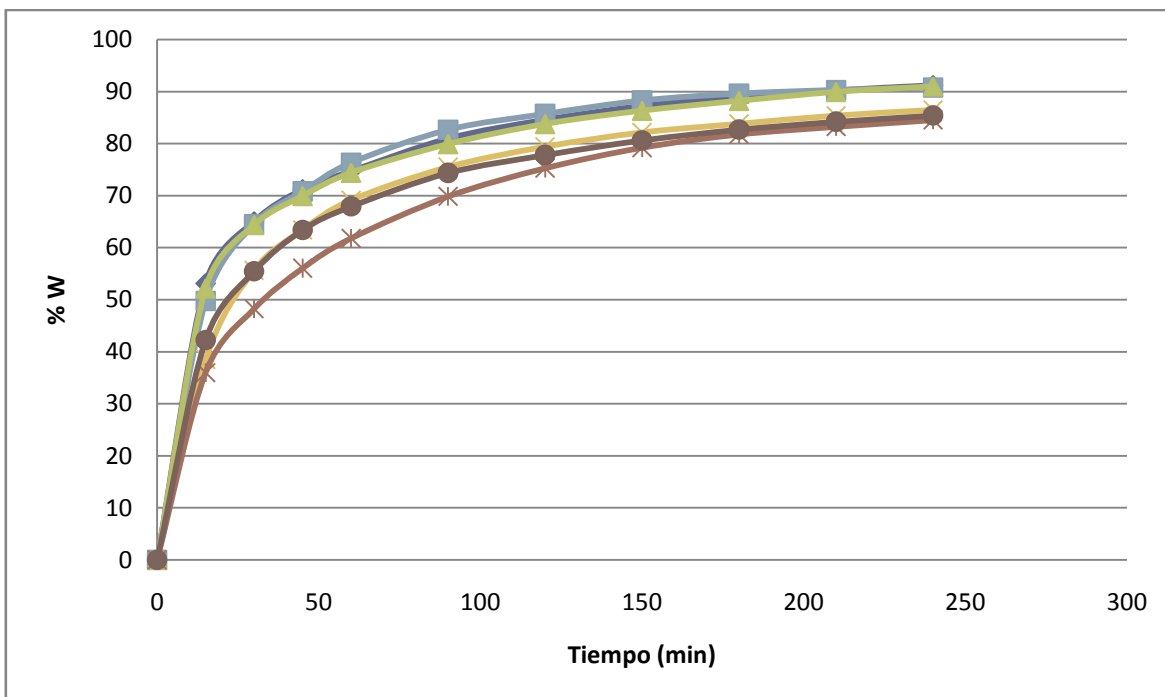
$$W = \frac{\text{Peso húmedo} - \text{Peso seco}}{\text{Peso húmedo}} \times 100 \quad \text{Ecuación (4)}$$

$$H = \frac{\text{Peso húmedo} - \text{Peso seco}}{\text{Peso seco}} \times 100 \quad \text{Ecuación (5)}$$

En las siguientes Gráficas (4 y 4a) se encuentran contenido el porcentaje de hinchamiento a las dos concentraciones de DVB y a los diferentes pH's



Gráfica 4. Grado de hinchamiento W (%) en función del tiempo para los hidrogeles DMAEMA a diferentes pH's (◆) pH=4.5 al 0.1 %, (+) pH=5.0 al 0.1 %, (x) pH=5.5 al 0.1 %, (x) pH 4.5 al 0.5 %, (*) pH 5.0 al 0.5 % (●) pH 5.5 al 0.5 % de DVB.



Gráfica 4a. Ampliación de la Gráfica 4. Grado de hinchamiento W (%) en función del tiempo para los hidrogeles DMAEMA a diferentes pH's del minuto 0 al 240. (◆) pH=4.5 al 0.1 %, (+) pH=5.0 al 0.1 %, (x) pH=5.5 al 0.1 %, (x) pH 4.5 al 0.5 %, (*) pH 5.0 al 0.5 % (●) pH 5.5 al 0.5 % de DVB.

Como se aprecia en las gráficas anteriores los hidrogeles de mayor concentración de divinilbenceno son los que menos hinchamiento presentan. El mayor hinchamiento de los hidrogeles de menor concentración se debe a que presentan menor densidad de entrecruzamiento, por lo que pueden albergar mayor cantidad de agua que los hidrogeles de mayor concentración, con una alta densidad de entrecruzamiento existe menos volumen libre disponible para el hinchamiento de los hidrogeles.

Al comparar el porcentaje de hinchamiento de los hidrogeles (Gráficas 4 y 4a) en cuanto a la concentración de agente entrecruzante nos podemos dar cuenta que a pesar de que el comportamiento parece muy similar los hidrogeles con 0.1 % de divinilbenceno alcanzó un porcentaje mayor, ya que prácticamente llegaron a un 100 % a los tres diferentes pH's, lo que nos indica que tienen una mejor capacidad de contener agua en su interior, y los que tienen 0.5 % solo alcanzaron sólo un 90 %. Esto es debido principalmente a que el grado de agente entrecruzante con el que se sintetizan los hidrogeles sí es un factor importante al momento de hincharse, ya que al tener un grado menor de divinilbenceno el agua puede penetrar mejor y más rápido las redes poliméricas.

Para corroborar si existe una diferencia estadísticamente significativa para el porcentaje de agente entrecruzante se realizó un análisis de varianza de dos variables con los datos de los porcentajes máximos de las cinéticas de hinchamiento, los cuales se muestran en la Tabla 7 y 8.

Tabla 7. Porcentajes de hinchamiento máximo obtenidos en la cinética de hinchamiento a los diferentes pH's y las dos concentraciones de divinilbenceno.

Concentración de entrecruzante /pH	pH 4.5	pH 5.0	pH 5.5
0.1 %	95.9803	96.0327	96.4023
0.5 %	88.5145	90.8521	89.6688

Tabla 8. Resultados del análisis de varianza de los porcentajes de hinchamiento máximo de cada una de las cinéticas realizadas a los diferentes pH's y los dos grados de agente entrecruzante

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Fila 1	3	288.4153	96.1384	0.0529
Fila 2	3	269.0354	89.6785	1.3662
Columna 1	2	184.4948	92.2474	27.8691
Columna 2	2	186.8848	93.4424	13.4193
Columna 3	2	186.0711	93.0356	22.6700

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	62.5968	1	62.5968	91.9425	0.0107	18.5128
Columnas	1.4765	2	0.7382	1.08434	0.4798	19.000
Error	1.3617	2	0.6808			
Total	65.4349	5				

Los resultados de dicho análisis se encuentran en la Tabla 8, en la cual podemos observar que sí existe una diferencia entre los grados de entrecruzamiento de los hidrogeles ya que la F calculada (91.9) es mayor a la F crítica (18.5) para las filas de la Tabla 7, es decir, para las dos concentraciones de divinilbenceno (0.1 y 0.5 %).

Para el caso de las diferencias entre el pH se ve que como la F calculada (1.08) es menor que la F crítica (19) la diferencia que existe no es estadísticamente significativa para el aumento del peso al paso del tiempo a los diferentes pH's. Todo esto con un $\alpha = 0.05$.

La manera en que se forman las redes poliméricas es uno de los factores más importantes después del comportamiento físico del material polimérico. Los entrecruzamientos y los puntos de ramificación son uniones reales de conexión entre dos o más segmentos de las mismas cadenas o de diferentes cadenas. La red tridimensional del polímero es estabilizada por el agente entrecruzante el cual puede presentar enlaces covalentes, cargas complejas, enlaces de hidrógeno, de Van Der Waals o interacciones hidrófobas. El grado de entrecruzamiento de un hidrogel determina sus propiedades de hinchamiento y, por tanto, su aplicabilidad [García *et al.*, 2003].

Determinar el grado de hinchamiento (W) es importante ya que esto puede darnos una idea de si el hidrogel es funcional en la liberación de medicamentos o no, ya que al tener el valor de W en el equilibrio da un idea de que tan adecuados son los hidrogeles para alojar grandes cantidades de agua en su interior ya que en la mayoría de los casos la manera de cargar un principio activo o sustancia en una matriz polimérica es por medio de una solución saturada seguida de una desorción, pero si el hidrogel no puede absorber la suficiente cantidad de líquido puede que no absorba tampoco las moléculas del principio activo con el que se pretende trabajar.

La concentración del agente entrecruzante no solo afecta el peso del hidrogel al paso del tiempo cuando es sumergido en una solución acuosa, como es de esperarse, también juega un papel importante en el grado de hinchamiento, ya que a medida que aumenta el grado de entrecruzamiento en un material polimérico se hace más difícil la penetración del solvente en el interior de la masa polimérica y trae como consecuencia que el proceso de relajación de las tensiones de las cadenas del polímero sea más difícil.

La concentración de divinilbenceno que se utiliza en la síntesis de hidrogeles con DMAEMA tiene una gran importancia debido a que afecta el grado de hinchamiento como se observó en los hidrogeles de DMAEMA y DVB, otro estudio en que se corroboró este hecho es el de Echeverri y colaboradores en 2009, donde recabaron resultados parecidos a los que se muestran en las Gráficas 4 y 4a. Ellos sintetizaron hidrogeles de alcohol polivinílico (PVA) en concentraciones de 7.5 y 12 %, en donde encontraron que los hidrogeles que contenía menor porcentaje de PVA hincharon más. García y Escobar junto con su grupo de investigación realizaron un experimento similar en 2003, ellos sintetizaron hidrogeles con ácido itacónico (IA) y ácido metacrílico utilizando N, N-metilenbisacrilamida (NMBA) como agente entrecruzante al 0.25 y 0.5 % donde el grado de hinchamiento fue mayor para los hidrogeles que contenían menor IA y NMBA.

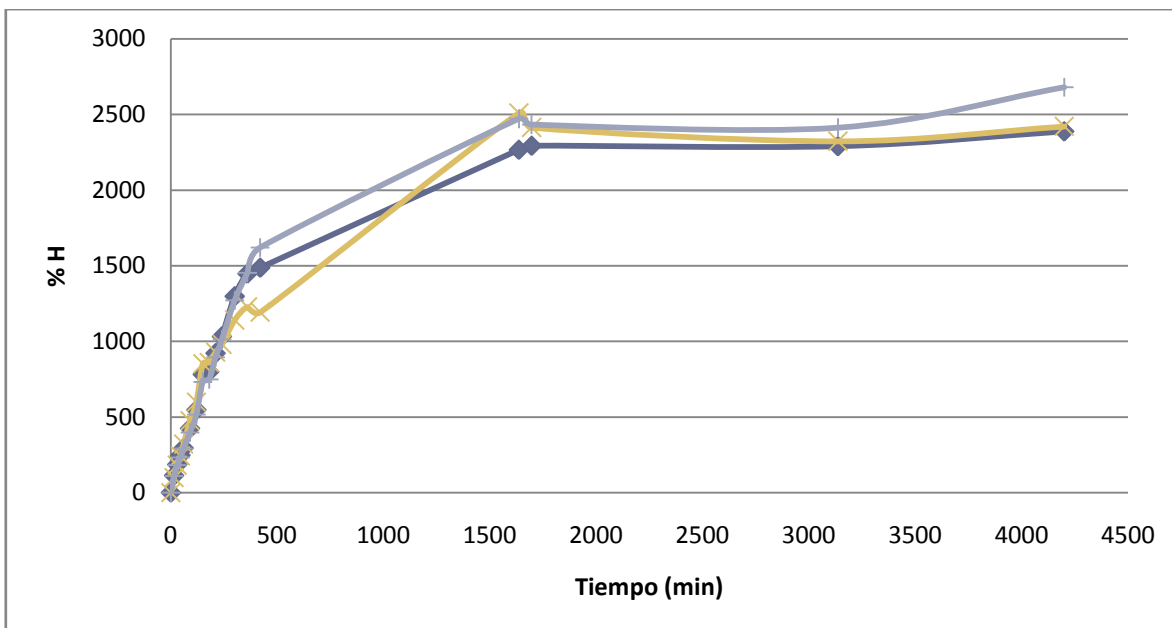
Otra investigación en donde se encontró que el agente entrecruzante tiene efecto sobre el porcentaje de hinchamiento se realizó en el año 2000 por Traitel *et al.*; ellos estudiaron la liberación controlada de insulina en hidrogeles sensibles a la glucosa hechos de poli(2-hidroxietil metacrilato-co-N,N-dimetilaminoetil metacrilato), atrapando en ellos glucosa oxidasa, catalasa e insulina.

Estos investigadores evaluaron la morfología del polímero y la disponibilidad de oxígeno en la cinética de hinchamiento y liberación de la insulina. La morfología del polímero fue modificada al variar la concentración de agente entrecruzante (tetraetilen glicol metacrilato) de 0-0.95 vol %. La disponibilidad del oxígeno fue probada al variar la concentración de catalasa inmovilizada (0-15 unidades de catalasa por unidad de glucosa oxidasa) y por burbujeo de oxígeno en el medio. Los resultados demostraron que:

- Los hidrogeles que no contenían agente entrecruzante fueron estables en agua y su sensibilidad al pH y la glucosa fue mayor que los hidrogeles que estaban entrecruzados químicamente.
- La inclusión de catalasa inmovilizada y la glucosa oxidasa mejora el hinchamiento en hidrogeles sintetizados sin agente entrecruzante.

Los resultados que obtuvieron donde se ve el efecto de la concentración de agente entrecruzante muestran que al aumentar el grado de entrecruzante disminuye el grado de hinchamiento de los hidrogeles, que en este caso lo midieron como captación de agua; los que no tenían agente entrecruzante llegaron hasta 3 % a diferencia de los que contenían 0.95 % que alcanzaron solo un 1.7 %.

En la Gráfica 6 se puede observar la cantidad de agua (% H) captada por los hidrogeles con 0.1 % de DVB.

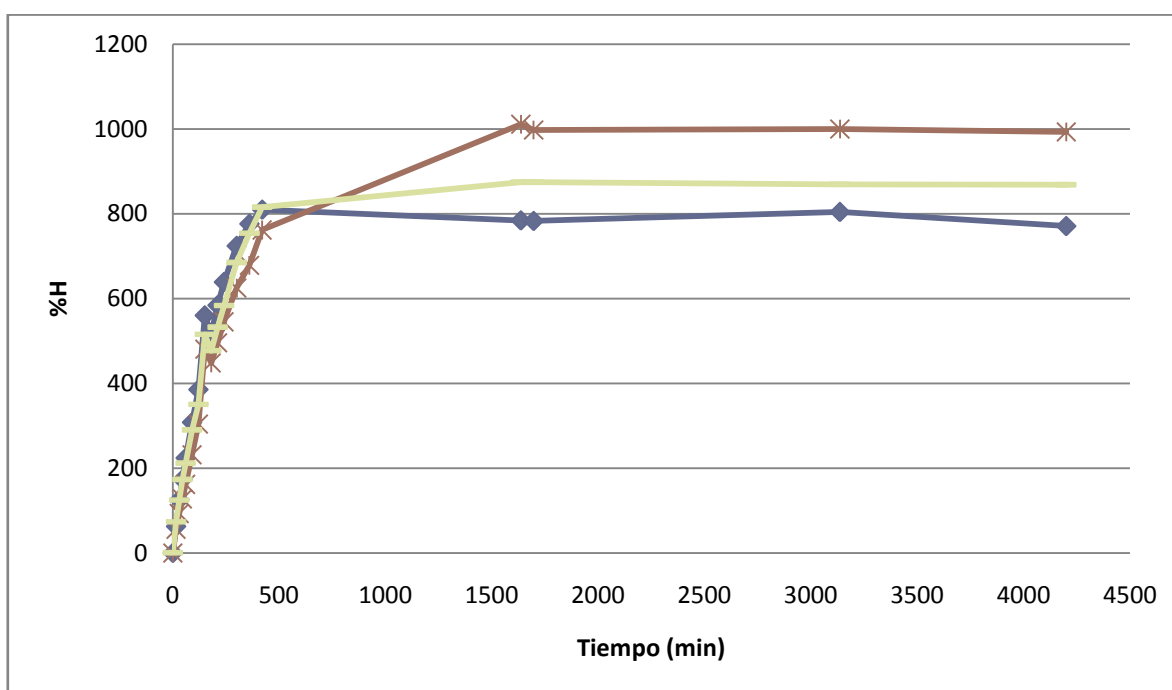


Gráfica 5. Contenido de agua H (%) en función del tiempo para los hidrogeles DMAEMA con 0.1 % de agente entrecruzante a diferentes pH's (◆) pH=4.5, (×) pH=5.0, (+) pH=5.5.

Podemos ver que a pH de 5.5 el hidrogel absorbe ligeramente más agua que a pH de 5.0 ó 4.5 a cualquier tiempo en el que los comparemos. A pH 5.0 en tiempos mayores a las 7 horas se observa

una irregularidad en la cantidad de agua absorbida debido a que el hidrogel se fragmentó. El experimento se realizó dos veces y en ambas ocasiones el hidrogel se partió, esto podría representar un problema para los estudios de liberación de un principio activo, por lo que se debe tener cuidado al momento de cargar cualquier principio activo. Los hidrogeles con esta baja cantidad de entrecruzante no muestran suficiente resistencia física por lo que es recomendable aumentar la cantidad de entrecruzante o bien, agregar un agente distinto como el PEO o el propargil acrilato (Pro A).

En la Gráfica 7 está representada la cantidad de agua (% H) absorbida por los hidrogeles al 0.5 % de DVB.



Gráfica 6. Contenido de agua H (%) en función del tiempo para los hidrogeles DMAEMA con 0.5 % de agente entrecruzante a diferentes pH's (◆) pH=4.5, (×) pH=5.0, (—) pH=5.5.

En la gráfica anterior podemos notar que el pH es un factor importante para que el agua pueda penetrar las redes de polímero. Al principio todos mostraron un comportamiento similar ya que no se muestra una diferencia visual significativa, pero después de las primeras 8 horas se comienza a notar un cambio. A pH de 4.5 se ve que en lugar de aumentar disminuye y aumenta de manera irregular, a pH 5 observa un comportamiento que se mantiene constante hasta los 3 días que duró el estudio, esto quiere decir que llegó al equilibrio y no muestra ninguna irregularidad. A pH 5.5 se tiene un comportamiento muy parecido al de pH 5.0 solo que la cantidad de agua absorbida fue menor.

Con estos datos y lo comentado anteriormente con el grado de hinchamiento (W) podemos suponer que el hidrogel que podría presentar una mejor aplicabilidad en la liberación de un principio activo es el que se trabaja a pH de 5.0.

Pero en cuanto a los dos grados de entrecruzante el que obtuvo un mejor contenido de agua fue el que está al 0.1 % y esto se hace notar por mucho ya que los que contienen 0.5 % llegaron solo a un 1000 % de contenido de agua y los de 0.1 % llegaron al mismo 1000 % al principio de la prueba, con esto podemos afirmar que los hidrogeles más adecuados para ser utilizados en la liberación de principios activos son los que contienen solo 0.1 % de agente entrecruzante, y de estos el mejor pH para llevar a cabo la liberación es 5.5 ya que fue, de todos, el que obtuvo un valor de H mayor; aunque también debe considerarse el tamaño que alcanza pues podría ser indeseable un hinchamiento excesivo.

Un estudio en donde se calculó la cantidad de agua en hidrogeles sintetizados a partir de DMAEMA y que muestra un comportamiento similar a los hidrogeles de DMAEMA y DVB es el de Zhang y su grupo (2010), en el que sintetizaron y caracterizaron hidrogeles de PNIPAM y PDMAEMA copolimerizados con propargil acrilato (Pro A) como agente entrecruzante. En donde los hidrogeles mostraron una respuesta rápida al pH y temperatura, la cual se reflejó en el grado de hinchamiento y ciclos reproducibles de hinchamiento/contracción. También cargaron y liberaron ceftriaxona sódica demostrando ser sistemas viables de liberación de medicamentos.

En su estudio calcularon la razón de hinchamiento o contenido de agua que captaron los hidrogeles de P(DMAEMA-co-Pro A) a dos diferentes concentraciones (5 y 10 %) y a diferentes pH's (4.0, 7.0 y 9.0). Sus resultados mostraron que sin importar el pH los hidrogeles que captaron mayor cantidad de agua fueron los que se sintetizaron con 5 % de ProA ya que estos llegaron hasta un 2000 % y los que se sintetizaron con 10 % de ProA sólo llegaron a 1000 %. Estos resultados coinciden con los que se observan en las Gráficas 5 y 6, donde los hidrogeles que captaron más agua fueron los que contenían la menor concentración de DVB.

Los hidrogeles de DMAEMA y DVB no solo mostraron un resultado parecido en cuando a la concentración de agente entrecruzante con los resultados de los hidrogeles de DMAEMA co Pro A en el hinchamiento, también mostraron similitud en el comportamiento frente a el pH. Los datos que obtuvieron a los tres pH's a los que trabajaron fueron similares a los que se obtuvieron con los hidrogeles de DMAEMA y DVB ya que sin importar la concentración de agente entrecruzante los hidrogeles hincharon mejor al pH ácido (4.0) y a pH neutro (7) que a pH básico (9.0), pero de un pH de 4.0 a uno de 7.0 la diferencia que se observa no es mucha, ya que ambos se comportaron prácticamente igual al equilibrio. Esto concuerda con todos los resultados que se obtuvieron con los hidrogeles de DMAEMA y DVB, ya que a pH de 4.5, 5.0 y 5.5 el comportamiento es similar debido a que, aunque entre ellos parece haber una diferencia en las gráficas, como se mostró en la Tabla 8 la diferencia entre los pH's muy ligera.

Quintanar y colaboradores publicaron en el 2000 una investigación con hidrogeles sintetizados a partir de DMAEMA utilizando divinilbenceno como agente entrecruzante al 0.1 % pero en su investigación el hidrogel contenía metil metacrilato como copolímero, a una razón de 30/70 %.

