



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN

**Preparación y caracterización de geles bioadhesivos  
cargados con nanopartículas poliméricas biodegradables  
con potencial uso periodontal**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA:

**CRISTÓBAL SÁNCHEZ WINDY**

**ASESOR (A): Dra. Elizabeth Piñón Segundo**

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2019



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  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

U.N.A.M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLÁN  
**ASUNTO: VOTO APROBATORIO**

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

**ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA  
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales  
de la FES Cuautitlán.**

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

**Preparación y caracterización de geles bioadhesivos cargados con nanopartículas poliméricas biodegradables con potencial uso periodontal.**

Que presenta la pasante: **Windy Cristóbal Sánchez**

Con número de cuenta: **305077561** para obtener el Título de la carrera: **Química Farmacéutico Biológica**

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

**ATENTAMENTE**

**"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"**

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 07 de Octubre de 2019.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	MFC. María Eugenia Rosalía Posada Galarza	
<b>VOCAL</b>	Dr. David Quintanar Guerrero	
<b>SECRETARIO</b>	Dra. Elizabeth Piñón Segundo	
<b>1er. SUPLENTE</b>	MFC. Beatriz de Jesús Maya Monroy	
<b>2do. SUPLENTE</b>	Dr. Roberto Díaz Torres	

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

LMCF/javg



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

## AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán por permitirme ser mi casa de estudios.

A la UNAM por el financiamiento brindado para la realización de este proyecto: Programa UNAM-DGAPA-PAPIIT-IN221717.

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán por el apoyo a través del programa PIAPI 1803.

Al Dr. David Quintanar Guerrero y a la Dra. Adriana Ganem Rondero por brindarme el acceso a al Laboratorio de Posgrado e Investigación en Tecnología Farmacéutica para el uso de equipos de laboratorio presentes en sus instalaciones.

A la Dra. María de la Luz Zambrano Zaragoza por permitirme el acceso al Laboratorio de Procesos de Transformación y Tecnologías Emergentes en Alimentos para el uso del Analizador de textura Brookfield CT3®, hecho sin el cual no hubiera sido posible completar este trabajo.

A cada uno de los sinodales por tomarse el tiempo para la revisión de este trabajo.

Muy especialmente a la **Dra. Elizabeth Piñón Segundo**, a quien le agradezco la oportunidad de ser participe de este proyecto; por su enorme paciencia, pero sobre todo por estar en aquellos momentos de dificultad y brindarme palabras de aliento para seguir adelante. Tengo la imperiosa necesidad de agradecerle cada detalle personal que tuvo hacía mi persona, cada consejo, cada enseñanza y cada experiencia. Gracias.

## DEDICATORIAS

A mi madre Elena Sánchez, sin ella yo no estaría donde estoy. Por luchar y no rendirse ante los golpes de la vida, aún con el corazón y el alma lastimados.

A mi padre Juventino Cristóbal, por enseñarme el valor del trabajo y la perseverancia.

A mi hermano Eduardo, por ser y estar en todo momento. *14-15.*

A mi hijo Mariano, por ponerme a prueba ante todo y enseñarme que es posible. *Will it be easy? -Nope- Worth it? Every fucking minute.*

A ti, mi compañero de vida. Tu eres más que mis ojos porque ves lo que en mis ojos llevo de tu vida (Carlos Pellicer).

A mis bebés, a los que están y a los que se han ido.

A mis amigos.

A los que ya no están físicamente en este mundo, pero están en mis pensamientos.

*Never sacrifice these three things: your family, your hearth and your dignity.*

*“Success is not final, failure is not fatal: it is the courage to continue that counts.” (Winston Churchill)*