Encontraron también que a pH's ácidos como pH 2.6 hubo un incremento hasta de un 200 % en el tamaño a los 150 min. Pero en un hidrogel que se manejó a pH de 5.0 el aumento se vió muy limitado en comparación del hidrogel de DMAEMA con 0.1 % de DVB sin el metil metacrilato, ya que a los 480 min aproximadamente el gel que contenía el metilmetacrilato sólo aumento de un 40 % y el hidrogel que no lo contenía a los 480 min aumentó de más del 1500 %. A pesar que el agente entrecruzante y la concentración de este son iguales los resultados son distintos. Esto se atribuye a que en ese trabajo el DMAEMA se encontraba en compañía de un copolímero como lo es el metil metacrilato lo que pudo limitar el hinchamiento.

6.1.2 MODELO DE SCHOTT PARA EL HINCHAMIENTO DE LOS HIDROGELES

La segunda ley de Fick puede ser utilizada para analizar el comportamiento del hinchamiento de los hidrogeles, en esta Fick propone:

$$\frac{M_t}{M_\alpha} = 4 \sqrt{\frac{Dt}{\pi l^2}} \quad \text{Ecuación (9)}$$

donde M_t y M_α son la ganancia de agua a un tiempo t y en el equilibrio, D es el coeficiente de difusión y l es el grosor de la película [Guerra, García, Escobar, Bada y Katime, 2003].

Schott (1992) propuso un modelo para las matrices poliméricas que no se ajustaban al primer orden debido a que el espesor de la película no permanece constante y por ello se dice que estas matrices no pueden ser explicadas por el modelo que propuso Fick en la difusión de películas delgadas.

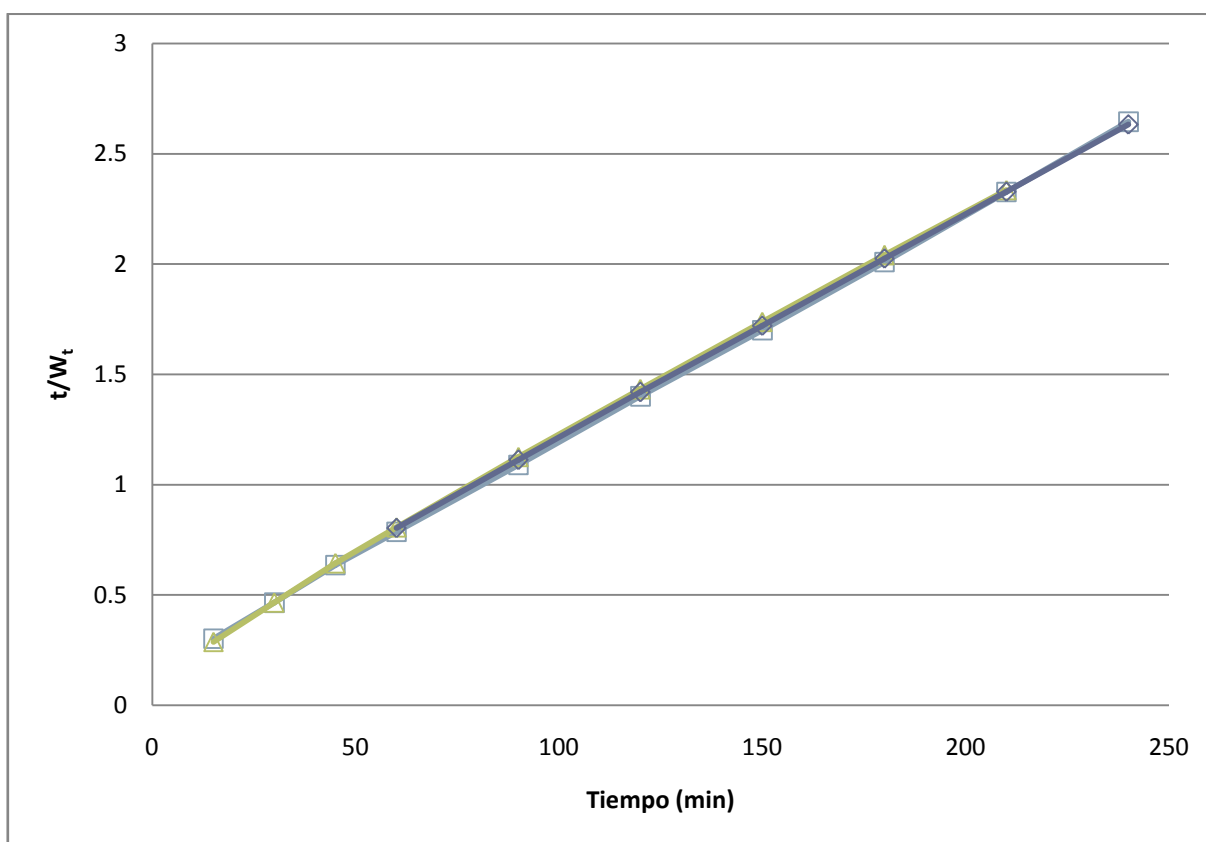
Se ha demostrado que para el segundo orden cinético M , el recíproco del promedio de hinchamiento (t/W_t) está relacionado con el tiempo de tratamiento según la ecuación lineal [Zuluaga y Muñoz, 2006]:

$$\frac{t}{W_t} = \frac{1}{kW_\alpha^2} + \frac{1}{W_\alpha} t \quad \text{Ecuación (1)}$$

Debido a que los hidrogeles que se sintetizaron con DMAEMA y divinilbenceno, utilizado como agente entrecruzante, en dos diferentes concentraciones, pierden su forma desde el principio, es decir, al momento de absorber agua su tamaño aumenta, no se puede explicar su hinchamiento por una ecuación de primer orden, sino por una de segundo.

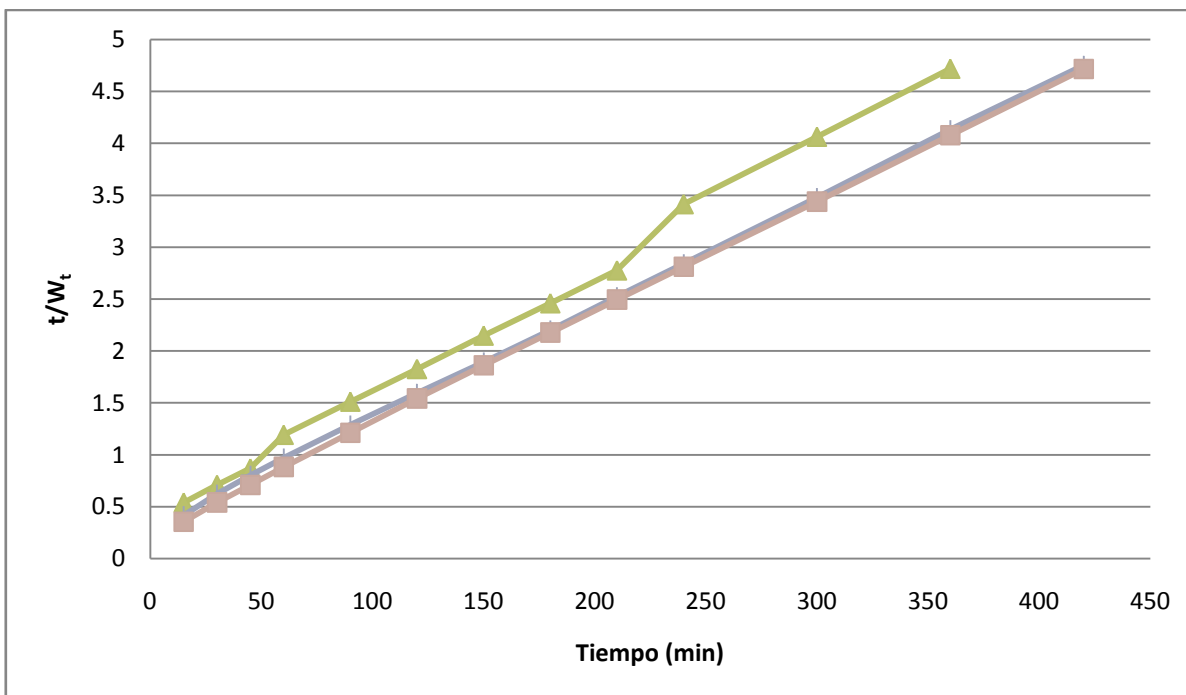
Los hidrogeles al 0.1 % de DVB fueron los que más perdieron su forma inicial, ya que al tener un cantidad tan pequeña de entrecruzante hincharon de una manera desmesurada, tanto que hasta se tuvo que cambiar el recipiente en el que se estaba realizando el estudio debido a que con el que se comenzó era demasiado pequeño y limitaba su absorción de agua. Su hinchamiento también se hace visible al tener hidrogeles que se fragmentaron y otros que perdieron pequeños fragmentos al momento de secarlos para quitarles el exceso de agua y al tratar de sacarlos de las soluciones amortiguadoras para poder ser pesados.

En la Gráfica 7 se muestran las rectas que se obtuvieron al tratar los datos con la ecuación de Schott y se puede observar que los tres pH's a los que se trabajó se ajustan de manera adecuada.



Gráfica 7. Variación de t/W_t contra el tiempo según el modelo teórico de la difusión de Schott para las muestras estudiadas al 0.1 % a diferentes pH's (◆) pH=4.5, (■) pH=5.0, (▲) pH=5.5.

La Gráfica 8 muestra la representación del modelo de Schott para los hidrogeles al 0.5 % de entrecruzante a los diferentes pH's.



Gráfica 8. Variación de t/W_t contra el tiempo según el modelo teórico de la difusión de Schott para las muestras estudiadas al 0.5 % a diferentes pH's (▲) pH=4.5, (+) pH=5.0, (■) pH=5.5.

Los hidrogeles con una concentración de 0.5 % de entrecruzante también cambiaron su forma y tamaño inicial, no de la misma manera que los hidrogeles al 0.1 % pero al igual que ellos el tamaño se modificó visiblemente desde el principio, es por ello que estos también fueron analizados por el modelo que propuso Schott.

En la Tabla 9 están contenidos los valores del coeficiente de correlación y el valor de la constante de rapidez de hinchamiento k para las dos concentraciones de entrecruzante y los diferentes pH's..

Tabla 9. Valores de la constante k de Schott y los valores del coeficiente de correlación para el hinchamiento en los dos grados de entrecruzamiento.

		k	r^2
DMAEMA 0.1 %	pH 4.5	0.0005	0.9999
	pH 5.0	0.0007	0.9999
	pH 5.5	0.0007	0.9993
DMAEMA 0.5 %	pH 4.5	0.0004	0.9967
	pH 5.0	0.0004	0.9998
	pH 5.5	0.0005	0.9998

De acuerdo con la ecuación 1 el valor de k representa la velocidad con la que el hidrogel absorbe agua y comparando los valores podemos ver que los hidrogeles que presentan un valor mayor de k son los hidrogeles al 0.1 % ya que tienen una rapidez mayor a pH 5.5 y 5.0 que los de 0.5 %, a pesar de que esta diferencia no es tan notoria como se podría esperar esto concuerda con todo lo reportado y una vez teniendo todos estos resultados podemos ver que los hidrogeles al 0.1 % son

mejores para absorber agua, el único inconveniente es que hinchan demasiado y se fragmentan, esto puede presentar un problema si es que se pretenden usar como sistemas de liberación controlada.

Para todos los casos se hace notar que los valores del coeficiente de correlación están muy cercanos a 1, lo que concuerda con lo que se ve en las gráficas, es por esto que podemos decir que todas las cinéticas de hinchamiento se adecuan bien a un comportamiento de segundo orden.

6.2 PERFILES DE LIBERACIÓN

Los hidrogeles representan materiales muy apropiados para las aplicaciones biomédicas ya que, por un lado, muestran buenas propiedades de biocompatibilidad, debido principalmente a su consistencia blanda, elástica y contenido de agua. Por otro lado, son materiales inertes por lo que las células y proteínas no tienden a unirse a su superficie y además, sus características de hinchamiento en medios líquidos les aportan la propiedad de absorber, retener y liberar bajo condiciones controladas, algunas soluciones orgánicas.

La cinética de liberación del fármaco o principio activo, incluida la velocidad de difusión, depende de las propiedades físicas del polímero, especialmente de su peso molecular y de su solubilidad en agua y el hidrogel, además del área superficial, la geometría y la densidad de la membrana del hidrogel [Arredondo y Londoño, 2009].

Como es de esperarse, en el proceso de liberación de principios activos disueltos o encapsulados en un polímero hacia el medio externo, éstos deben atravesar la barrera que supone la superficie del hidrogel, por lo cual las condiciones de estructura y forma de la superficie son un factor importante en la liberación. Este factor también se puede controlar desde la síntesis de la red polimérica e incluye el control del tamaño de poro.

El DMAEMA es un polímero que se ha estudiado ya como un sistema de liberación controlada de principios activos, mostrando, en algunas ocasiones, tiempo máximos de liberación de hasta 125 horas como lo hicieron Schillemans y colaboradores (2010) al sintetizar hidrogeles de DMAEMA con Dex-metacrilato y analizar la manera en la que liberaba Mioglobina y Citocromo C. También obtuvieron valores de 700 horas para el caso de liberación de albúmina de suero bovino según las gráficas que reportan en su artículo.

Un estudio parecido al de Schillemans es el que realizó Wang y colaboradores en 2009, ellos también experimentaron con albúmina de suero bovino, sólo que ellos trabajaron con ácido 3-acrilamidafenilborónico (AAPBA). Dejaron de reportar resultados a las 8 horas y en los resultados que muestran se nota que es justamente en ese momento se alcanza el equilibrio. Ellos trabajaron a dos diferentes pH's (4.0 y 7.4), el estudio a pH de 4.0 se sigue desde un tiempo 0 hasta 150 minutos obteniendo un 25 % de cantidad liberada y continuando con el pH de 7.4 llegando hasta

las 8 horas pero obteniendo solo un máximo liberado de 10 %. También se realizó a diferentes temperaturas (25°, 37° y 45°C), reportando que al aumentar la temperatura la liberación es en menor cantidad pero a las tres temperaturas se observa el mismo perfil de liberación. Y por último con diferentes concentraciones de glucosa (0, 2, 3, 5 g/L) en donde de igual manera, al aumentar la concentración de glucosa se disminuye el porcentaje de liberación pero mostrando que en todos los casos alcanza el equilibrio en los 480 minutos.

6.2.1 PERFIL DE LIBERACIÓN DE NITRATO DE MICONAZOL

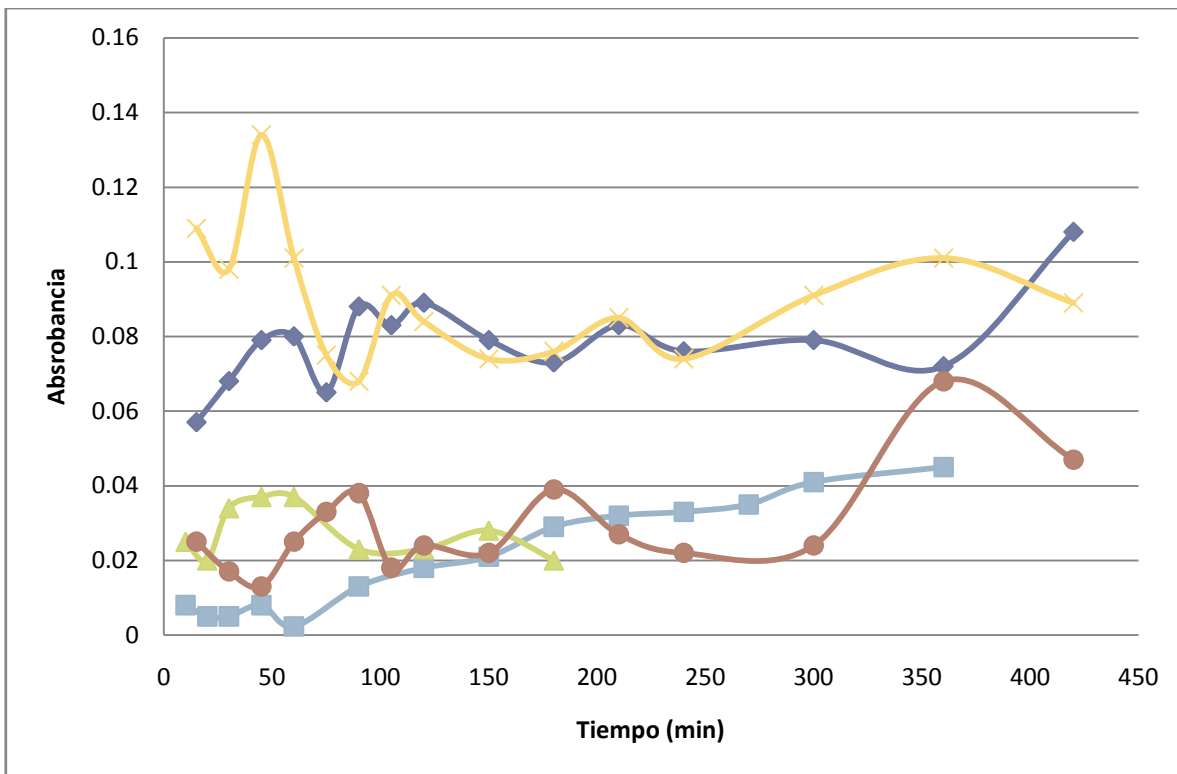
El nitrato de miconazol es un antifúngico ampliamente utilizado en las infecciones vaginales causadas por hongos o levaduras, las presentaciones comunes existentes en el mercado que contienen este principio activo van desde una crema hasta óvulos y tabletas vaginales. El problema de estas presentaciones es que su acción no es tan específica o en ocasiones la liberación no es la adecuada, ya que en el caso de las cremas, estas pueden quedarse en la ropa y ya no ser absorbidas o las tabletas son demasiado incómodas y en ocasiones dolorosas.

El hecho de que exista una opción de una presentación farmacéutica de fácil aplicación, no incomoda y que sea más específica como los hidrogeles sensibles al pH (ya que la vagina presenta un pH ácido) dan una probabilidad a mejorar esta vía de administración.

Se eligió el nitrato de miconazol como principio activo debido a que, como ya se mencionó, es un antifúngico utilizado ampliamente en las patologías vaginales (que es el sitio en donde se espera usar los hidrogeles), pero debido a que no es soluble en agua se tuvo que utilizar un tensoactivo o surfactante (Brij® 58) para poder disolverlo en las soluciones amortiguadoras. Se realizaron varias pruebas para saber a qué concentración de Brij® 58 se puede disolver mejor el miconazol y se observó que a 2.5 % p/p se disolvía por completo, pero al encontrarse en una concentración relativamente elevada se debe cuidar la agitación debido a que se forma espuma.

La carga del principio activo se realizó de varias maneras, primero se preparó una solución de aproximadamente 40 mg de nitrato de miconazol en 20 ml de solución de agua con Brij® 58 dejándolo por 48 horas, pero este hidrogel al 0.1 % se fragmentó, el de 0.5 % si se pudo poner a secar. Se realizó otra carga con 30 mg de miconazol en una solución de 20 ml pero ahora en solución amortiguadora de pH 4.5 y 5.0 con Brij® 58, al no obtener buenos resultados en los perfiles de liberación, se determinó preparar una solución sobresaturada de miconazol, en la que se sumergieron los hidrogeles a 0.1 % y 0.5 %. Dicha solución se preparó pesando 90 mg de miconazol y disolviéndolos en 30 ml de solución amortiguadora con Brij® 58 a los diferentes pH's tratando de acomodar una malla que sostuviera al hidrogel dentro de la solución sin tocar el fondo ya que el sistema se iba a someter a agitación constante durante 24 horas, pasado este tiempo la solución pasó de un color blanco a uno ligeramente transparente, lo que nos podría indicar que el hidrogel absorbió el miconazol. Posteriormente se puso a secar y se analizó el perfil de liberación.

Los perfiles de liberación obtenidos para el nitrato de miconazol incorporado en los hidrogeles de DMAEMA con las dos concentraciones de DVB se presentan en la Gráfica 9.



Gráfica 9. Cinética de liberación de nitrato de miconazol en DMAEMA a los diferentes grados de entrecruzamiento. (◆) 1ª liberación a 0.1 % de DVB a un pH de 4.5, (■) 2ª Liberación a 0.1 % de DVB a un pH de 4.5, (×) 1ª Liberación a 0.5 % de DVB a un pH de 4.5 (▲) 2ª Liberación a 0.5 % de DVB a un pH de 4.5, (●) Liberación a 0.5 % de DVB a pH 5.5. Todos en solución Brij® 58.

Los datos que se obtuvieron en la liberación del principio activo no muestran una tendencia logarítmica, como se esperaba al transcurrir el tiempo. La línea que indica la primera liberación al 0.1 % no muestra ninguna tendencia, ya que sin importar el tiempo la absorbancia obtenida de las muestras que se tomaron suben y bajan, pero no solo esta liberación es la que muestra esta tendencia, de hecho todas las liberaciones sin importar el pH o la concentración de divinilbenceno muestran el mismo comportamiento.

A pesar de que algunas liberaciones se realizaron por duplicado en algunos casos en lugar de mejorar la liberación empeoro como es el caso del pH 4.5 a 0.5 %, en donde la segunda liberación dio absorbancias más pequeñas que la primera. La liberación al 0.1 % a pH 4.5 tuvo un resultado similar, solo que en este caso después de los 50 minutos parecía que iba a empezar a dar una tendencia logarítmica.

Las lecturas de las absorbancias no pueden ser interpoladas en la curva de calibración debido a que todas se encuentran muy por debajo de cualquier lectura y así no es posible poder conocer la concentración a ninguno de los tiempos.

Al no poder conocer la concentración no es posible poder llevar a cabo la aplicación de ninguno de los modelos matemáticos que se esperaba comparar para poder saber el orden de la cinética de liberación. Se esperaba poder aplicar el modelo de Peppas y de Higuchi.

Los resultados erráticos obtenidos en esta cinética se atribuyen a una inadecuada carga del principio activo dentro del hidrogel, puede que fuera necesario sumergir los hidrogeles más tiempo para asegurar que el principio activo difundiera dentro del gel, o definitivamente, el método de carga empleado (hinchamiento-secado) no es el adecuado para incorporar este principio activo.

Debido a todos estos contratiempos se decidió cambiar el principio activo por uno que fuera completamente soluble en agua o en soluciones acuosas. Una buena opción fue el metronidazol ya que de él se conoce su amplio uso en la administración vaginal para infecciones y este principio activo si puede ser detectado en el espectrofotómetro UV en soluciones acuosas sin necesidad de un agente tensoactivo.

6.2.2 PERFIL DE LIBERACIÓN DE METRONIDAZOL

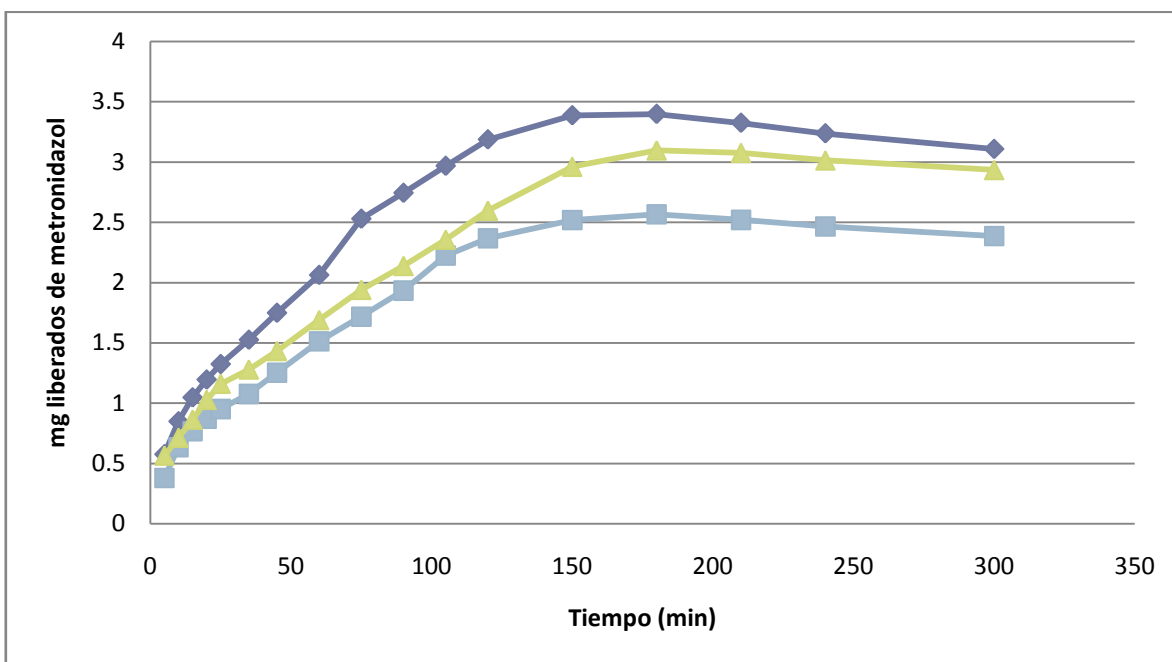
El metronidazol es un agente sintético antibacteriano y antiparasitario que se encuentra clasificado dentro de la clase de nitroimidazoles, y cuyo uso en la práctica clínica ya tiene más de 35 años. Su indicación original fue para el tratamiento de infecciones provocadas por *Trichomonas vaginalis*, pero con el paso del tiempo se ha ido ampliando su espectro de acción, utilizándose hoy en día en el tratamiento de una variedad de infecciones provocadas por diferentes tipos de organismos. El metronidazol inicialmente fue aprobado por la Asociación de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) para uso humano en 1963, se encuentra disponible en formulación oral, parenteral, vaginal y tópica.

El metronidazol también lo podemos encontrar en pomadas, óvulos, tabletas (orales y vaginales), geles; y presenta los mismos problemas que el miconazol, son de un administración incomoda y poco específica.

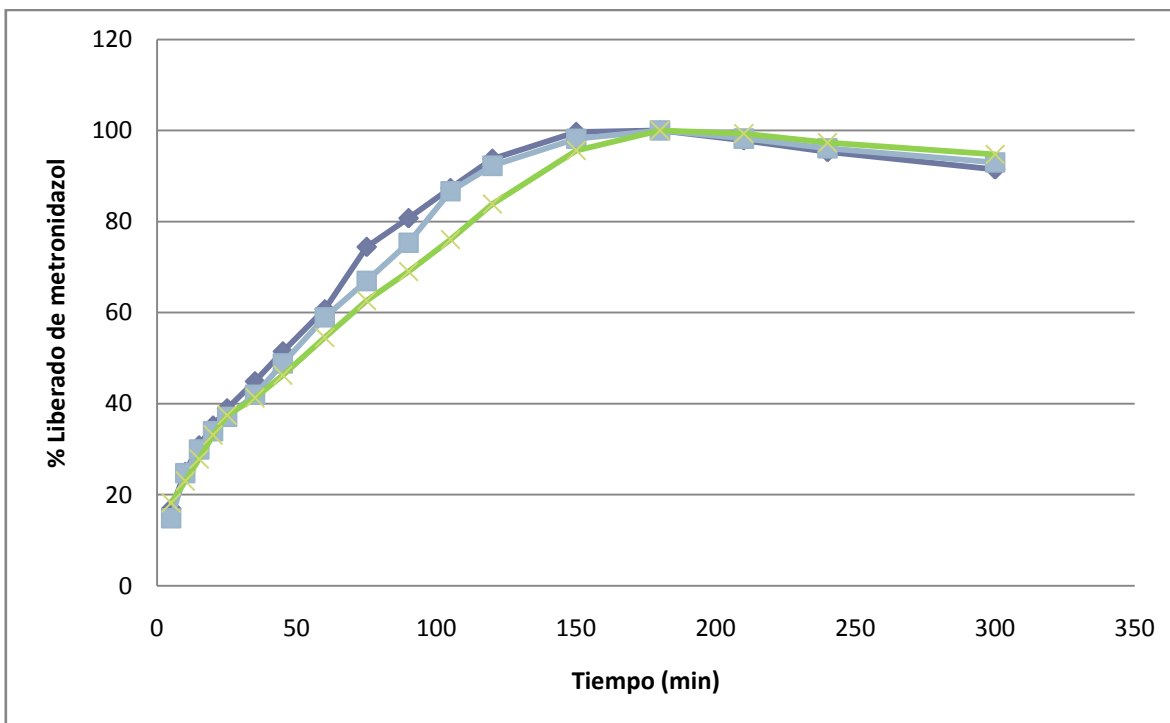
Antes de iniciar la carga del metronidazol en los hidrogeles se realizaron pruebas de solubilidad en agua, ya que en su monografía se menciona que en agua es soluble 1 g en 100 ml, pero en ocasiones varía un poco por la pureza del reactivo, el tiempo que lleva almacenado o la humedad que pudiera tener o algunos otros factores.

Para cargar el metronidazol dentro del hidrogel de DMAEMA primero se preparó una solución de 90 mg de metronidazol en 10 ml de solución amortiguadora para poder sumergir el hidrogel. Se dejó cargando durante 24 h, y luego secó durante 72 h. Cuando el hidrogel se encontraba seco se ajustó un baño maría a 37°C en donde se colocó un frasco con 30 ml de solución amortiguadora y el hidrogel dentro. A diferentes tiempos de la prueba se recolectaron muestras para cuantificar el principio activo.

A continuación se muestran los perfiles de liberación del metronidazol a partir de los hidrogeles de DMAEMA en las dos concentraciones de DVB que se utilizaron. En la Gráfica 10 y 11 se encuentra la liberación en los hidrogeles al 0.1 % de agente entrecruzante, en miligramos liberados y en % de liberación, respectivamente.



Gráfica 10. Cinética de liberación de Metronidazol en DMAEMA con 0.1 % de agente entrecruzante a pH (◆) pH=4.5, (■) pH=5.0, (▲) pH=5.5.



Gráfica 11. Perfil de liberación de Metronidazol en DMAEMA con 0.1 % de agente entrecruzante en soluciones amortiguadoras a diferentes pH's, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio (◆) pH=4.5, (■) pH=5, (×) pH=5.5.

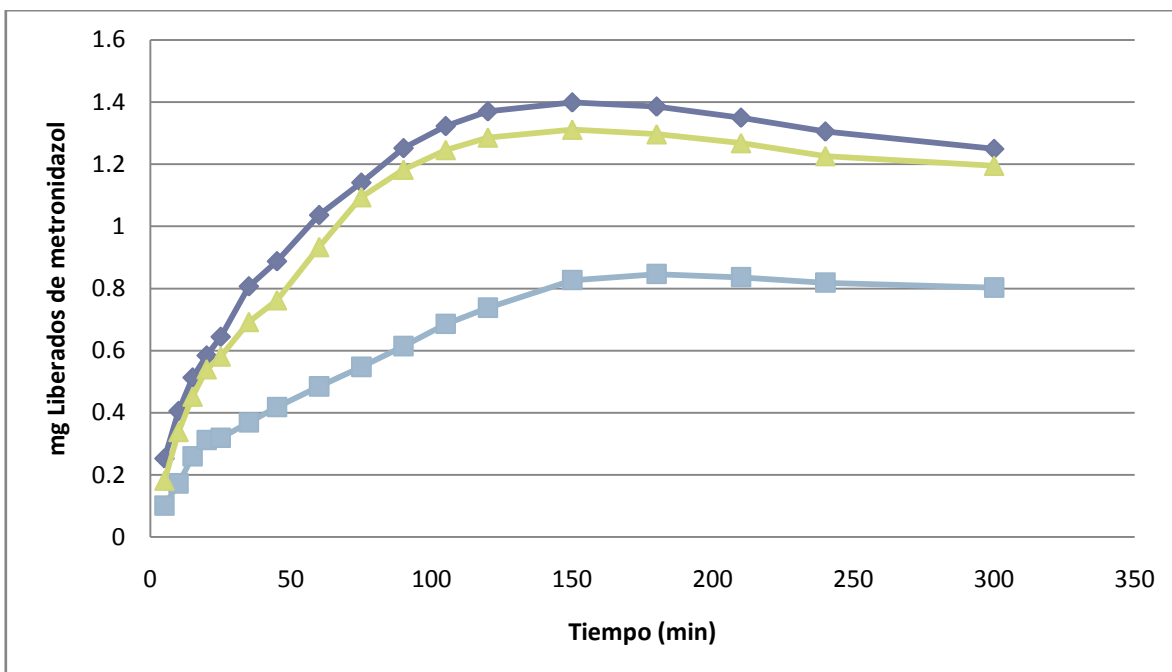
En la Gráfica 10 podemos notar que el disco que liberó mayor cantidad de metronidazol fue el que estuvo a pH 4.5 con una liberación máxima de 3.2844 mg, mientras que al pH 5.0 fue de 2.4804 mg y a pH 5.5 fue de 2.9976 mg, esto a pesar que la carga del principio activo fue hecha de la misma manera, sólo en agua destilada. Con los resultados obtenidos podemos pensar que el pH propicio para la liberación del metronidazol es de 4.5 ya que libera mejor y en mayor cantidad. Es importante mencionar que para los tres casos el equilibrio se alcanzó al mismo tiempo.

En comparación con los miligramos liberados de metronidazol que se muestran en la Gráfica 10, en la Gráfica 12 podemos notar que el comportamiento de porcentaje liberado es el mismo para los pH's 4.5 y 5.0 que son los que en miligramos alcanzaron el máximo y el mínimo, respectivamente, es decir, tienen un comportamiento parecido a pesar que la cantidad liberada en mg sea diferente. La liberación en porcentaje a pH 5.5, que está en la línea verde, tarda más tiempo para alcanzar su 100 % a pesar de que al principio del estudio parecía que su comportamiento era similar a los otros dos pH's, lo que nos indica que la liberación es más lenta.

Un estudio en el que el DMAEMA actúa de una manera similar, ya que al aumentar el pH de trabajo disminuye la liberación a través de los hidrogeles, es el realizado Liu en 2002 un estudio junto con sus colaboradores acerca de geles de DMAEMA sintetizados por irradiación gamma, en el que realizaron trabajos de liberación de azul de metileno a través de los geles a dos diferentes pH's, 1.24 y 10.56. En el porcentaje de liberación del azul de metileno encontraron que a pH 1.24 la

liberación se llevó a cabo de manera más rápida ya que se llegó a un 100 % en 13 horas y a pH de 10.56 la liberación fue más lenta ya que a las 13 horas se liberó poco más del 80 %, no fue sino hasta después de 60 horas que la liberación alcanzó el 100 %. En el caso de los hidrogeles de DMAEMA con 0.1 % de DVB, estos, no se sometieron a liberar en pH's básicos pero de igual manera se observó que el porcentaje liberado fue mayor para los pH's más ácidos de 4.5 y 5.0.

La cantidad de miligramos que se liberan de los hidrogeles al 0.5 % de DVB a los diferentes pH's la podemos apreciar en la Gráfica 12.

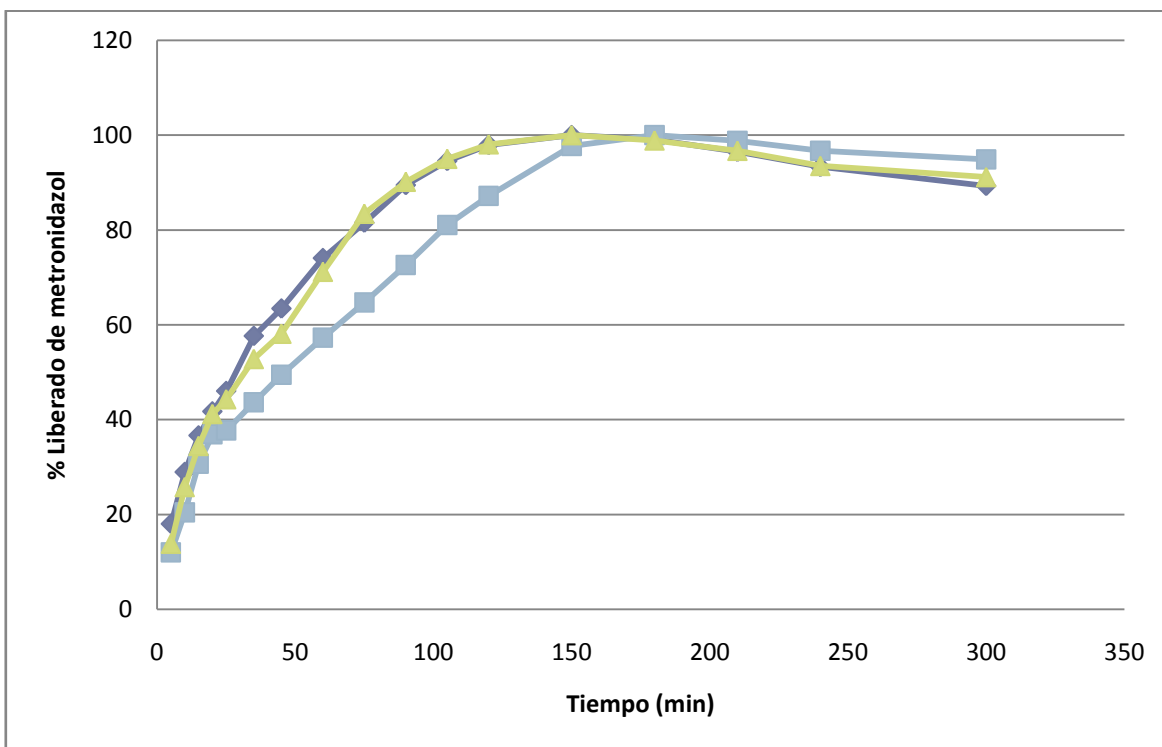


Gráfica 12. Cinética de liberación de Metronidazol en DMAEMA con 0.5 % de agente entrecruzante a pH (◆) pH=4.5, (■) pH=5.0, (▲) pH=5.5.

Al igual que los discos al 0.1 % el pH en el que se presenta una mayor liberación es a pH 4.5, liberando un cantidad de 1.35 mg, después le sigue el pH 5.5 con 1.26 mg y por último el pH 5 con 0.81 mg. A pesar de que el comportamiento es similar, los miligramos liberados no son los mismos ya que a 0.1 % el máximo liberado fue de casi el doble que para 0.5 %, cabe mencionar que los discos a 0.5 % también fueron cargados con soluciones acuosas del principio activo.

Los hidrogeles difieren también en el tiempo que tardan en llegar al equilibrio de los mg liberados ya que los hidrogeles al 0.5 % lo alcanzaron a los 150 minutos (salvo por el pH 5.0 en donde el equilibrio de obtuvo a los 180 minutos) y los hidrogeles al 0.1 % lo obtuvieron a los 180 minutos, lo que nos puede indicar que los hidrogeles al 0.1 % son más adecuados para la liberación de principios activos, ya que en la liberación se espera llegar a tiempos prolongados lo que nos facilita la disminución de dosis.

El Gráfico 14 es donde se ilustran los perfiles de liberación en porcentaje de metronidazol a concentración de 0.5 % a los diferentes pH's, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada de metronidazol.



Gráfica 13. Perfil de liberación de Metronidazol en DMAEMA con 0.5 % de agente entrecruzante en soluciones amortiguadoras a diferentes pH's, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada al equilibrio (◆) pH=4.5, (■) pH=5, (▲) pH=5.5.

En este gráfico se observa que al principio los tres pH's presentaban el mismo aumento de porcentaje al pasar el tiempo pero después de veinte minutos de liberación los gráficos cambian, a pH 4.5 y 5.5 el gráfico se ve muy similar hasta el final de la prueba, pero a pH de 5.0 se observa un cambio, ya que el porcentaje de liberación del metronidazol es menor.

En el porcentaje liberado de metronidazol a través de los hidrogeles de DMAEMA al 0.5 % de DVB podemos ver que al igual que los hidrogeles al 0.1 % el pH que presentan la mayor cantidad de miligramos liberados es el de 4.5, lo que concordaría de igual manera con el estudio de Liu, antes mencionado, al ser el pH más ácido, solo que en este caso el pH que muestra una menor cantidad liberada es el de 5.0 y no el de 5.5 como debería esperarse.

Comparando el porcentaje liberado de metronidazol en cada pH para los dos hidrogeles con diferente grado de entrecruzamiento se obtuvieron las Gráficas 27, 28 y 29 del anexo. En ellas se puede apreciar que no hay mucha variación para pH 4.5, solo que a una concentración de 0.5 % de divinilbenceno en la liberación se ve un poco más lenta que a 0.1 %. Además a 0.5 % el máximo se alcanza en menor tiempo, a los 150 minutos y a 0.1 % el máximo se alcanza a los 180 minutos. A

pH de 5.0 la liberación es prácticamente la misma a pesar de que los miligramos liberados son completamente diferentes, en los hidrogeles al 0.1 % se libera casi el doble, pero de la misma manera ya que el máximo porcentaje liberado fue a los 180 minutos en ambos casos. A pH de 5.5 es en donde se puede notar una diferencia mayor ya que a 0.5 % la liberación es mucho menor que 0.1 % desde el principio y al igual que a pH 4.5 el máximo de 0.5 % se alcanzó a los 150 minutos y a 0.1 % a los 180 minutos.

Para corroborar que en verdad no existe diferencia en los porcentajes de liberación de metronidazol en cuanto al pH y a la concentración de agente entrecruzante se realizó un análisis de varianza con los datos que se muestran en la Tabla 10 y Tabla 11, en la que se tomaron en cuenta los datos que se obtuvieron a los 60 minutos para todos los casos, que es en donde se puede observar una ligera variación según el Gráfico 29 del anexo.

Tabla 10. Valores del porcentaje liberado de metronidazol a los 60 min con todas las condiciones de trabajo.

Concentración de entrecruzante / pH	pH 4.5	pH 5.0	pH 5.5
0.10%	60.7149	58.9438	54.5474
0.50%	74.0794	57.3027	71.1978

Tabla 11. Resultados del análisis de varianza de los porcentajes de liberación de metronidazol a los diferentes pH's y grados de entrecruzante.

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
0.1%	3	174.2061	58.0687	10.0839
0.5%	3	202.5799	67.5266	80.4725
pH 4.5	2	134.7943	67.3972	89.3049
pH 5.0	2	116.2465	58.1233	1.3466
pH 5.5	2	125.7452	62.8726	138.6179

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	134.1788	1	134.1788	2.8221	0.2350	18.5128
Columnas	86.0221	2	43.0110	0.9046	0.5250	19.000
Error	95.0907	2	47.5453			
Total	315.2915	5				

De acuerdo a los resultados del análisis, los cuales se encuentran en la Tabla 11, podemos decir que a pesar que las curvas parecen mostrar un comportamiento diferente para los casos de pH 4.5 y pH 5.5 la diferencia no es estadísticamente significativa ya que la F calculada (2.8) no es mayor que la F crítica (18.5821).

Para el porcentaje de agente entrecruzante F calculada y F crítica muestran el mismo resultado que para los diferentes pH's de trabajo, ya que la F calculada es menor, por lo que podemos decir que sin importar el pH o concentración de divinilbenceno el porcentaje de liberación de metronidazol que presentan los hidrogeles de DMAEMA es el mismo a las condiciones que se trabajó. Con un α de 0.05.

En otros estudios se modificó la concentración de agente entrecruzante para poder determinar cómo afecta esto a los hidrogeles de DMAEMA en la liberación de principios activos, uno de ellos es el que realizó Pan y colaboradores, en febrero del 2011 publicaron un artículo de la síntesis de hidrogeles hechos con poli(N,N-dimetilaminoetil metacrilato) y Pro A como agente entrecruzante. Trabajaron variando la temperatura, el pH y la concentración de agente entrecruzante para determinar si existe dependencia en la liberación de ceftriaxona sódica. Las temperaturas en las que realizaron la investigación fueron 20 y 40°C, los pH's fueron de 4.0, 7.0 y 9.0 y por último variaron la concentración de Pro A en un 5, 10 y 15%.