# ÍNDICE GENERAL

<b>ÍNDICE GENERAL</b> .....	<b>VII</b>
<b>ÍNDICE DE IMÁGENES</b> .....	<b>X</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	<b>XI</b>
<b>ÍNDICE DE GRÁFICOS</b> .....	<b>XVI</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>2</b>
<b>GENERAL</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTICULARES</b> .....	<b>2</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>3</b>
1. EL PERIODONTO.....	3
1.1 LA ENCÍA.....	4
1.1.1 ANATOMÍA MICROSCÓPICA DE LA ENCÍA.....	5
1.1.2 FLUIDO CREVICULAR GINGIVAL.....	7
1.2 LIGAMENTO PERIODONTAL.....	7
1.3 CEMENTO RADICULAR.....	8
1.4 HUESO ALVEOLAR.....	9
1.5 MICROBIOTA ORAL NORMAL.....	9
2. ENFERMEDADES PERIODONTALES.....	10
2.1 ETIOLOGÍA.....	10
2.1.1 FACTORES LOCALES.....	11
2.1.2 FACTORES ÍNTRINSECOS.....	12
2.1.3 FACTORES AMBIENTALES.....	13
2.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES.....	15
2.3 CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES DEL PERIODONTO.....	18
2.3.1 ENFERMEDADES GINGIVALES.....	19
2.3.2 ENFERMEDADES PERIODONTALES.....	20
3. TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES.....	24
3.1 TERAPIA FARMACOLÓGICA ADJUNTA.....	25
3.1.1 ANTIBIÓTICOS.....	25
3.1.2 ANTISÉPTICOS.....	26
3.1.3 VEHÍCULOS Y/O AUXILIARES EMPLEADOS EN LA TERAPIA PERIODONTAL.....	29
4. TRICLOSÁN.....	33
4.1 PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS.....	33
4.2 PROPIEDADES ANTIINFLAMATORIAS.....	34
4.3 PROPIEDADES MICROBIOLÓGICAS.....	34
4.3.1 ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA.....	34
4.3.2 MECANISMO DE ACCIÓN.....	35
5. MUCOSA ORAL.....	37
5.1 MUCOSA ORAL: UNA BARRERA A LA PERMEABILIDAD.....	37
5.2. SISTEMAS MUCOADHESIVOS.....	39
5.2.1. VENTAJAS Y LIMITACIONES DE LOS SISTEMAS MUCOADHESIVOS.....	40
6. BIOADHESIÓN Y MUCOADHESIÓN.....	41
6.1 MECANISMOS DE MUCOADHESIÓN.....	41
6.2 TEORÍAS DE LA MUCOADHESIÓN.....	41
6.2.1 TEORÍA DE LA ADSORCIÓN.....	41
6.2.2 TEORÍA ELECTRÓNICA.....	41
6.2.3 TEORÍA DE LA DESHIDRATACIÓN.....	42

6.2.4 TEORÍA DE LA DIFUSIÓN-INTERPENETRACIÓN .....	42
6.2.5 TEORÍA DE LA FRACTURA .....	42
6.2.6 TEORÍA DE HUMECTACIÓN .....	42
6.3 POLÍMEROS BIOADHESIVOS Y SU APLICACIÓN EN LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS A TRAVÉS DE LA MUCOSA ORAL.....	43
6.3.1 POLÍMEROS ADHESIVOS DE PRIMERA GENERACIÓN USADOS EN LA CAVIDAD ORAL.....	44
6.3.2 POLÍMEROS ADHESIVOS DE SEGUNDA GENERACIÓN USADOS EN LA CAVIDAD ORAL.....	45
7. GELES .....	46
7.1 DEFINICIÓN.....	46
7.2 CLASIFICACIÓN .....	46
7.3 CARBOPOL.....	47
7.4 POLOXÁMERO 407 .....	48
<b>METODOLOGÍA EXPERIMENTAL .....</b>	<b>50</b>
1. MATERIALES Y EQUIPOS.....	50
2. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.....	52
2.1. PREPARACIÓN DE LAS NANOPARTÍCULAS .....	52
2.1.1. DETERMINACIONES PREVIAS .....	52
2.1.2. PREPARACIÓN DE NANOPARTÍCULAS POR EL MÉTODO DE EMULSIFICACIÓN-DIFUSIÓN .....	53
2.2. CARACTERIZACIÓN DE LAS NANOPARTÍCULAS DE PLGA CON TRICLOSÁN.....	55
2.2.1. TAMAÑO DE PARTÍCULA E ÍNDICE DE POLIDISPERSIÓN .....	55
2.2.2. POTENCIAL ZETA.....	55
2.2.3. CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO: estado cristalino de las nanopartículas.....	55
2.2.4. CUANTIFICACIÓN DE TRICLOSÁN EN LAS NANOPARTÍCULAS .....	55
2.2.5. CUANTIFICACIÓN DE ALCOHOL POLIVINÍLICO RESIDUAL EN LAS NANOPARTÍCULAS .....	56
2.2.6. PERFILES DE LIBERACIÓN in vitro .....	56
3. GELES DE PLURONIC® F127 Y CARBOPOL® 974P NF .....	57
3.1. PREPARACIÓN DE GELES DE PLURONIC® F127 Y CARBOPOL® 974P NF.....	57
3.1.1. ATRIBUTOS SENSORIALES.....	58
3.1.2. pH.....	58
3.1.3. EXTENSIBILIDAD .....	58
3.1.4. TEMPERATURA DE TRANSICIÓN SOL - GEL (Pluronic® F127).....	58
3.1.5. VISCOSIDAD.....	59
3.1.6. DETERMINACIÓN DE BIOADHESIVIDAD in vitro.....	59
3.1.7. ANÁLISIS DE PERFIL DE TEXTURA .....	62
4. INCLUSIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO Y NANOPARTÍCULAS EN GELES MUCOADHESIVOS.....	63
4.1. BIOADHESIVIDAD ex vivo.....	63
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>65</b>
1. OBTENCIÓN DE NANOPARTÍCULAS.....	65
2. PREPARACIÓN DE GELES BIOADHESIVOS.....	85
3. INCLUSIÓN DE TRICLOSÁN Y NANOPARTÍCULAS EN GELES BIOADHESIVOS .....	107
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>123</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>124</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>132</b>
ANEXO 1. SISTEMA ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE TRICLOSÁN. ....	132
1.1. Validación de la curva de calibración para triclosán en una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 con Brij®58 al 1.0% [p/v]. ....	132
1.1.1. Selectividad.....	132
1.1.2. Linealidad.....	132
1.1.3. Precisión.....	134
1.1.4. Exactitud.....	134
1.1.5. Límites de cuantificación y detección.....	135