Los resultados fueron:

- ⊕ Sin importar la concentración de entrecruzante los hidrogeles liberan más a 40°C ya que para todos los casos el porcentaje es mayor sin importar el pH.
- ⊕ A 20°C los hidrogeles que presentaron un mayor porcentaje de liberación fueron los que se sintetizaron al 5 % de Pro A ya que alcanzaron un 80 % liberado de ceftriaxona sódica. Los que se sintetizaron al 10 % de Pro Allegaron a un 70 %. Por último los de 15 % solo obtuvieron una liberación de 58 %. Los hidrogeles que se encontraban a 40°C presentaron el mismo comportamiento solo que con un 100 %, 95 % y 80 %, respectivamente.
- ⊕ Para todos los casos de temperatura y concentración de entrecruzante la sensibilidad de liberación ante el pH presentó el mismo comportamiento para todos los casos, siendo los de pH de 4.0 los que obtuvieron un menor porcentaje de liberación y los que se trabajaron a pH de 9.0 liberaron más, pero ninguno rebasó los 300 minutos para llegar al equilibrio.

Al comparar los resultados que arrojó el estudio que realizó Pan y su grupo de investigación con los resultados que se obtuvieron con los hidrogeles de DMAEMA y DVB podemos decir que:

- A pesar de que los resultados del análisis estadístico realizado para los hidrogeles de DMAEMA con DVB mostraron que la concentración de agente entrecruzante no es un factor que modifique la liberación de metronidazol, en el estudio de los hidrogeles de DMAEMA con Pro A encontraron que el Pro A si modifica la cinética de liberación de la ceftriaxona sódica.

- El pH no modificó la liberación de metronidazol a partir de los hidrogeles de DMAEMA con DVB, pero sí modificó la liberación de ceftriaxona en los hidrogeles de DMAEMA y Pro A.
- El tiempo de liberación es similar en los dos estudios, ya que los hidrogeles para ambos casos llegaron al equilibrio en aproximadamente 200 min.

Se han realizado diversos estudios con hidrogeles de DMAEMA; en algunas de esas cinéticas los tiempos de liberación de los principios activos son prolongados pero en otros casos los tiempos requeridos para alcanzar el equilibrio en la liberación no sobrepasan los 200 min (como es el caso de Pan *et al.*, 2011); considerando lo anterior, los hidrogeles sintetizados con DMAEMA y DVB concuerdan con los resultados obtenidos en el grupo de investigación de Pan en el 2011.

6.2.3 MODELO DE PEPPAS PARA LA LIBERACIÓN DE METRONIDAZOL

La forma lineal de expresar la ecuación que :

$$\ln \frac{M_t}{M_{max}} = \ln k + nLnt \quad \text{Ecuación (10)}$$

donde $\ln (M_t/M_{max})$ es el logaritmo natural de la velocidad de liberación del fármaco al equilibrio. $\ln k$ es el logaritmo natural de la constante de Peppas, $\ln t$ es el logaritmo natural del tiempo y n es el exponente característico del modo de transporte del soluto y es dependiente de la geometría del dispositivo, así como el mecanismo físico de liberación [Escobar *et al.*, 2004].

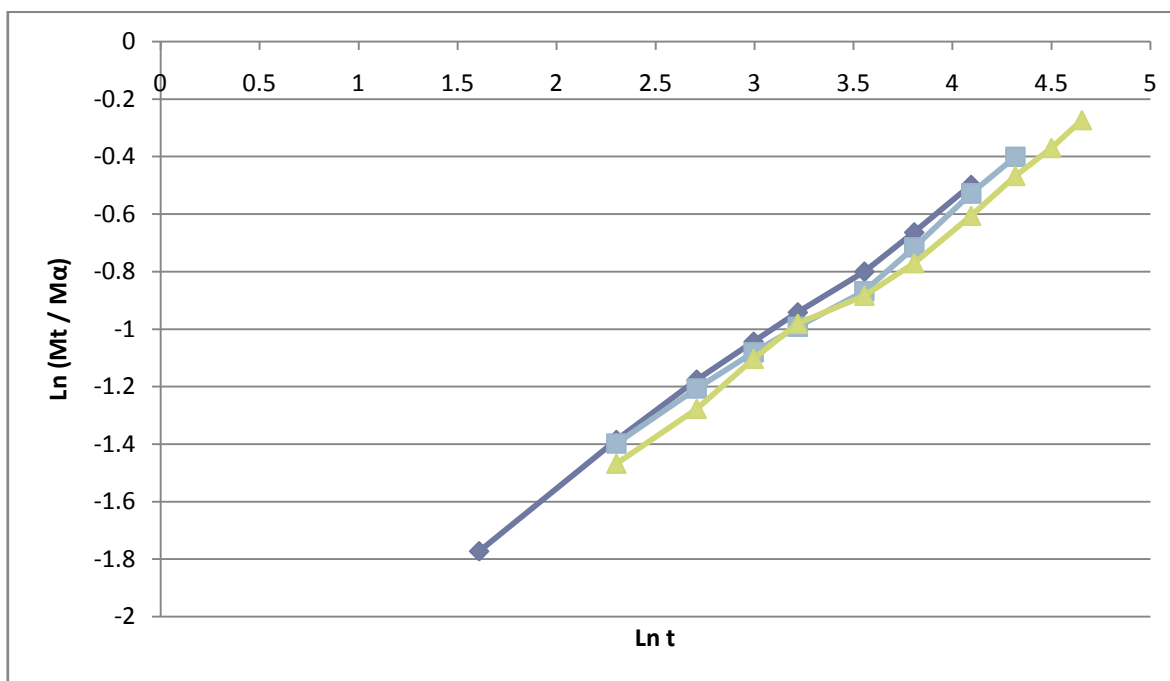
Esta ecuación puede verse como el resultado de la combinación de dos procesos aparentemente independientes, uno es debido al transporte del principio activo que obedece a las leyes de Fick (fickiano) y el otro al hinchamiento del gel (expansión dinámica), que involucra a la transición de un estado semirrígido a otro más flexible, llamado “transporte-caso II”. Es decir, en esta ecuación se tiene en cuenta no sólo la difusión del principio activo, sino también la relajación del gel como determinantes de la liberación del mismo [Andreetta, 2003].

La Tabla 12 muestra los posibles mecanismos que se pueden observar en la liberación controlada de principios activos utilizando una matriz polimérica como sistema de liberación.

Tabla 12. Mecanismo y tipo de liberación de acuerdo al exponente difusional n del modelo de Peppas.

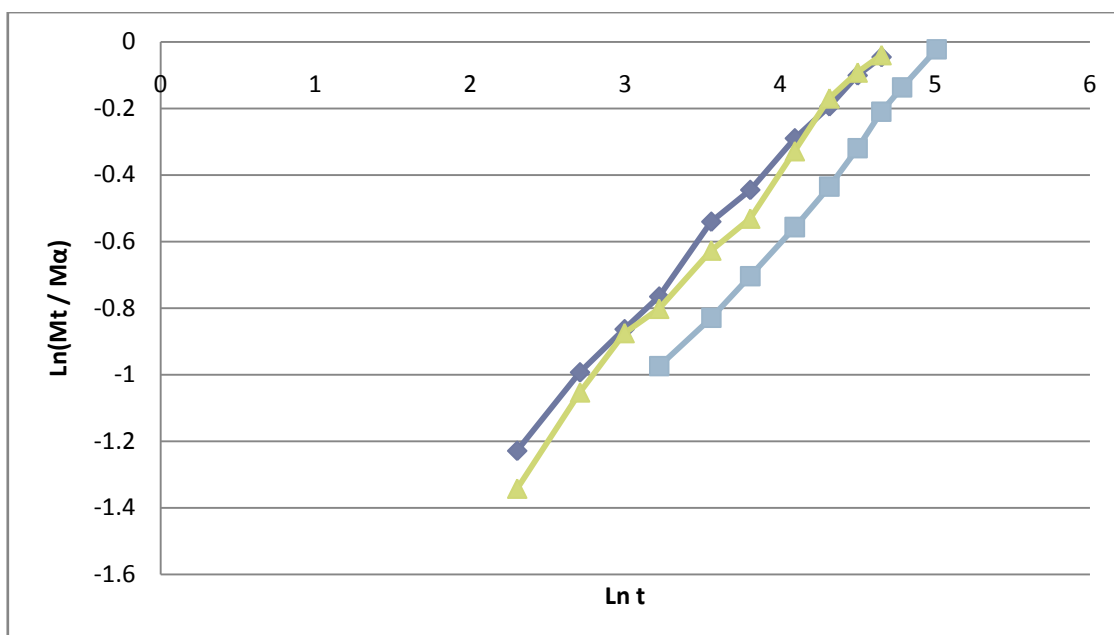
Valor de n (Cilindros)	Valor de n (Esferas)	Valor de n (Películas)	Mecanismo de liberación	Tipo de liberación
0.45	0.43	0.5	Difusión fickiana	Dependiente del tiempo $f(t^{1/2})$
$0.45 < n < 0.89$	$0.43 < n < 0.85$	$0.5 < n < 1$	Transporte no fickiano(anómalo)	Dependiente del tiempo $F(t^{n-1})$
0.89	0.85	1	Transporte caso II	Independiente del tiempo (orden cero)
$n > 89$	$n > 0.85$	$n > 1$	Transporte super caso II	Dependiente del tiempo $F(t^{n-1})$

En la Gráfica 14 se observan las rectas de las cinéticas de liberación para los hidrogeles de DMAEMA al 0.1 % de DVB después de aplicar la Ecuación 10.



Gráfica 14. Expresión gráfica de la ecuación de Peppas para la liberación de metronidazol en DMAEMA con 0.1% de agente entrecruzante a los diferentes pH's de trabajo (◆) pH=4.5, (■) pH=5, (▲) pH=5.5.

La Gráfica 15 contiene las rectas de los hidrogeles con concentración 0.5 % de DVB a los diferentes pH's al aplicar la ecuación de Peppas.



Gráfica 15. Expresión gráfica de la ecuación de Peppas para la liberación de metronidazol en DMAEMA con 0.5% de agente entrecruzante a los diferentes pH's de trabajo(◆) pH=4.5, (■) pH=5.0, (▲) pH=5.5.

En la tabla 13 se encuentran los valores de la constante n y los del coeficiente de correlación r^2 de cada una de las rectas de los hidrogeles el 0.1 % y 0.5 % de DVB, obtenidas de la ecuación de Peppas.

Tabla 13. Valores del coeficiente de difusión n de la Ley de Fick, obtenida de la ecuación de Peppas y los valores del coeficiente de correlación para el metronidazol en los dos grados de entrecruzamiento.

		n	r^2
DMAEMA 0.1%	pH 4.5	0.4999	0.9971
	pH 5.0	0.4851	0.9912
	pH 5.5	0.4963	0.9952
DMAEMA 0.5%	pH 4.5	0.5053	0.9979
	pH 5.0	0.5938	0.9959
	pH 5.5	0.5452	0.9948

El valor obtenido para el coeficiente de correlación para cada una de las rectas nos indica que se adecuan a la Ecuación 10, ya que en todos los casos la r^2 obtuvo valores por arriba de 0.99, por lo que se puede asegurar que la liberación de metronidazol que siguen los hidrogeles de DMAEMA y DVB se da por medio de una difusión, el tipo de difusión que sigue se encuentra al analizar el valor de n .

Para todos los casos el valor del índice de liberación n difiere de 0.5, valor que indica una difusión Fickiana. Con esto podemos asegurarnos que la liberación de metronidazol a través de los hidrogeles efectivamente se lleva a cabo por medio de difusión como ya se mencionó, pero por una difusión anómala, la liberación del fármaco está controlada, al menos parcialmente, por la relajación viscoelástica de la matriz durante la entrada del disolvente para los hidrogeles al 0.5 % de DVB, pero los que contienen 0.1 % de entrecruzante a pesar de que el valor se aproxima no entra dentro de la difusión Fickiana.

Cabe señalar que este tipo de mecanismo no solo se ha encontrado en estos hidrogeles, al contrario, diversos tipos de hidrogeles siguen este mismo mecanismo y liberan principios activos contenidos en ellos de manera similar, como lo expresan Muñoz y Zuluaga en el trabajo que realizaron en el 2009, en donde encontraron que la liberación de ácido acetilsalicílico a través de hidrogeles de acrilamida y ácido metacrílico no solo se libera por el fenómeno de difusión, sino también por la relajación visco elástica del polímero durante el proceso simultáneo de hinchamiento.

También podemos notar que los valores del índice n aumentan a medida que aumenta el grado de agente entrecruzante, con lo que se puede deducir que la difusividad del principio activo desde el hidrogel es mayor cuando la densidad de entrecruzamiento disminuye. Al tener un contenido menor de divinilbenceno se genera un aumento en el tamaño de poro de la red y en el volumen de hinchamiento del hidrogel, como lo hacen notar Zuluaga y sus colaboradores (2006) al realizar un estudio de liberación de ibuprofeno a través de hidrogeles de acrilamida/ácido metacrílico, al obtener resultados parecidos.

6.2.4 MODELO DE HIGUCHI PARA LA LIBERACIÓN DE METRONIDAZOL

Higuchi publicó en 1961 una ecuación matemática utilizada para describir la velocidad de liberación controlada de un principio activo en un sistema matricial. Si bien ha sido modificada y extendida para diferentes geometrías y características de las matrices, como por ejemplo las porosas, la ecuación básica del modelo propuesto es la siguiente:

$$Q_t = A[D \cdot (2C_0 - C_s) \cdot C_s \cdot t]^{1/2} \text{ para } C_0 > C_s \quad \text{Ecuación (11)}$$

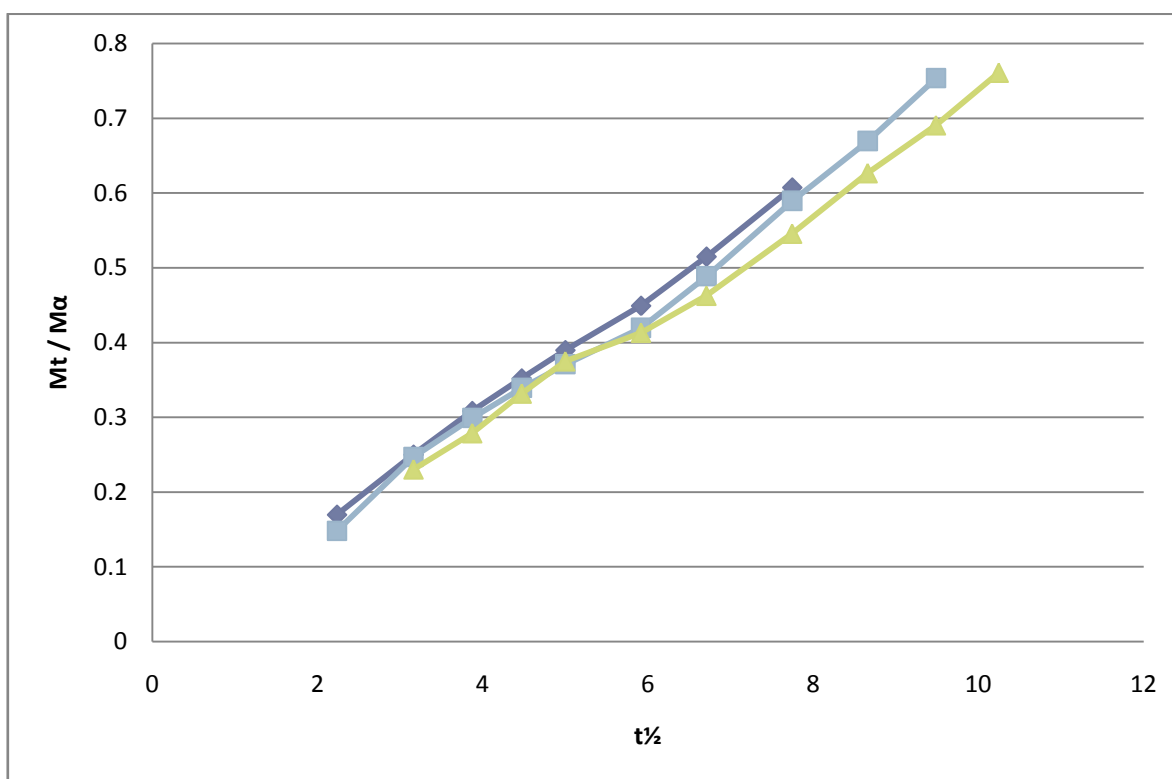
Dicha ecuación la podemos expresar como la fracción de masa liberada, y simplificada se obtiene:

$$M_t/M_\infty = k (t)^{1/2} \quad \text{Ecuación (12)}$$

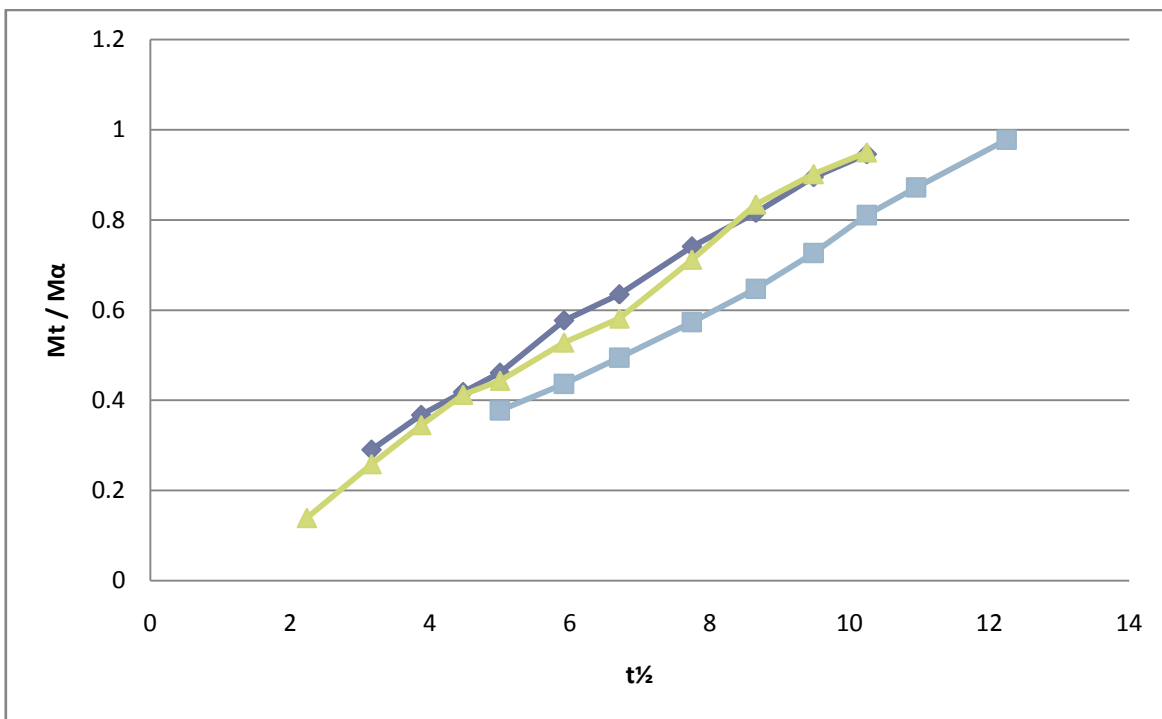
siendo $k = [D \cdot (2C_0 - C_s) \cdot C_s]^{1/2}$, la constante de velocidad, donde M_t es la cantidad absoluta de un principio activo liberado al tiempo t , A el área superficial del sistema de liberación controlada,

expuesta al medio de liberación, D es el coeficiente de difusión del principio activo en el medio a partir de la matriz polimérica, C_0 es la concentración inicial del principio activo en el sistema matricial, C_s es la solubilidad del principio activo en el medio polimérico, M_∞ la cantidad total de principio activo liberada a tiempo infinito, la cual deberá corresponder a la cantidad total incorporada dentro del sistema a $t = 0$ y k es una constante que tiene en cuenta las variables de diseño del sistema [Andreetta, 2003].

Las Gráficas siguientes muestran la cantidad liberada contra la raíz cuadrada del tiempo para los hidrogeles al 0.1% (Gráfica16) y 0.5 % (Gráfica 17) de DVB. En ellas podemos apreciar que la variación de la masa de principio activo liberado con la raíz cuadrada del tiempo es lineal para los datos que se utilizaron para analizar y aplicar el modelo de Higuchi.



Gráfica 16. Expresión gráfica de la ecuación de Higuchi para la liberación de metronidazol en DMAEMA con 0.1% de agente entrecruzante a los diferentes pH's de trabajo.(◆) pH=4.5, (■) pH=5.0, (▲) pH=5.5



Gráfica 17. Expresión gráfica de la ecuación de Higuchi para la liberación de metronidazol en DMAEMA con 0.5% de agente entrecruzante a los diferentes pH's de trabajo.(◆) pH=4.5, (■) pH=5.0, (▲) pH=5.5

La Tabla 14 contiene los valores obtenidos para la constante de Higuchi k_H y los coeficientes de correlación r^2 de las rectas que se muestran en los gráficos anteriores.

Tabla 14. Valores de la constante k_H de Higuchi y los valores del coeficiente de correlación para el metronidazol en los dos grados de entrecruzamiento.

		k_H	r^2
DMAEMA 0.1%	pH 4.5	0.0771	0.9979
	pH 5.0	0.0796	0.9927
	pH 5.5	0.0729	0.9945
DMAEMA 0.5%	pH 4.5	0.0938	0.9977
	pH 5.0	0.0732	0.9956
	pH 5.5	0.1006	0.9950

En un trabajo realizado por Cuerda y sus colaboradores en el 2003 sobre un modelo cinético de desorción para poder describir los procesos de liberación *in vitro* se analizan las ecuaciones de Higuchi y Peppas mencionando que estas son los modelos que han tenido mayor aceptación y uso para describir la cinética de liberación en fármacos, no solo en matrices poliméricas sino también en parches transdérmicos, formas farmacéuticas orales, etc. Él también menciona que los modelos son muy parecidos, tanto como para mencionar que en la práctica se pueden considerar como uno solo.

Ambos modelos parten de la suposición de que la liberación del principio activo que se encuentra contenido en una fase sólida (el hidrogel) hacia la fase líquida, que en este caso es la solución amortiguadora, está condicionada, única o mayormente, por la difusión debida al gradiente de concentración.

Considerando los valores obtenidos de r^2 puede afirmarse que los resultados de la liberación se ajustan adecuadamente al modelo de Higuchi.

Se realizó un análisis de varianza para saber si en verdad la diferencia que presentan las constantes K de Higuchi a los diferentes pH's y concentraciones de agente entrecruzante tienen una diferencia significativa o no. Los valores que se utilizaron están contenidos en la Tabla 15 y la Tabla 16.

Tabla 15. Valores de la constante de Higuchi k_H a las diferentes condiciones de trabajo.

	pH 4.5	pH 5.0	pH 5.5
0.10%	0.0771	0.0796	0.0729
0.50%	0.0938	0.0732	0.1006

Tabla 16. Resultados del análisis de varianza realizado a los valores de la constante de Higuchi a las diferentes condiciones de trabajo.

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
0.1%	3	0.2297	0.0766	1.117E-05
0.4%	3	0.2675	0.0892	0.0002
pH 4.5	2	0.1709	0.0854	0.0001
pH 5.0	2	0.1528	0.0764	2.038E-05
pH 5.5	2	0.1735	0.0868	0.0004

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.0002	1	0.0002	1.5872	0.3348	18.5128
Columnas	0.0001	2	6.392E-05	0.4248	0.7019	19.000
Error	0.0003	2	0.0002			
Total	0.0007	5				

De acuerdo a los resultados del análisis de varianza que se encuentran en la Tabla 16 vemos que la diferencia entre los pH's y los grados de agente entrecruzante no son estadísticamente significativos ya que la F calculada es menor que la F crítica para ambos casos.

Analizando la k_H del modelo de Higuchi representa la velocidad con la que se difunde el fármaco al medio, como menciona Carreño y colaboradores (1998) en su trabajo de liberación de fármacos iónicos desde geles derivados de celulosa. En el mismo artículo Carreño expresa que cuando se realiza una liberación a través de matrices poliméricas en las que se aplica el modelo de Peppas y el valor de n es cercano a 0.5 la difusión el mecanismo puede ser descrito por una difusión tipo Higuchi.

A diferencia de Carreño, quien obtuvo valores de velocidad elevados en la constante k_H , los resultados obtenidos para los hidrogeles de DMAEMA y DVB muestran una velocidad de difusión por debajo de 0.11, esto puede ser debido al tipo de cargas de los hidrogeles o la cantidad de principio activo que se cargo en cada uno de los casos. En lo que se asemejan ambos estudios es en que los hidrogeles de celulosa y los de DMAEMA se ajustaron al modelo de Peppas y por lo tanto al modelo de Higuchi obteniendo una difusión anómala o no Fickiana.

Se esperaba que los hidrogeles de DMAEMA con una concentración de 0.1 % de DVB obtuvieran valores mayores de la constante k_H ya que al absorber agua más rápido teóricamente deberían de liberar el metronidazol atrapado en las redes de los polímeros casi al hacer contacto con la solución, pero los hidrogeles al 0.5 % de DVB superaron los valores de la constante. Esto se puede deber a que los hidrogeles al 0.1 % de entrecruzante absorben mucha agua, el agua no representa una resistencia lo suficientemente grande como para necesitar de energía adicional para que el metronidazol se difunda, pero si puede retrasar la velocidad de difusión.

7 CONCLUSIONES

- ✿ Se logró sintetizar hidrogeles pH sensibles de N,N-dimetilaminoetil metacrilato con divinilbenceno como agente entrecruzante a dos diferentes concentraciones (al 0.1 y 0.5 % M). Se pudo comprobar la dependencia al pH del hinchamiento de dichas matrices poliméricas; los hidrogeles con 0.1 % de entrecruzamiento fueron los que alcanzaron un mayor grado de hinchamiento.
- ✿ Utilizando el método de hinchamiento-secado se pudo incorporar el metronidazol en los hidrogeles para realizar los perfiles de liberación.
- ✿ El mecanismo de difusión del metronidazol incorporado en los hidrogeles es no fickiano y se ajusta al modelo de Higuchi.
- ✿ No se encontró evidencia significativa con el 95 % de confianza que demuestre que los porcentajes de entrecruzamiento (0.1 y 0.5 %) de los hidrogeles influye sobre la velocidad de liberación. Tampoco hubo diferencias estadísticas entre las velocidades de liberación a los tres pH's de estudio (4.5, 5.0 y 5.5).

8 REFERENCIAS

1. Andreetta, H. A. (2003). *Fármacos de acción prolongada: mecanismos de liberación. Usos de distintos modelos. Latin American Journal of Pharmacy*, 22,4. 355-364. Obtenido el 10 de Mayo de 2011: http://www.latamjpharm.org/trabajos/22/4/LAJOP_22_4_4_1_IA69LWUQMI.pdf
2. Agüero, L.; Zaldivar, D.; Escobar, J.L. (2000). Liberación de cefalexina a partir de hidrogeles de poli(acrilamida-co-ácido metacrílico). *Biomédica*, 8. 1. 58-62. Obtenido el 12 de Septiembre del 2010 de <http://upcommons.upc.edu/revistes/bitstream/2099/5403/1/11%20-%20Liberaci%C3%B3n%20de%20cefalexina%20a%20partir%20de%20hidrogeles%20de%20poli.pdf>
3. Akkas, P.; Yizmal, Z.; Sen, M. (2007). Investigation of Heavy Metal Ion Adsorption Characteristics of Poly(N,N Dimethylamino Ethylmethacrylate) Hydrogels. *Separation Science and Technology*, 42. 1245–1254. Recuperado el 20 de Julio del 2010 de http://www.polymer.hacettepe.edu.tr/pdf/metal_ads_2007.pdf
4. Aldea, I.; Vallejo, R. (2010). *Polímeros en Medicina*. Recuperado el 16 de Enero del 2010, del sitio Web de la Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales de la Universidad de Valladolid: <http://www.eis.uva.es/~macromol/curso03-04/medicina/index.html>
5. Álvarez, M. J. (2001), Promoción de de la penetración transdérmica de metotrexato. Tesis Doctoral en Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, España.
6. Aragón, J.; González, R.; Fuentes, G. (2009). Cinética de liberación de cefalexina desde un biomaterial compuesto por HAP-200/POVIAC/CaCO₃. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 75. 3. 345-363. Obtenido el 26 de Mayo del 2011 de <http://www.analesranf.com/index.php/aranf/article/viewFile/978/969>
7. Arredondo, A.; Londoño, M. E. (2009). Hidrogeles. Potenciales biomateriales para la liberación controlada de medicamentos. *Revista Ingeniería Biomédica*, 3. 5. 83-94. Obtenido el 20 de Marzo de 2011, de: <http://revistabme.eia.edu.co/numeros/5/art/articulo%2012.pdf>
8. Becerra, F.; Sánchez, J. C.; Arellano, J.; González, A.; Martínez A.; (2009). Efecto del pH y la concentración del fosfato dibásico de sodio en las propiedades de hinchamiento de hidrogeles de quitosana. *Revista Mexicana de Ingeniería Química*. 8. 1. 121-126. Recuperado el 17 de Marzo del 2010 de <http://redalyc.uaemex.mx/pdf/620/62011375011.pdf>
9. Carreño, P.; Sánchez, V.; Aceituno, A. (1998). Liberación de fármacos iónicos desde geles de derivados de celulosa. *Acta Farmaceutica Bonaurensis*, 1. 3. 229-233. Obtenido el 2 de Mayo de 2011, de: http://www.latamjpharm.org/trabajos/17/3/LAJOP_17_3_1_8_APFX4Z5131.pdf

10. Carrillo, M.; Vivas, M.; Jiménez, L.; Hernández, L.; Ramirez, M.; Katime, I. (2009). Síntesis de hidrogeles de poli(ácido itacónico-cometacrilato de metilo). *Revista Iberoamericana de Polimeros*, 10. 4. 188-195. Obtenido el 3 de Octubre del 2011 de: <http://www.ehu.es/reviberpol/pdf/JUL09/carrillo.pdf>
11. Cuerda, E.M.; Marín, M. T.; Valenzuela, C. (2003). Un modelo cinético de desorción para describir los procesos de liberación "in vitro". En *IV Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica y 3ª Jornada de Tecnología Farmacéutica*. 453-456. España ISBN. 84-699-9328-3.
12. Diez, E. (2002). Desarrollo de hidrogeles poliméricos con aplicación en la liberación controlada de fármacos. Tesis Doctoral en Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.
13. Echeverri, C., Vallejo, C.; Londoño, M. E. (2009). Síntesis y caracterización de hidrogeles de alcohol polivinílico por la técnica de congelamiento/descongelamiento para aplicaciones medicas. *Revista EIA*. 12. 59-66. Obtenido el Febrero de 2011, de: [http://revista.eia.edu.co/articulos12/EIA%2012%20\(pag.%2059-66\).pdf](http://revista.eia.edu.co/articulos12/EIA%2012%20(pag.%2059-66).pdf)
14. Escobar, J. L.; Zaldivar, D.; Agüero, L.; Fernandez, S., y Katime, I. (2004). Liberación de cefazolina sódica a partir de hidrogeles de copolímeros de poli(acrilamida-co-ácido metacrílico). *Revista Iberoamericana de Polímeros*. Obtenido el 16 de Febrero de 2011, de <http://www.ehu.es/reviberpol/pdf/publicados/escobar1.pdf>
15. Escobar, J. L.; García, D. M.; Zaldivar, D.; Katime, I. (2002). Hidrogeles. Principales características en el Diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos. *Revista Iberoamericana de Polímeros*. 3 (3). 1-25. Recuperado el 02 de Febrero del 2010 de <http://www.ehu.es/reviberpol/pdf/publicados/escobar2.pdf>
16. Gálvez, G. (2011). Apuntes de estadística. Recuperado el 21 de junio del 2011 de <http://es.scribd.com/doc/53222205/99/PRUEBA-DE-HIPÓTESIS-PARA-EL-COEFICIENTE-DE-CORRELACION>
17. Gangmu, Huh. (2007). Hydrogels Drug Delivery System. [Diapositiva].Universidad de Corea del Sur. Corea del Sur. 23 diapositivas. Disponibles en: <http://www.synap.co.kr/preview/txtview2.php?seq=3972036>
18. García, N. (2011).Desarrollo de un sistema nanoparticulado de aplicación vaginal. Tesis de Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo. Universidad Nacional Autónoma de México, México.
19. García, D. M.; Escobar, J. L.; Bocourt, M.; Bada, N.; Zaldivar, D.; Katime, I. (2003). Influencia del agente entrecruzante y la composición en hidrogeles. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 4 (1). 93-105. Recuperado el 20 de Febrero de 2010 de <http://www.ehu.es/reviberpol/pdf/ENE03/García.PDF>

20. Guerra, A., García, D., Escobar, J. L., Bada, N.; Katime, I. (2003). Influencia de la composición y el porcentaje de agente entrecruzante sobre el proceso de hinchamiento de hidrogeles de poli(acrilamida-co-ácido itaconico). En: III Congreso Internacional de Biomateriales. Obtenido el 10 de Marzo de 2011, de: <http://www.uh.cu/centros/biomas/Congresos/biomas03/Proceedings/P34.pdf>
21. Infante, R.; Cebrián, A; Vara, A. (2009). *Los polímeros en medicina*. Recuperado el 20 de Octubre del 2009, del sitio Web de la Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales de la Universidad de Valladolid: <http://www.eis.uva.es/~macromol/curso05-06/medicina/contactenos.htm>
22. Katime, I.; Perdomo, G.; Díaz de Apodaca, E; Mendizábal, E. (2010). *Liberación de teofilina empleando hidrogeles de ácido acrílico/metacrilato de metilo*. Recuperado el 20 de Agosto del 2010 del sitio Web del Departamento de Química Física. Facultad de Ciencias de Leioa. Campus de Leioa. Universidad del País Vasco. Apartado 644. Bilbao. España <http://www.uh.cu/centros/biomas/Congresos/biomas99/PII7.pdf>
23. Li, C.; Xu, L.; Zhai, M.; Peng, J.; Li, J. (2010). Overshooting effect of Poly(Dimethylaminoethyl Methacrylate) Hydrogels. *Journal of Applied Polymer Science*, 120. 2027-2033.
24. Lindberg, D.A.B. (2011). Enfermedades de la vagina. En Medline Plus [En línea]. Recuperado el 12 de Febrero de 2011 de <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/vaginaldiseases.html>
25. Liu, N.; Yi, M.; Chen, S.; Ha, H. (2002). Controlled release from PDMAEMA gels prepared by gamma radiation. *Chinese Journal of Polymer Science*, 20. 5. 409-412.
26. Liu, Z.; Yi, M.; Zhai M.; Ha, H.; Luo, Z.; Xiang, X. (2003). Radiation synthesis and environmental responsiveness of semi-interpenetrating polymer networks composed of poly(dimethylaminoethyl methacrylate) and poly(ethylene oxide). *Journal of Applied Polymer Science*, 92. 2995-3001
27. Loeffler S.A. de C.V. . (2010). *Niscamil*. México. Loeffler S. A. de C. V [en línea] Recuperado el 06 de Agosto de 2010 de.: <http://www.loeffler.com.mx/t-niscamil.html>
28. Muñoz, G. A.; Zuluaga, F. (2009). Síntesis de hidrogeles a partir de acrilamida y ácido malilalónico y su utilización en la liberación controlada de fármacos. *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias*, 33. 129. 539-548. Obtenido el 17 de Agosto de 2010, de: http://www.accefyn.org.co/revista/Vol_33/129/539-548.pdf
29. Pan, T.; He, W.; Li, L.; Jiang, W.; He, C.; Tao, J. (2011). Dual thermo- and pH-sensitive networks-grafted hydrogels formed by macrocrosslinker as drug delivery system. *Polymer Chemistry*, 49, 2155–2164
30. Parme, S. (2004). Síntomas vaginales. *The Journal of the American Medical Association*, 291. 11. Obtenido el 10 de Noviembre del 2010 de: <http://jama.ama-assn.org/content/suppl/2004/04/05/291.11.1406.DC1/pdfpat031704.pdf>

31. Plunkett, K.; Moore, J. (2004). Patterned Dual pH-Responsive Core-Shell Hydrogels with Controllable Swelling Kinetics and Volumes. *Langmuir* 20. 6535-6537. Obtenido el 20 de Febrero del 2010 de <http://www.chem.siu.edu/plunkett/publications/la049453y.pdf>
32. Qiu, Y.; Park, K. (2001). Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 53 .21-329. Obtenido el 01 Enero del 2010 de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X01002034>
33. Quintanar, D.; Villalobos, R., Álvarez, E.; Cornejo Bravo, J. M. (2000). In vitro evaluation of the bioadhesive properties of hydrophobic polybasic gels containing N,N-dimethylaminoethyl methacrylate-co-methyl methacrylate. *Biomaterials*, 22. 957-961. Obtenido el 02 de Septiembre de 2010, de : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11311014>
34. Santos , B. G. (1994). *Administración de medicamentos. Teoría y práctica*. España: Ediciones Díaz de Santos.
35. Schillemans J.P.; Verheyen, E.; Barendregt, A.; Hennink, W.E.; Van Nostrum, C.F. (2010). The effect of network charge on the immobilization and release of proteins from chemically crosslinked dextran hydrogels. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 30. 1-7. Obtenido el 14 de agosto del 2010, de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939641110002109>
36. Traitel, T.; Cohen, Y.; Kost, J. (2000). Characterization of glucose-sensitive insulin release systems in simulated in vivo conditions. *Biomaterials*, 21. 1679-1687. Obtenido el 20 de Enero del 2010 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10905409>
37. Valenta, C. (2005). The use of mucoadhesive polymers in vaginal delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57. 1692– 1712 Obtenido el 12 de Diciembre del 2009 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16182407>
38. Wang, L.; Liu, M.; Gao, C.; Ma, L.; Cui, D. (2009). A pH-thermo-, and glucose-, triple-responsive hydrogels: Synthesis and controlled drug delivery. *Reactive & Funtional Polymer*,. 70. 159-167. Obtenido el 14 de Enero 2010 de http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TY0-4XSVR9F
39. Yilmaz, Z.; Kavakli, P.; Sen, M.; Güven, O. (2006). Removal of nitrite ions from aqueous solutions by Poly(N,N-Dimethylamino Ethylmethacrylate) Hydrogels. *Journal of Applied Polymer Science*, 102, 6023–602. Obtenido el 30 de Mayo del 2010 de <http://www.polymer.hacettepe.edu.tr/webim/msen/pdffiles/NO2.pdf>
40. Zhang, B.; He, W.; Li, L.; Sun, X.; Li, W., Zhang, K. (2010). Reducibly degradable hydrogels of PNIPAM and PDMAEMA: Synthesis, stimulus-response and drug release. *Polymer Chemistry*, 43. 3604-3612.
41. Zhang, J.; Xie, R.; Zhang, S.; Cheng, C.; Ju, X.; Chu, L. (2009). Rapid pH/temperature responsive cationic hydrogels with dual stimuli-sensitive grafted side chains. *Polymer*, 50. 2516-2525

42. Zhang, Y.; Xu, L., Yi, M.; Zhai, M.; Wang, J.; Ha, H. (2006). Radiation synthesis of poly[(dimethylaminoethyl methacrylate)-co-(diallyl dimethyl ammonium chloride)] hydrogels and its application as a carrier for notoginsenoside delivery. *European Polymer Journal*, 42.2959-2967. Obtenido el 30 de Septiembre de 2010, de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014305706002795>
43. Zorraquín, B. N. (2004). Estudio de polímeros pH sensibles para el desarrollo de sistemas de liberación controlada de activos en cantidades específicas. Tesis de licenciatura en Química Farmacéutica Biológica. Universidad Nacional Autónoma de México, México.
44. Zuluaga, F. V.; Muñoz, F. (2006). Síntesis y estudio de hidrogeles de Acrilamida/Ácido Metacrílico y su aplicación en la liberación de Fármacos. *El Hombre y la Máquina*, 027. 100-107. Obtenido el 16 de Marzo de 2010 de: <http://redalyc.uaemex.mx/pdf/478/47802711.pdf>.
45. Zumaya, R.; Cruz, R. A.; Rivera, J. L.; Chávez, M. Y.; Mendoza, A. M.; Ramírez, R.; Katime, I. (2009). Liberación de ibuprofeno empleando hidrogeles de poli(carboximetil celulosa-co-acrilamida). *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 10. 6. 288-296. Obtenido el 17 de Octubre del 2010 de: <http://www.ehu.es/reviberpol/pdf/NOV09/zumaya.pdf>

9 ANEXO

a. CURVAS DE CALIBRACIÓN DE NITRATO DE MICONAZOL

Tabla 17. Datos de la curva de Calibración de nitrato de miconazol en solución de Brij® 58 con solución amortiguadora pH 4.5

Sistemas	Concentración (ppm)	Absorbancia	Factor de respuesta
1	162	0.214	0.0013
2	162	0.221	0.0014
3	162	0.223	0.0014
4	324	0.444	0.0014
5	324	0.454	0.0014
6	324	0.45	0.0014
7	486	0.678	0.0014
8	486	0.676	0.0014
9	486	0.684	0.0014
10	648	0.899	0.0014
11	648	0.915	0.0014
12	648	0.902	0.0014
13	810	1.133	0.0014
14	810	1.135	0.0014
15	810	1.126	0.0014

Tabla 18. Valores de la pendiente, intercepto y datos estadísticos para saber determinar la linealidad de la curva

r	0.999	Desviación Estándar	0.000022
r²	0.999	Media	0.0014
m	1.40E-03	C. V.	1.6092
b	-3.07E-03		

PRUEBA DE HIPÓTESIS PARA EL COEFICIENTE DE DETERMINACIÓN (CORRELACIÓN XY)

Existe una prueba de hipótesis para determinar si el un coeficiente de correlación (r) es lo suficientemente grande para afirmar que hay correlación entre los pares de valores X y Y. O si el valor r corresponde el azar.

Dicho de otra manera, se desea probar la hipótesis de que el coeficiente de correlación poblacional ρ es igual a cero contra la hipótesis alternativa de que no lo es. Si la distribución de las

dos variables involucradas es normal entonces, el estadístico de prueba “t” empleado se define como:

$$t = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}} \quad \text{Eciación (13)}$$

El cual se distribuye de acuerdo a una distribución T-Student con $v = n - 2$ grados de libertad. Si no es clara la idea de que las variables se distribuyan normalmente se pueden aplicar métodos no paramétricos a la prueba de hipótesis como la prueba de correlación de rangos [Gálvez, 2011].

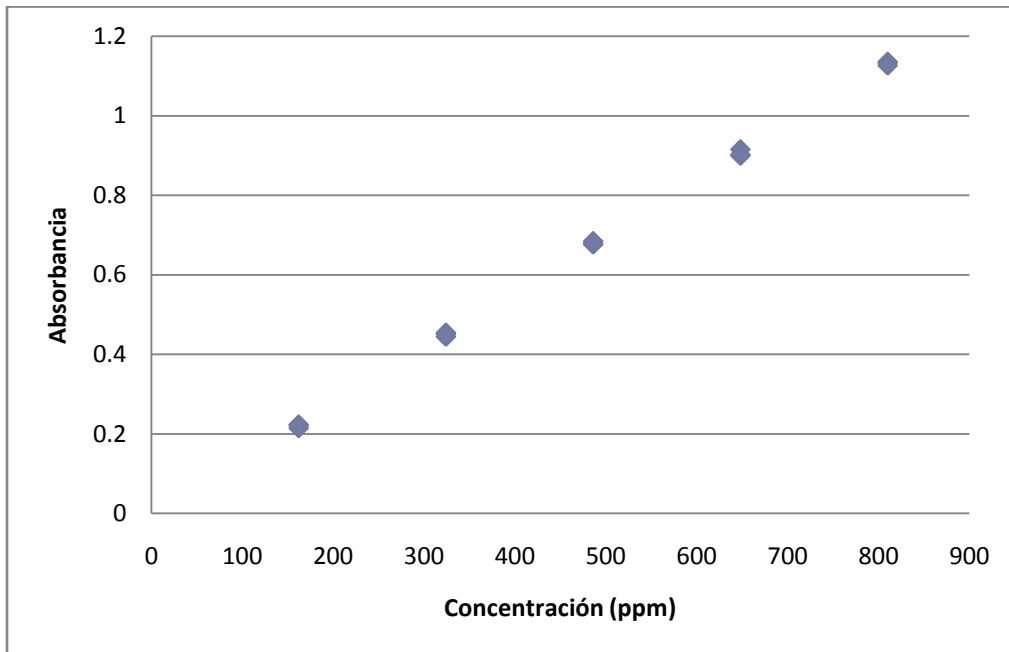
$H_0: \rho = 0$. No existe correlación lineal.

$H_1: \rho \neq 0$. Existe correlación lineal.

H_0 se rechaza si $t_{calculada} > 1.770$ o si $t_{calculada} < -1.770$, $gl = 13$, $\alpha = .05$

$t_{calculada} = 113.90$

H_1 se rechaza, existe correlación lineal entre Y y X



Gráfica 18. Curva de calibración de Nitrato de miconazol en la solución amortiguadora pH 4.5

Tabla 19. Datos de la curva de Calibración de nitrato de miconazol en solución de Brij® 58® 58 con solución amortiguadora pH 5.0

Sistemas	Concentración (ppm)	Absorbancia	Factor de Respuesta
1	162	0.217	0.0013
2	162	0.211	0.0013
3	162	0.215	0.0013
4	324	0.415	0.0013
5	324	0.415	0.0013
6	324	0.419	0.0013
7	486	0.62	0.0013
8	486	0.619	0.0013
9	480	0.625	0.0013
10	648	0.828	0.0013
11	640	0.823	0.0013
12	640	0.835	0.0013
13	800	1.004	0.0013
14	800	1.008	0.0013
15	800	1.005	0.0013

Tabla 20. Valores de la pendiente, intercepto y datos estadísticos para saber determinar la linealidad de la curva

b	0.0316	Desviación Estándar	0.00002
m	1.17E-03	media	0.0013
r	0.999	C. V.	1.8968
r ²	0.999		

PRUEBA DE HIPÓTESIS PARA EL COEFICIENTE DE DETERMINACIÓN (CORRELACIÓN XY)

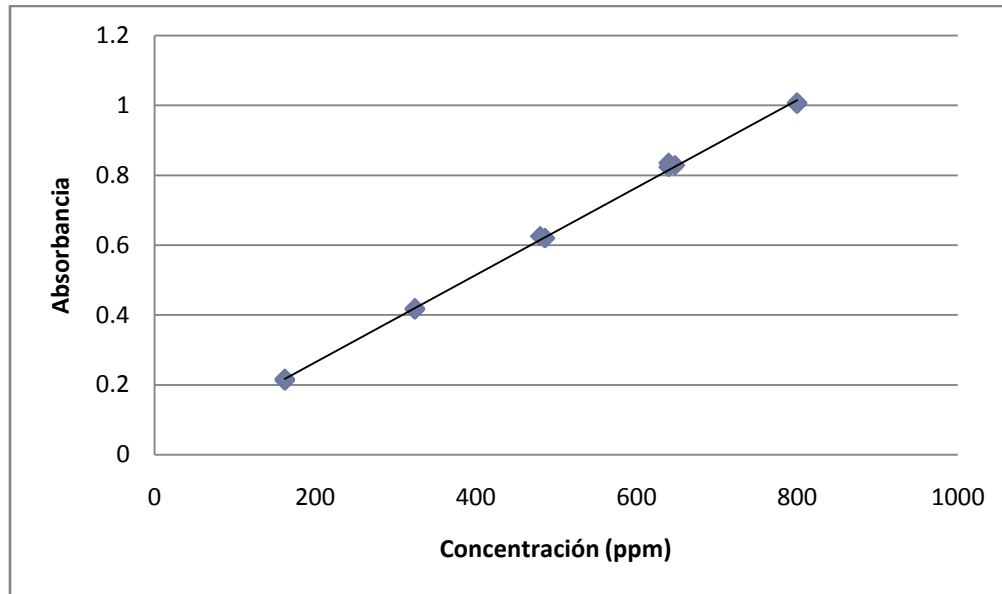
H₀: $\rho = 0$. No existe correlación lineal.

H₁: $\rho \neq 0$. Existe correlación lineal.

H₀ se rechaza si $t_{calculada} > 1.770$ o si $t_{calculada} < -1.770$, gl = 13, $\alpha = .05$

$t_{calculada} = 113.90$

H_i se rechaza, existe correlación lineal entre Y y X



Gráfica 19. Curva de calibración de Nitrato de miconazol en la solución amortiguadora pH5.0

Tabla 21. Datos de la curva de Calibración de nitrato de miconazol en solución de Brij® 58 con solución amortiguadora pH 5.5

Sistemas	Concentración (ppm)	Absorbancia	Factor de Respuesta
1	160	0.214	0.0013
2	160	0.217	0.0014
3	160	0.23	0.0014
4	320	0.427	0.0013
5	320	0.432	0.0014
6	320	0.431	0.0013
7	480	0.657	0.0014
8	480	0.658	0.0014
9	480	0.656	0.0014
10	640	0.863	0.0013
11	640	0.864	0.0014
12	640	0.873	0.0014
13	800	1.095	0.0014
14	800	1.093	0.0014
15	800	1.089	0.0014

Tabla 22. Valores de la pendiente, intercepto y datos estadísticos para saber determinar la linealidad de la curva

b	0.0316	Desviación Estándar	0.00002
m	1.17E-03	media	0.0014
r	0.999	C. V.	1.7570
r²	0.999		

PRUEBA DE HIPÓTESIS PARA EL COEFICIENTE DE DETERMINACIÓN (CORRELACIÓN XY)

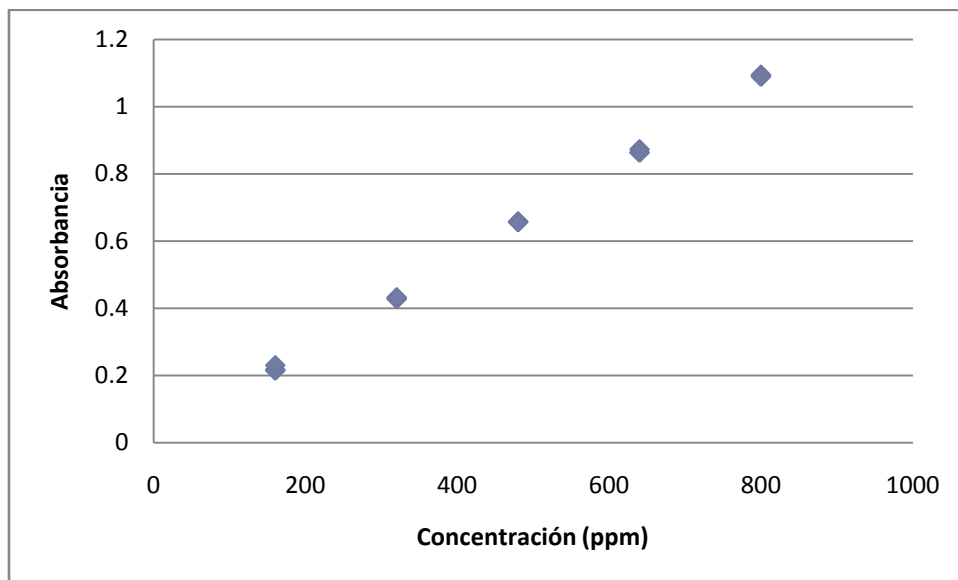
H_0 : $\rho = 0$. No existe correlación lineal.

H_1 : $\rho \neq 0$. Existe correlación lineal.

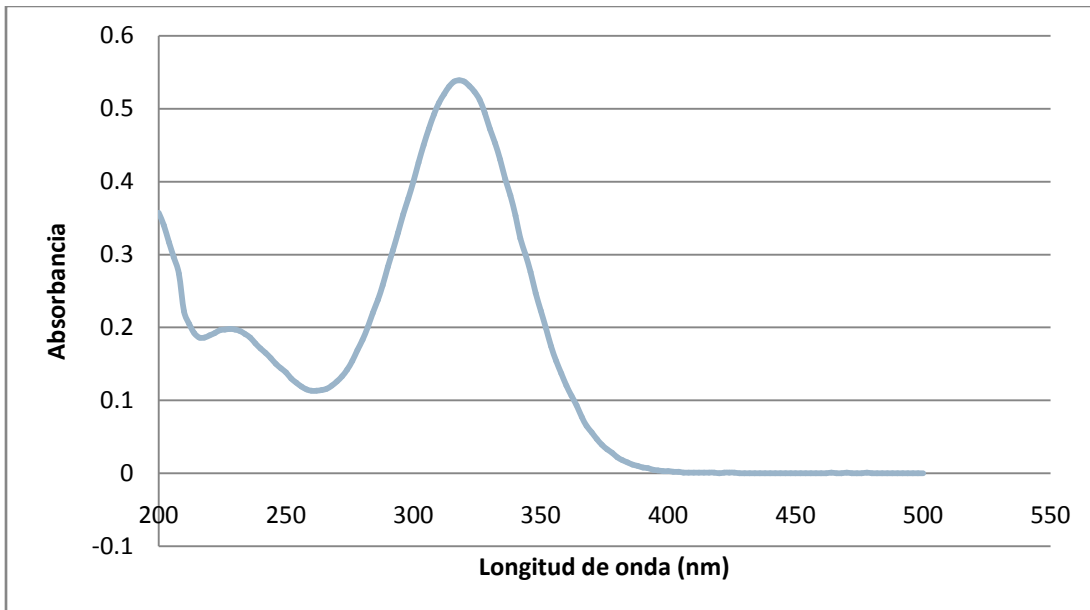
H_0 se rechaza si $t_{calculada} > 1.770$ o si $t_{calculada} < -1.770$, $gl = 13$, $\alpha = .05$

$t_{calculada} = 113.90$

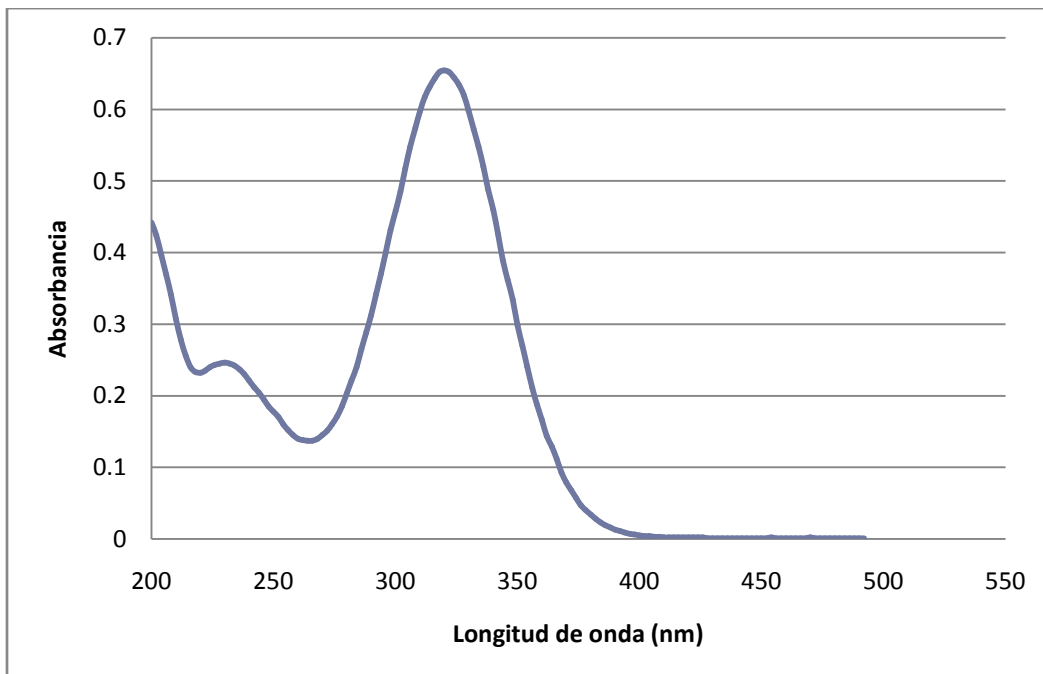
H_1 se rechaza, existe correlación lineal entre Y y X



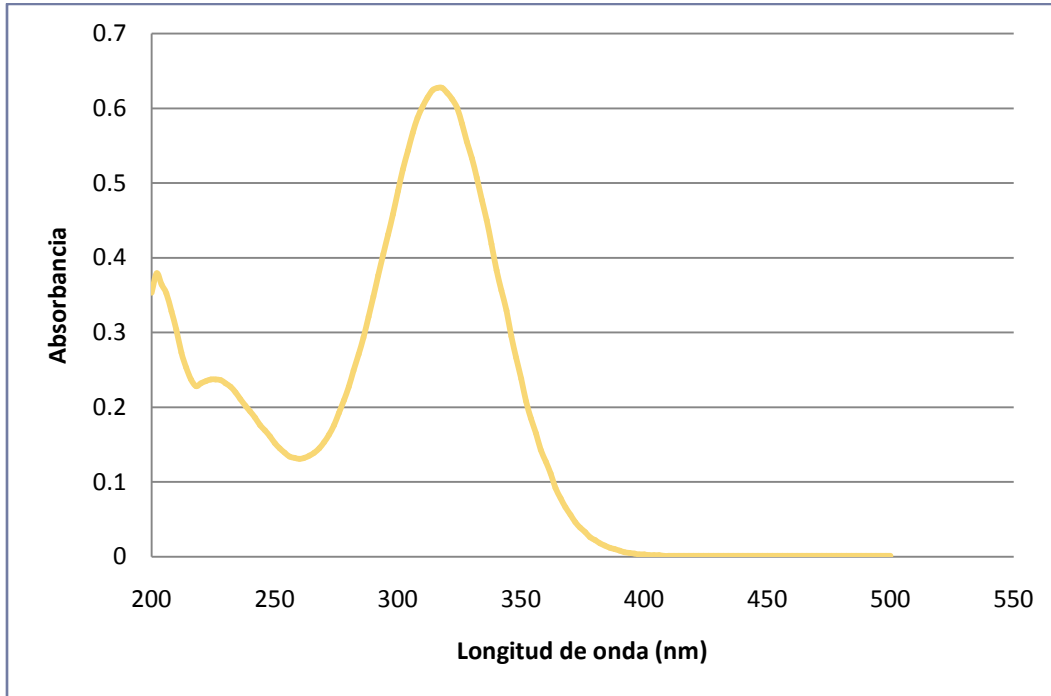
Gráfica 20. Curva de calibración de Nitrato de miconazol en la solución amortiguadora pH 5.5

b. ESPECTROS DE LOS BARRIDOS DE METRONIDAZOL

Gráfica 21. Barrido realizado con Metronidazol en solución amortiguadora de Fosfatos a pH 4.5 para poder determinar la longitud de onda óptima.



Gráfica 22. Barrido realizado con Metronidazol en solución amortiguadora de Fosfatos a pH 5.0 para poder determinar la longitud de onda óptima.



Gráfica 23. Barrido realizado con Metronidazol en solución amortiguadora de Fosfatos a pH 5.5 para poder determinar la longitud de onda óptima.

c. CURVAS DE CALIBRACIÓN DE METRONIDAZOL

Tabla 23. Datos de la curva de Calibración de Metronidazol en solución amortiguadora pH 4.5

Sistemas	Concentración (ppm)	Absorbancia	Factor de Respuesta
1	4.4	0.256	0.0582
2	4.4	0.249	0.0566
3	4.4	0.256	0.0582
4	8.8	0.505	0.0574
5	8.8	0.508	0.0577
6	8.8	0.494	0.0561
7	13.2	0.739	0.0559
8	13.2	0.752	0.0569
9	13.2	0.747	0.0566
10	17.6	0.984	0.0559
11	17.6	0.992	0.0564
12	17.6	0.989	0.0562
13	22	1.234	0.0561
14	22	1.308	0.0595
15	22	1.238	0.0563
16	26.4	1.483	0.0562
17	26.4	1.479	0.0560
18	26.4	1.474	0.0558

Tabla 24. Valores de la pendiente, intercepto y datos estadísticos para saber determinar la linealidad de la curva

b	7.47E-03	Desviación Estándar	0.0010
m	5.61E-02	media	0.0568
r	0.999	C. V.	1.7796
r²	0.998		

PRUEBA DE HIPÓTESIS PARA EL COEFICIENTE DE DETERMINACIÓN (CORRELACIÓN XY)

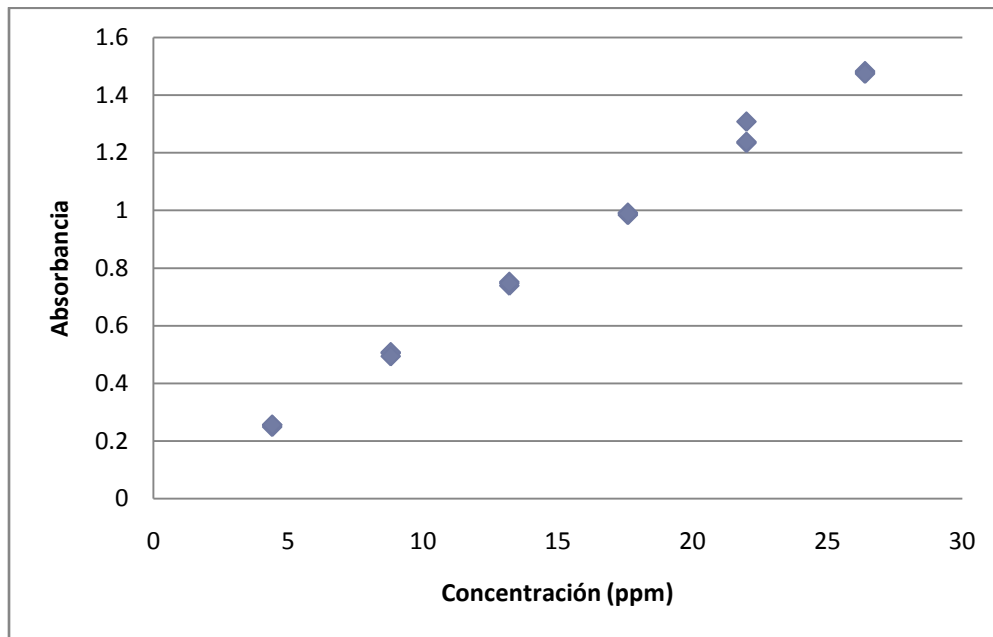
H_0 : $\rho = 0$. No existe correlación lineal.

H_1 : $\rho \neq 0$. Existe correlación lineal.

H_0 se rechaza si $t_{calculada} > 1.746$ o si $t_{calculada} < -1.746$, $gl = 16$, $\alpha = .05$

$t_{calculada} = 89.3532$

H_1 se rechaza, existe correlación lineal entre Y y X



Gráfica 24. Curva de calibración de Metronidazol en la solución amortiguadora pH 4.5

Tabla 25. Datos de la curva de Calibración de Metronidazol en solución amortiguadora pH 5.0

Sistemas	Concentración (ppm)	Absorbancia	Factor de Respuesta
1	5.2	0.47	0.0904
2	5.2	0.458	0.0881
3	5.2	0.458	0.0881
4	10.4	0.908	0.0873
5	10.4	0.912	0.0877
6	10.4	0.906	0.0871
7	15.6	1.365	0.0875
8	15.6	1.356	0.0869
9	15.6	1.359	0.0871
10	20.8	1.788	0.0859
11	20.8	1.781	0.0856
12	20.8	1.784	0.0858
13	26	2.22	0.0854
14	26	2.221	0.0854
15	26	2.215	0.0852
16	31.2	2.617	0.0839
17	31.2	2.625	0.0841
18	31.2	2.633	0.0844

Tabla 26. Valores de la pendiente, intercepto y datos estadísticos para saber determinar la linealidad de la curva

b	0.0428	Desviación Estándar	0.0017
m	8.33E-02	media	0.0864
r	0.999	C. V.	1.9167
r²	0.999		

PRUEBA DE HIPÓTESIS PARA EL COEFICIENTE DE DETERMINACIÓN (CORRELACIÓN XY)

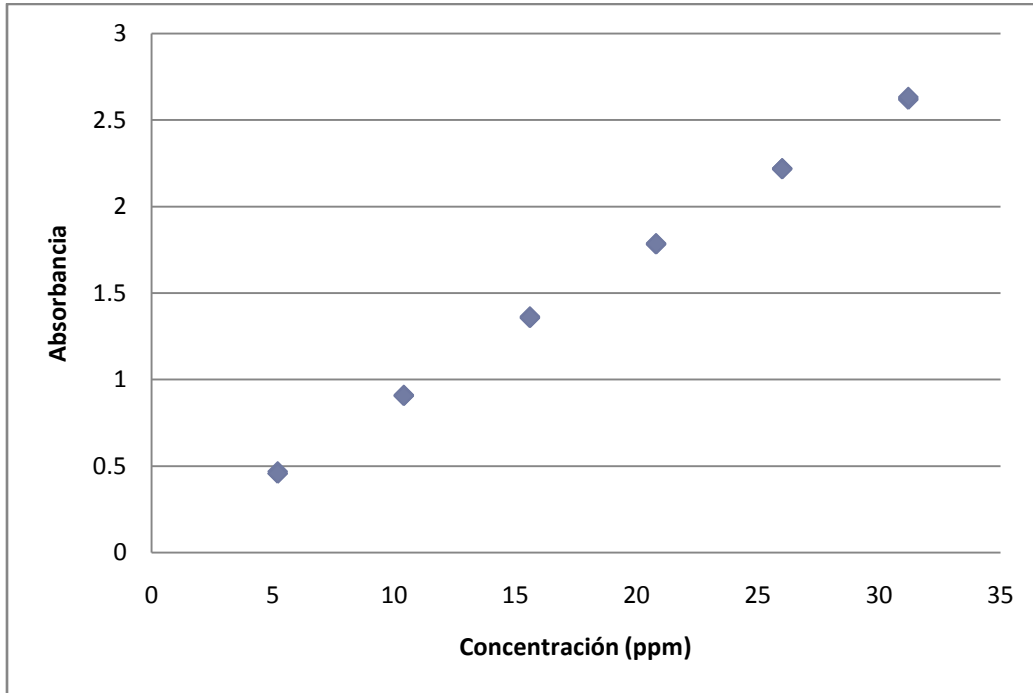
H_0 : $\rho = 0$. No existe correlación lineal.

H_1 : $\rho \neq 0$. Existe correlación lineal.

H_0 se rechaza si $t_{calculada} > 1.746$ o si $t_{calculada} < -1.746$, $gl = 16$, $\alpha = .05$

$t_{calculada} = 126.3646$

H_0 se rechaza, existe relación entre Y y X



Gráfica 25. Curva de calibración de Metronidazol en la solución amortiguadora pH5

Tabla 27. Datos de la curva de Calibración de Metronidazol en solución amortiguadora pH 5.5

Sistemas	Concentración (ppm)	Absorbancia	Factor de Respuesta
1	4.4	0.288	0.0655
2	4.4	0.295	0.0671
3	4.4	0.298	0.0677
4	8.8	0.582	0.0661
5	8.8	0.583	0.0663
6	8.8	0.583	0.0663
7	13.2	0.855	0.0648
8	13.2	0.875	0.0663
9	13.2	0.864	0.0655
10	17.6	1.15	0.0653
11	17.6	1.133	0.0644
12	17.6	1.136	0.0646
13	22	1.412	0.0642
14	22	1.436	0.0653
15	22	1.432	0.0651
16	26.4	1.699	0.0644
17	26.4	1.705	0.0646
18	26.4	1.703	0.0645

Tabla 28. Valores de la pendiente, intercepto y datos estadísticos para determinar la linealidad de la curva

b	0.0316	Desviación Estándar	0.0010
m	1.17E-03	media	0.0654
r	0.999	C. V.	1.5388
r²	0.999		

PRUEBA DE HIPÓTESIS PARA EL COEFICIENTE DE DETERMINACIÓN (CORRELACIÓN XY)

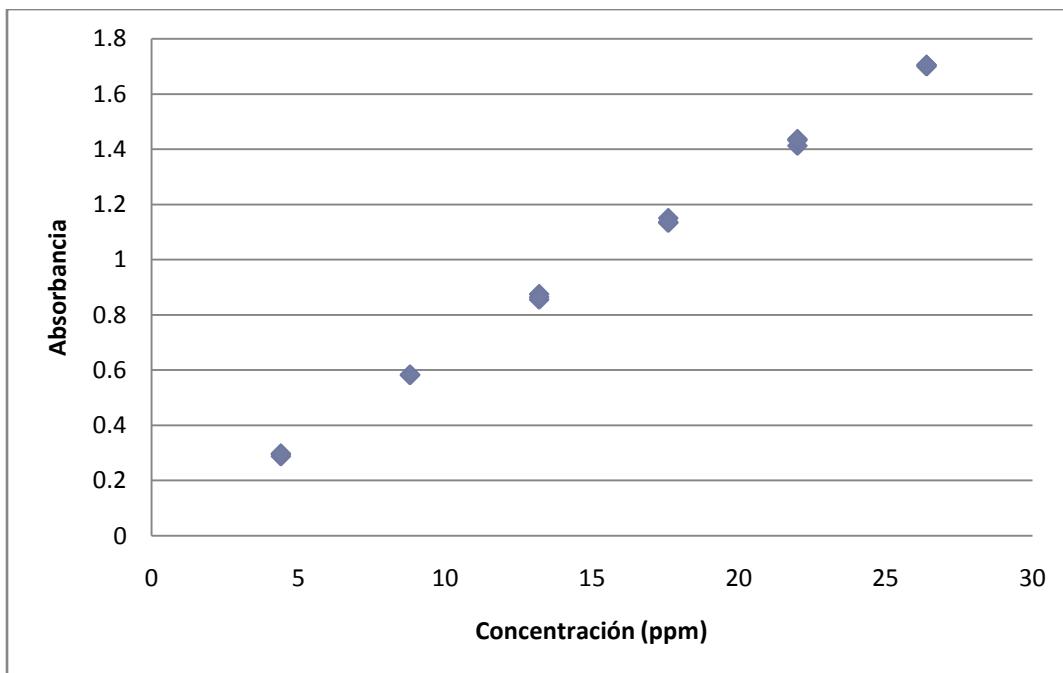
H_0 : $\rho = 0$. No existe correlación lineal.

H_1 : $\rho \neq 0$. Existe correlación lineal.

H_0 se rechaza si $t_{calculada} > 1.746$ o si $t_{calculada} < -1.746$, $gl = 16$, $\alpha = .05$

$t_{calculada} = 126.3646$

H_0 se rechaza, existe relación entre Y y X



Gráfica 26. Curva de calibración de Metronidazol en la solución amortiguadora pH 5.5

d. CINÉTICAS DE HINCHAMIENTO

Tabla 29. Resultados de la cinética de hinchamiento de los hidrogeles de DMAEMA con 0.1% de divinilbenceno como agente entrecruzante a los diferentes pH's de trabajo

Tiempo (min)	pH 4.5 (mg)	pH 5.0 (mg)	pH 5.5 (mg)
0	98	97	98
15	209	193	205
30	280	273	275
45	340	332	326
60	387	409	383
90	514	558	488
120	634	677	604
150	766	826	717
180	881	931	832
210	1001	997	974
240	1110	1047	1090
300	1370	1203	1343
360	1517	1287	1522
420	1555	1253	1686
1636	2319	2531	2520
1696	2345	2438	2482
3136	2342	2350	2462
4200	2438	2445	2724

Tabla 30. Resultados de grado de hinchamiento (%W) y cantidad de agua (%H) de los hidrogeles de DMAEMA con 0.1% de agente entrecruzante a los diferentes pH's de trabajo

Tiempo	pH 4.5		pH 5.0		pH 5.5	
	%W	%H	%W	%H	%W	%H
0	0	0	0	0	0	0
15	53.1100	113.2653	49.7409	98.9691	52.1951	109.1837
30	65	185.7143	64.4689	181.4433	64.3636	180.6123
45	71.1765	246.9388	70.7831	242.2680	69.9387	232.6530
60	74.6770	294.8979	76.2836	321.6495	74.4125	290.8163
90	80.9339	424.4898	82.6165	475.2577	79.9180	397.9592
120	84.5426	546.9388	85.6721	597.9381	83.7748	516.3265
150	87.2063	781.6327	88.2567	851.5464	86.3319	731.6327
180	88.8763	798.9796	89.5811	859.7938	88.2212	748.9796
210	90.2098	921.4286	90.2709	927.8351	89.9384	893.8775

240	91.1712	1032.6530	90.7354	979.3814	91.0092	1012.2449
300	92.8467	1297.9591	91.9368	1140.206	92.7029	1270.4082
360	93.5399	1447.9591	92.4631	1226.804	93.5611	1453.0612
420	93.6977	1486.7346	92.2586	1191.7526	94.1874	1620.4082
1636	95.7740	2266.32653	96.1675	2509.27835	96.1111	2471.4286
1696	95.8209	2292.85714	96.0213	2413.40206	96.0516	2432.6531
3136	95.8155	2289.79592	95.8723	2322.68041	96.0195	2412.2449
4200	95.9803	2387.7551	96.03272	2420.61856	96.4023	2679.5918

Tabla 31. Calculo de los datos a utilizar para poder aplicar el Modelo de Schott en hidrogeles de DMAEMA con 0.1% de agente entrecruzante a los diferentes pH's de trabajo

Tiempo	pH 4.5		pH 5.0		pH 5.5	
	W	t/w	W	t/w	W	t/w
0	0	0	0	0	0	0
15	53.1100	0.0718	49.7409	0.3016	52.1951	0.2874
30	65	0.10713	64.4689	0.4653	64.3636	0.4661
45	71.1765	0.1324	70.7831	0.6357	69.9387	0.6434
60	74.6770	0.1550	76.2836	0.7865	74.4125	0.8063
90	80.9338	0.1751	82.6165	1.0894	79.9180	1.1262
120	84.5426	0.1893	85.6720	1.4007	83.7748	1.4324
150	87.2063	0.1958	88.2567	1.6996	86.3319	1.7375
180	88.8763	0.2043	89.5811	2.0094	88.2212	2.0403
210	90.2098	0.2098	90.2708	2.3263	89.9384	2.3349
240	91.1712	0.2162	90.7354	2.6451	91.0092	2.6371
300	92.8467	0.2189	91.9368	3.2631	92.7029	3.2361
360	93.5399	0.2373	92.4631	3.8934	93.5611	3.8478
420	93.6977	0.2701	92.2586	4.5524	94.1874	4.4592
1636	95.7740	0.7055	96.1675	17.0119	96.1111	17.0219
1696	95.8209	0.7232	96.0213	17.6627	96.0516	17.6572
3136	95.8155	1.3390	95.8723	32.7102	96.0195	32.6600
4200	95.9803	1.7227	96.0327	43.7351	96.4023	43.5674

Tabla 32. Resultados de la cinética de hinchamiento de los hidrogeles de DMAEMA con 0.5% de divinilbenceno como agente entrecruzante a los diferentes pH's de trabajo

Tiempo	pH 4.5	pH 5.0	pH 5.5
0	75	73	78
15	122	114	135
30	169	141	175
45	205	166	213
60	243	191	243
90	306	242	304

120	364	295	351
150	420	351	402
180	463	400	450
210	513	435	493
240	554	471	533
300	618	529	612
360	657	568	666
420	682	629	714
1636	663	811	760
1696	662	801	760
3136	678	803	756
4200	653	798	755

Tabla 33. Resultados de grado de hinchamiento (%W) y cantidad de agua (%H) de los hidrogeles de DMAEMA con 0.1% de agente entrecruzante a los diferentes pH's de trabajo

Tiempo	pH 4.5		pH 5.0		pH 5.5	
	W	H	W	H	W	H
0	0	0	0	0	0	0
15	38.5246	62.6667	35.9649	56.1644	42.2222	73.0769
30	55.6213	125.3333	48.2269	93.1507	55.4286	124.3589
45	63.4146	173.3333	56.0241	127.397	63.3803	173.0769
60	69.1358	224	61.7801	161.6438	67.9012	211.5385
90	75.4902	308	69.8347	231.5068	74.3421	289.7436
120	79.3956	385.3333	75.2542	304.1096	77.7778	350
150	82.1429	560	79.2023	480.8219	80.5970	515.3846
180	83.8013	517.3333	81.75	447.9452	82.6667	476.9231
210	85.3801	584	83.2184	495.8904	84.1785	532.0513
240	86.4621	638.6667	84.5011	545.2055	85.3659	583.3333
300	87.8641	724	86.2004	624.6575	87.2549	684.6154
360	88.5845	776	87.1479	678.0822	88.2883	753.8462
420	89.0029	809.3333	88.3943	761.6438	89.0756	815.3846
1636	88.6878	784	90.9988	1010.9589	89.7368	874.3589
1696	88.6707	782.6667	90.8864	997.2603	89.7368	874.3589
3136	88.9381	804	90.9091	1000	89.6825	869.2308
4200	88.5146	770.6667	90.8521	993.1507	89.6689	867.9487

Tabla 34. Calculo de los datos a utilizar para poder aplicar el Modelo de Schott en hidrogeles de DMAEMA con 0.1% de agente entrecruzante a los diferentes pH's de trabajo

Tiempo	pH 4.5		pH 5.0		pH 5.5	
	W	t/w	W	t/w	W	t/w
0	0	0	0	0	0	0
15	38.5246	0.1229	35.9649	0.4171	42.2222	0.3553
30	55.6213	0.1775	48.2269	0.6221	55.4286	0.5412
45	63.4146	0.2195	56.0241	0.8032	63.3802	0.71
60	69.1358	0.2469	61.7801	0.9712	67.9012	0.8836
90	75.4902	0.2941	69.8347	1.2888	74.3421	1.2106
120	79.3956	0.3297	75.2542	1.5946	77.7778	1.5429
150	82.1429	0.3571	79.2023	1.8939	80.5970	1.8611
180	83.8013	0.3888	81.75	2.2018	82.6667	2.1774
210	85.3801	0.4094	83.2184	2.5235	84.1785	2.4947
240	86.4621	0.4332	84.5011	2.8402	85.3659	2.8114
300	87.8641	0.4854	86.2004	3.4803	87.2549	3.4382
360	88.5845	0.5479	87.1479	4.1309	88.2883	4.0776
420	89.0029	0.6158	88.3943	4.7514	89.0756	4.7151
1636	88.6878	2.4676	90.9988	17.9783	89.7368	18.2311
1696	88.6707	2.5619	90.8864	18.6607	89.7368	18.8997
3136	88.9381	4.6254	90.9091	34.496	89.6825	34.9678
4200	88.5145	6.4319	90.8521	46.2289	89.6689	46.8389

e. PERFILES DE LIBERACIÓN

Tabla 35. Resultados del primer perfil de liberación de Nitrato de miconazol en solución amortiguadora a pH 4.5 de DAMAEMA con 0.1%M de agente entrecruzante.

Tiempo (min)	Absorbancia
15	0.057
30	0.068
45	0.079
60	0.08
75	0.065
90	0.088
105	0.083
120	0.089
150	0.079
180	0.073
210	0.083

240	0.076
300	0.079
360	0.072
420	0.108
480	0.084
540	0.043
600	0.061
1440	0.094
1500	0.053
1560	0.032
1620	0.036
1680	0.027
1800	0.049

Tabla 36. Resultados del perfil de liberación de Nitrato de miconazol en solución amortiguadora a pH 4.5 y 5.5 de DAMAEMA con 0.5%M de agente entrecruzante.

TIEMPO (min)	Absorbancia	
	pH 4.52	pH 5.5
15	0.109	0.025
30	0.098	0.017
45	0.134	0.013
60	0.101	0.025
75	0.075	0.033
90	0.068	0.038
105	0.091	0.018
120	0.084	0.024
150	0.074	0.022
180	0.076	0.039
210	0.085	0.027
240	0.074	0.022
300	0.091	0.024
360	0.101	0.068
420	0.089	0.047
480	0.086	0.041
540	0.098	0.044
600	0.08	0.052
1440	0.071	0.07
1500	0.065	0.055
1560	0.072	0.048
1620	0.065	0.042

1680	0.068	0.047
1800	0.065	0.065

Tabla 37. Resultados del segundo perfil de liberación de Nitrato de miconazol en solución amortiguadora a pH 4.5 de DAMAEMA con 0.1 y 0.5%M de agente entrecruzante.

Tiempo (min)	Absorbancia 0.1%	Absorbancia 0.5%
10	0.008	0.025
20	0.005	0.02
30	0.005	0.034
45	0.008	0.037
60	0.0023	0.037
90	0.013	0.023
120	0.018	0.023
150	0.021	0.028
180	0.029	0.02
210	0.032	
240	0.033	
270	0.035	
300	0.041	
360	0.045	

Tabla 38. Resultados del perfil de liberación de Metronidazol en solución amortiguadora a pH 4.5 de DAMAEMA con 0.1%M de agente entrecruzante.

Tiempo (min)	Absorbancia	Concentración (mg/ml)	mg en el sistema	mg totales corregidos	% Liberado
5	0.367	6.4081	576.7290	576.7290	16.9760
10	0.525	9.2241	830.1690	849.3933	25.0019
15	0.643	11.3273	1019.4570	1047.7701	30.8411
20	0.731	12.8958	1160.6220	1195.5477	35.1909
25	0.808	14.2682	1284.1380	1323.9896	38.9717
35	0.931	16.4604	1481.4360	1525.5689	44.9052
45	1.066	18.8666	1697.9940	1748.8463	51.4774
60	1.257	22.2709	2004.3810	2062.6759	60.7149
75	1.541	27.3327	2459.9430	2528.6989	74.4323
90	1.665	29.5428	2658.8520	2743.1419	80.7444
105	1.8	31.949	2875.410	2966.8480	87.3293
120	1.932	34.3017	3087.1530	3186.0479	93.7814
150	2.052	36.4405	3279.6450	3385.8466	99.6625
180	2.055	36.4939	3284.4510	3397.3126	100
210	2.009	35.6741	3210.6690	3323.9128	97.8395

240	1.956	34.7294	3125.6460	3236.4431	95.2648
300	1.877	33.3214	2998.9260	3106.8074	91.4489

Tabla 39. Resultados del perfil de liberación de Metronidazol en solución amortiguadora a pH 5.0 de DAMAEMA con 0.1%M de agente entrecruzante.

Tiempo (min)	Absorbancia	Concentración (mg/ml)	mg en el sistema	mg totales corregidos	% Liberado
5	0.395	4.2251	380.2608	380.2608	14.8285
10	0.618	6.9007	621.0585	633.7339	24.7128
15	0.734	8.2924	746.3160	767.4405	29.9267
20	0.825	9.3842	844.5789	870.1602	33.9323
25	0.897	10.2481	922.3254	951.3307	37.0976
35	1.01	11.6038	1044.3438	1076.0548	41.9613
45	1.17	13.5235	1217.1132	1252.9817	48.8606
60	1.404	16.3309	1469.7891	1511.5552	58.9438
75	1.586	18.5146	1666.3149	1716.7001	66.9436
90	1.779	20.8302	1874.7180	1931.9413	75.3369
105	2.041	23.9737	2157.6285	2222.0265	86.6489
120	2.165	25.4614	2291.5242	2365.5918	92.2474
150	2.301	27.0931	2438.379	2517.2321	98.1607
180	2.34	27.5610	2480.4918	2564.3995	100
210	2.296	27.03311	2432.9799	2518.4599	98.2086
240	2.247	26.4452	2380.0689	2464.0176	96.0856
300	2.175	25.5814	2302.3224	2384.4563	92.9830

Tabla 40. Resultados del perfil de liberación de Metronidazol en solución amortiguadora a pH 5.5 de DAMAEMA con 0.1%M de agente entrecruzante.

Tiempo (min)	Absorbancia	Concentración (mg/ml)	mg en el sistema	mg totales corregidos	% Liberado
5	0.418	6.2758	564.8247	564.8247	18.2419
10	0.51	7.7142	694.2735	713.1009	23.0307
15	0.613	9.3245	839.2005	862.9705	27.8709
20	0.726	11.0911	998.1981	1026.9638	33.1674
25	0.817	12.5138	1126.2411	1160.4732	37.4793
35	0.898	13.7801	1240.2126	1278.8950	41.3039
45	1.004	15.4373	1389.3606	1431.9904	46.2483
60	1.183	18.2358	1641.2247	1688.9577	54.5475
75	1.355	20.9249	1883.2383	1939.5369	62.6403
90	1.49	23.0355	2073.1914	2137.8426	69.0449
105	1.64	25.3806	2284.2504	2355.5118	76.0749
120	1.806	27.9758	2517.8220	2596.3391	83.8528
150	2.059	31.9312	2873.8080	2960.3526	95.6091

180	2.147	33.3069	2997.6291	3096.3075	100
210	2.129	33.0256	2972.3022	3075.5125	99.3284
240	2.085	32.3377	2910.3912	3012.9083	97.3065
300	2.03	31.4778	2833.0038	2933.4341	94.7398

Tabla 41. Resultados del perfil de liberación de Metronidazol en solución amortiguadora a pH 4.5 de DAMAEMA con 0.5%M de agente entrecruzante.

Tiempo (min)	Absorbancia	Concentración (mg/ml)	mg en el sistema	mg totales corregidos	% Liberado
5	0.165	2.8077	252.6930	252.6930	18.0653
10	0.255	4.4118	397.0620	405.48510	28.9885
15	0.319	5.5525	499.7250	513.24117	36.6921
20	0.361	6.3011	567.0990	584.2070	41.7655
25	0.397	6.9428	624.8520	644.3256	46.0635
35	0.497	8.7251	785.2590	806.7365	57.6744
45	0.544	9.5628	860.6520	887.5432	63.4513
60	0.635	11.1847	1006.6230	1036.2077	74.0795
75	0.697	12.2898	1106.0820	1140.6223	81.5442
90	0.764	13.4839	1213.5510	1251.5717	89.4761
105	0.806	14.2325	1280.9250	1322.6441	94.5571
120	0.834	14.7316	1325.8440	1369.9321	97.9378
150	0.851	15.0346	1353.1140	1398.7784	100
180	0.842	14.8742	1338.6780	1385.3039	99.0367
210	0.82	14.4820	1303.3800	1349.5568	96.4811
240	0.793	14.0008	1260.0720	1305.0572	93.2998
300	0.759	13.3948	1205.5320	1249.0339	89.2946

Tabla 42. Resultados del perfil de liberación de Metronidazol en solución amortiguadora a pH 5.0 de DAMAEMA con 0.5%M de agente entrecruzante.

Tiempo (min)	Absorbancia	Concentración (mg/ml)	mg en el sistema	mg totales corregidos	% Liberado
5	0.137	1.1297	101.6694	101.6694	12.0144
10	0.2	1.8855	169.6977	173.0867	20.4538
15	0.278	2.8214	253.9233	259.6929	30.6881
20	0.324	3.3733	303.5943	312.2508	36.8989
25	0.329	3.4333	308.9934	319.4018	37.7439
35	0.375	3.9852	358.6635	369.3102	43.6417
45	0.419	4.5131	406.1766	418.4869	49.4529
60	0.479	5.2329	470.9646	484.9142	57.3027
75	0.535	5.9048	531.4338	547.5976	64.7100
90	0.595	6.6247	596.223	614.4763	72.6132
105	0.659	7.3926	665.3304	685.8129	81.0431

120	0.705	7.9445	715.0023	737.8627	87.1939
150	0.786	8.9163	802.4661	827.0615	97.7346
180	0.801	9.0963	818.6634	846.2321	100
210	0.791	8.9763	807.8652	836.0729	98.7995
240	0.775	8.7843	790.5888	818.4579	96.7179
300	0.761	8.6164	775.4715	802.7533	94.8621

Tabla 43. Resultados del perfil de liberación de Metronidazol en solución amortiguadora a pH 5.5 de DAMAEMA con 0.5%M de agente entrecruzante.

Tiempo (min)	Absorbancia	Concentración (mg/ml)	mg en el sistema	mg totales corregidos	% Liberado
5	0.146	2.0234	182.1042	182.1042	13.8882
10	0.253	3.6962	332.6598	338.7299	25.8332
15	0.33	4.9000	441.0027	452.2937	34.4941
20	0.39	5.8381	525.4263	540.5028	41.2214
25	0.417	6.2602	563.4171	581.4338	44.3429
35	0.495	7.4796	673.1676	692.5487	52.8172
45	0.542	8.2144	739.2996	762.3846	58.1432
60	0.662	10.0905	908.1468	933.5596	71.1978
75	0.772	11.8103	1062.9234	1094.0421	83.4370
90	0.831	12.7327	1145.9394	1182.4075	90.1762
105	0.874	13.4049	1206.4428	1245.8564	95.0151
120	0.901	13.8270	1244.4336	1285.9621	98.0738
150	0.918	14.0928	1268.3538	1311.2192	100
180	0.907	13.9209	1252.8765	1296.5838	98.8838
210	0.887	13.6081	1224.7353	1267.9548	96.7004
240	0.858	13.1548	1183.9302	1226.1954	93.5157
300	0.837	12.8265	1154.3823	1195.2555	91.1560

Tabla 44. Datos usados para obtener las rectas para la ecuación de Peppas en la liberación de Metronidazol en el hidrogel de DMAEMA con 0.1%M de agente entrecruzante a los diferentes pH's de trabajo

pH 4.5		pH 5.0		pH 5.5	
Ln t	Ln(M _t / M _∞)	Ln t	Ln(M _t / M _∞)	Ln t	Ln(M _t / M _∞)
1.6094	-1.7734	2.3026	-1.3979	2.3026	-1.4683
2.3026	-1.3862	2.7081	-1.2064	2.7081	-1.2776
2.7081	-1.1763	2.9957	-1.0808	2.9957	-1.1036
2.9957	-1.0444	3.2189	-0.9916	3.2189	-0.9814
3.2189	-0.9423	3.5553	-0.8684	3.5553	-0.8842
3.5553	-0.8006	3.8067	-0.7162	3.8067	-0.7711
3.8067	-0.6640	4.0943	-0.5286	4.0943	-0.6061
4.0944	-0.4989	4.3175	-0.4013	4.3175	-0.4678
				4.4998	-0.3704

4.6539 -0.2735

Tabla 45. Datos usados para obtener las rectas para la ecuación de Peppas en la liberación de Metronidazol en el hidrogel de DMAEMA con 0.5%M de agente entrecruzante a los diferentes pH's de trabajo

pH 4.5		pH 5.0		pH 5.5	
Ln t	Ln(Mt / M α)	Ln t	Ln(Mt / M α)	Ln t	Ln(Mt / M α)
2.3026	-1.2286	3.2189	-0.9743	2.3026	-1.3423
2.7081	-0.9929	3.5553	-0.8292	2.7081	-1.0532
2.9957	-0.8634	3.8067	-0.7041	2.9957	-0.8749
3.2189	-0.7655	4.0943	-0.5568	3.2189	-0.8019
3.5553	-0.5407	4.3175	-0.4353	3.5553	-0.6271
3.8067	-0.4452	4.4998	-0.3200	3.8067	-0.5310
4.0943	-0.2904	4.6539	-0.2102	4.0943	-0.3285
4.3175	-0.1943	4.7872	-0.1370	4.3175	-0.1699
4.4998	-0.1015	5.0106	-0.0229	4.4998	-0.0922
4.6539	-0.0463			4.6539	-0.0399

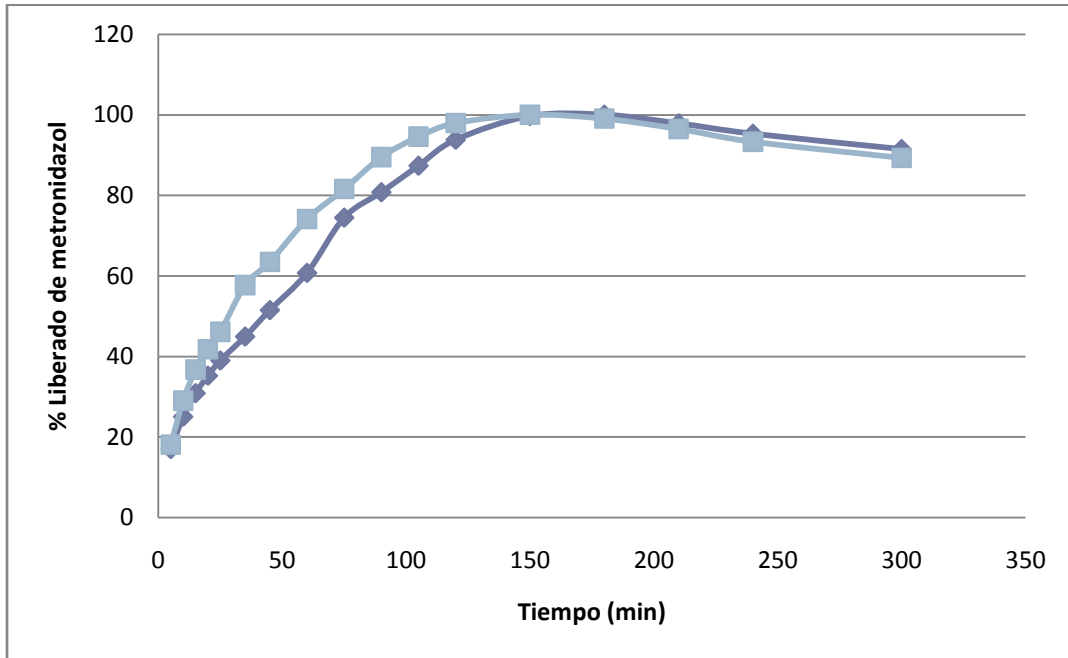
Tabla 46. Datos usados para obtener las rectas para la ecuación de Higuchi en la liberación de Metronidazol en el hidrogel de DMAEMA con 0.1%M de agente entrecruzante a los diferentes pH's de trabajo

pH 4.5		pH 5.0		pH 5.5	
t $\frac{1}{2}$	Mt / M α	t $\frac{1}{2}$	Mt / M α	t $\frac{1}{2}$	Mt / M α
2.2361	0.1698	2.2361	0.1483	3.1623	0.2303
3.1623	0.2500	3.1623	0.2471	3.8729	0.2787
3.8729	0.3084	3.8729	0.2993	4.472136	0.3317
4.4721	0.3519	4.4721	0.3393	5	0.3748
5	0.3897	5	0.3709	5.9161	0.4130
5.9161	0.4491	5.9161	0.4196	6.7082	0.4625
6.7082	0.5148	6.7082	0.4886	7.7459	0.5455
7.7459	0.6071	7.7459	0.5894	8.6603	0.6264
		8.6603	0.6694	9.4868	0.6904
		9.4868	0.7534	10.2469	0.7607

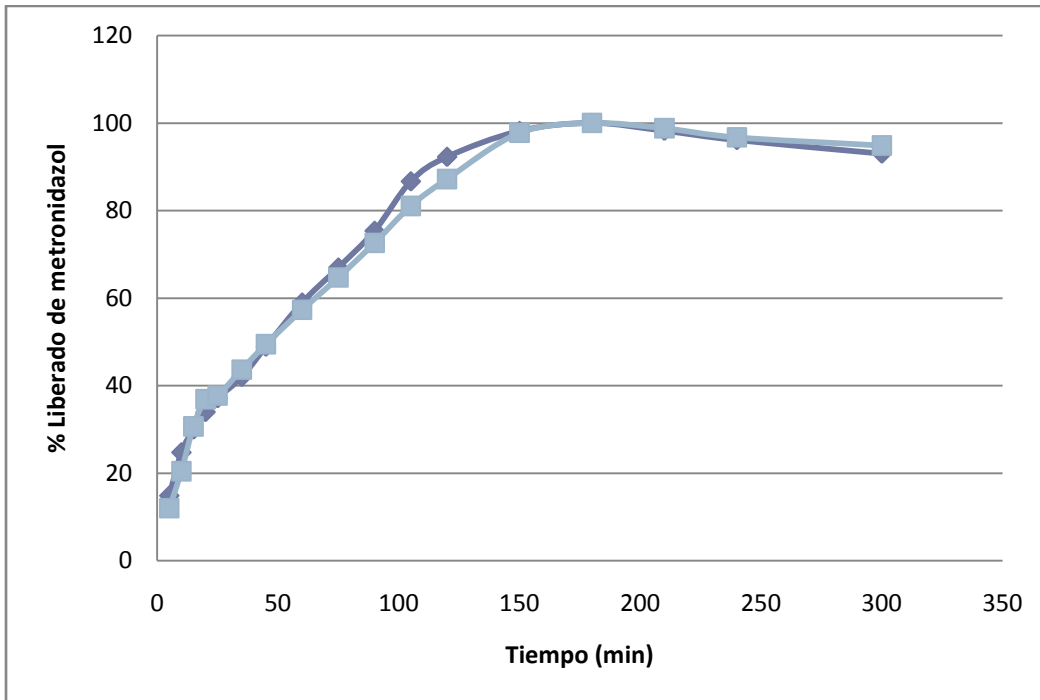
Tabla 47. Datos usados para obtener las rectas para la ecuación de Higuchi en la liberación de Metronidazol en el hidrogel de DMAEMA con 0.5%M de agente entrecruzante a los diferentes pH's de trabajo

pH 4.5		pH 5.0		pH 5.5	
t $\frac{1}{2}$	Mt / M α	t $\frac{1}{2}$	Mt / M α	t $\frac{1}{2}$	Mt / M α
3.1623	0.2899	5	0.3774	2.2361	0.1389
3.8729	0.3669	5.9161	0.4364	3.1623	0.2583
4.4721	0.4177	6.7082	0.4945	3.8729	0.3449
5	0.4606	7.7459	0.5730	4.4721	0.4122
5.9161	0.5767	8.6603	0.6471	5	0.4434

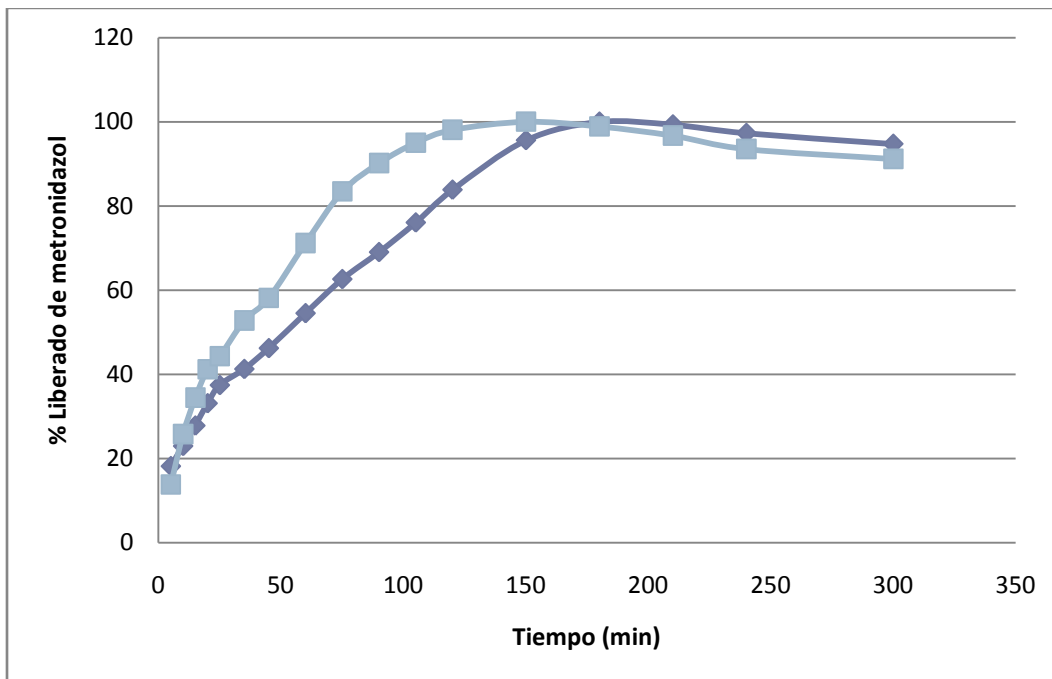
6.7082	0.6345	9.4868	0.7261	5.9161	0.5282
7.7459	0.7408	10.2469	0.8104	6.7082	0.5814
8.6603	0.8154	10.9545	0.8719	7.7459	0.7119
9.4868	0.8948	12.2475	0.9773	8.6603	0.8344
10.2469	0.9456			9.4868	0.9018
				10.2469	0.9502



Gráfica 27. Porcentaje de liberación de metronidazol en función del tiempo a pH 4.5. (♦) al 0.1 % de divinilbenceno, (■) al 0.5 % de divinilbenceno



Gráfica 28. Porcentaje de liberación de metronidazol en función del tiempo a pH 5.0. (◆) al 0.1 % de divinilbenceno, (■) al 0.5 % de divinilbenceno



Gráfica 29. Porcentaje de liberación de metronidazol en función del tiempo a pH 5.5. (◆) al 0.1 % de divinilbenceno, (■) al 0.5 % de divinilbenceno

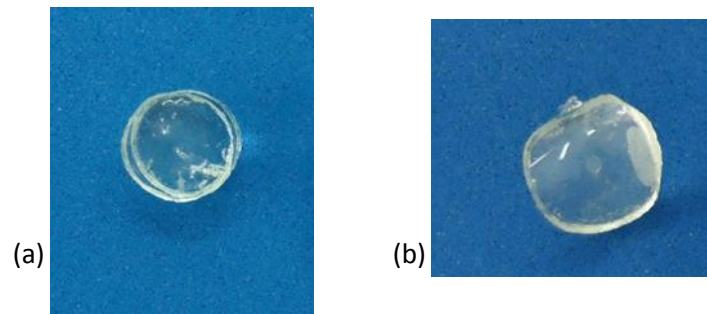


Figura 7. Fotografía de los hidrogeles secos sintetizados con DMAEMA y divinilbenceno como agente entrecruzante. (a) 0.5 % y (b) 0.1%.

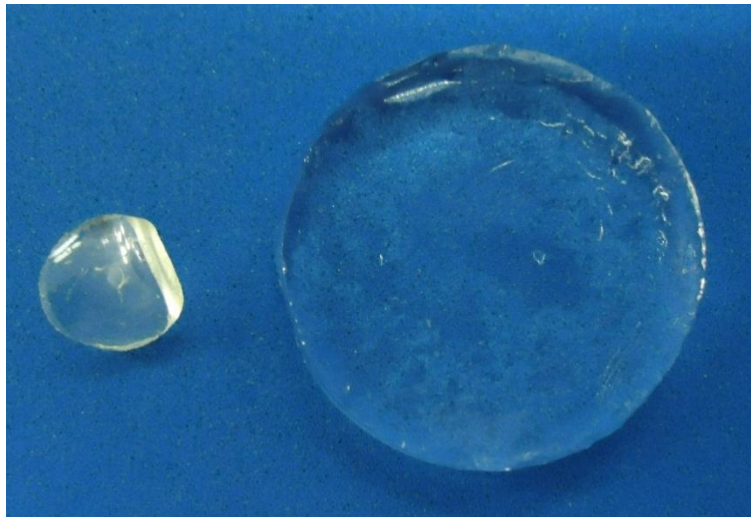


Figura 8. Comparación física del hidrogel de DMAEMA con 0.1% de agente entrecruzante hinchado a pH 4.5.



Figura 9. Comparación física del hidrogel de DMAEMA con 0.1% de agente entrecruzante hinchado a pH 5.0

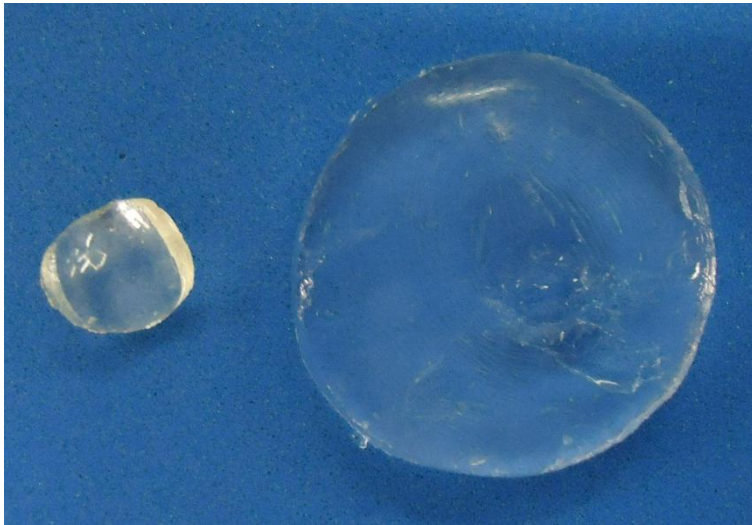


Figura 10. Comparación física del hidrogel de DMAEMA con 0.1% de agente entrecruzante hinchado a pH 5.5.

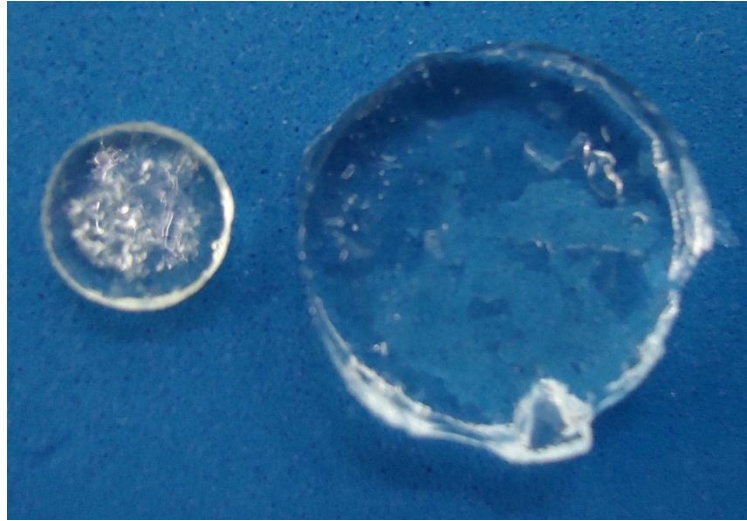


Figura 11. Comparación física del hidrogel de DMAEMA con 0.5% de agente entrecruzante hinchado a pH 4.5.

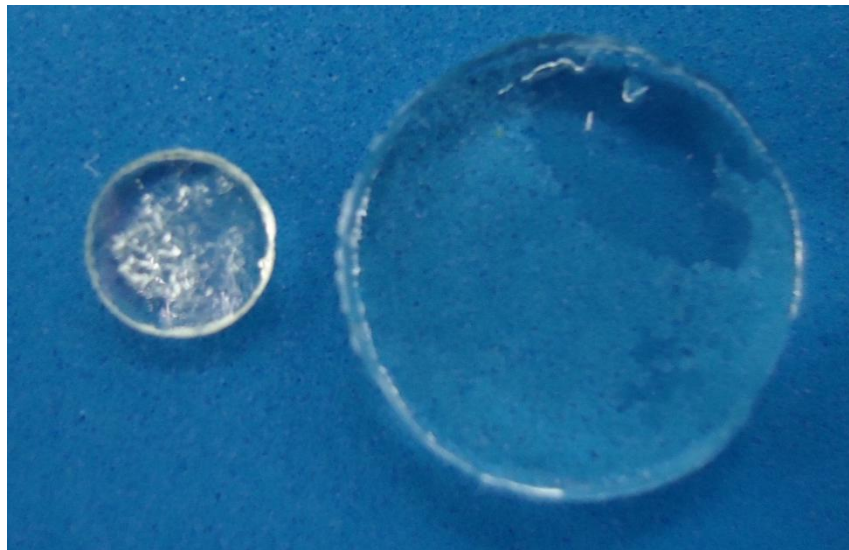


Figura 12. Comparación física del hidrogel de DMAEMA con 0.5% de agente entrecruzante hinchado a pH 5.0.

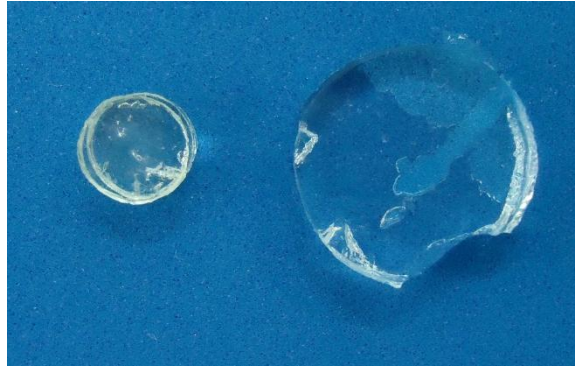


Figura 13. Comparación física del hidrogel de DMAEMA con 0.5% de agente entrecruzante hinchado a pH 5.5

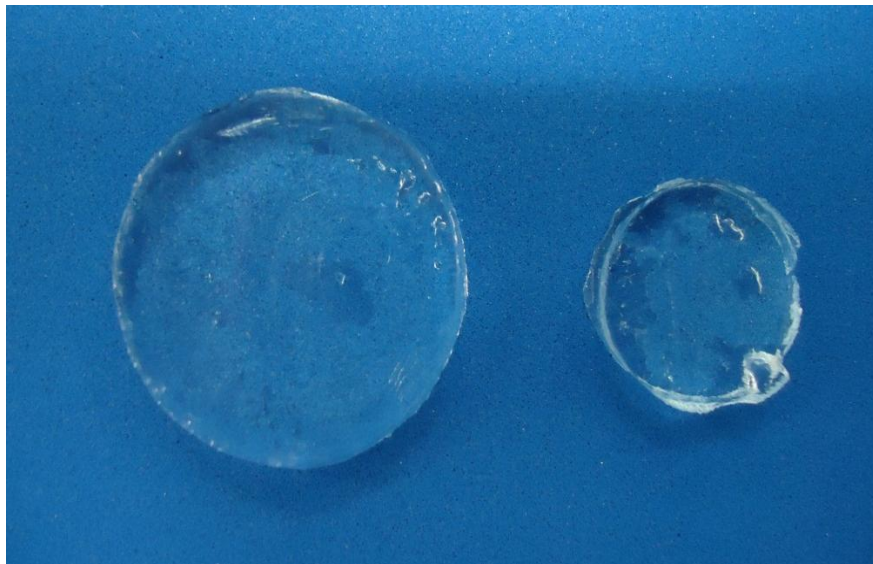


Figura 14. Comparación del tamaño de hinchamiento de los hidrogeles de DMAEMA al 0.1% (a la derecha) y al 0.5 % (a la izquierda) después de finalizar la cinética de hinchamiento.