1.1.6. Repetibilidad.....	136
ANEXO 2. SISTEMA ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE ALCOHOL POLIVINÍLICO. ....	137
2.1 Evaluación de la linealidad de Curva de calibración del complejo colorido PVAL-H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub> -I <sub>2</sub> -KI en agua desionizada para la cuantificación de alcohol polivinílico. ....	137
2.1.1. Espectro de absorción del complejo colorido PVAL-H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub> -I <sub>2</sub> -KI en agua desionizada para la cuantificación de alcohol polivinílico. ....	137
2.1.2. Curva de calibración del complejo colorido PVAL-H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub> -I <sub>2</sub> -KI en agua desionizada para la cuantificación de alcohol polivinílico.....	137
ANEXO 3. CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE LAS NANOPARTÍCULAS DE PLGA-TRICLOSÁN. ....	140
3.1. Tamaño de partícula e índice de polidispersión.....	140
3.1.1. Distribución del tamaño de partícula de nanopartículas de PLGA-triclosán, Lote 1 (12.3% de triclosán cargado). ....	140
3.1.2. Distribución del tamaño de partícula de nanopartículas de PLGA-triclosán, Lote 2 (23.1% de triclosán cargado). ....	141
3.2. Potencial zeta. ....	142
3.3. Perfiles de liberación de las nanopartículas de PLGA-triclosán considerando como 100% el triclosán cargado. ....	143
3.4. Datos de liberación in vitro de una suspensión de triclosán. ....	144
3.5. Perfiles de liberación de las nanopartículas de PLGA-triclosán cargando como 100% la cantidad máxima liberada (M <sub>∞</sub> ). ....	145
3.6. Datos de liberación in vitro del triclosán desde las nanopartículas de PLGA-triclosán. ....	146
3.7. Modelos cinéticos de ajuste aplicados a la liberación de triclosán en nanopartículas de PLGA	152
ANEXO 4. CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE LOS GELES DE CARBOPOL® 974P NF Y PLURONIC® F127.	155
4.1. Evaluación de los atributos (capacidad de propagación, textura y transparencia) de los geles de Carbopol® 974P NF en un rango de concentraciones del 0.25 hasta 2.0% [p/p]. ....	155
4.2. Evaluación de los atributos (capacidad de propagación, textura y transparencia) de los geles de Pluronic® F127 en un rango de concentraciones del 15 hasta 30 % [p/p]. ....	155
4.3. Caracterización fisicoquímica de los geles de Pluronic® F127 y Carbopol® 974P NF.....	156
4.3.1. Determinación de pH.....	156
4.3.2. Determinación de temperatura de transición sol – gel (geles de Pluronic® F127). ....	156
4.3.3. Evaluación de extensibilidad (spreadability) o capacidad de propagación. ....	157
4.3.4. Determinación de viscosidad dinámica (25 y 37°C). ....	158
4.3.5. Determinación del tiempo de residencia.....	159
4.3.6. Análisis de perfil de textura (ATP). ....	162
ANEXO 5. CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE LOS GELES DE CARBOPOL® 974P NF Y PLURONIC® F127 CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS DE PLGA-TRICLOSÁN (LOTE 2: 23.1% DE TRICLOSÁN CARGADO).....	165
5.1. Tamaño de partícula, índice de polidispersión y potencial zeta de las partículas obtenidas de la disolución los geles de Carbopol® 974P NF y Pluronic® F127.....	165
5.1.1. Análisis estadístico de tamaño de partícula. ....	165
5.1.2. Análisis estadístico de índice de polidispersión.....	166
5.1.3. Análisis estadístico de potencial zeta. ....	166
5.2. Determinación de pH. ....	167
5.2.1. Análisis estadístico de pH .....	167
5.3. Evaluación de extensibilidad (spreadability). ....	168
5.3.1. Análisis estadístico de extensibilidad. ....	168
5.4. Determinación de temperatura de transición sol – gel (geles de Pluronic® F127).....	169
5.4.1. Análisis estadístico de temperatura de transición sol -gel (geles Pluronic® F127). ....	169
5.5. Determinación de viscosidad dinámica (25 y 37°C).....	170
5.6. Análisis de perfil de textura (ATP). ....	171
5.6.1. Análisis estadístico de las propiedades mecánicas evaluadas mediante ATP a los geles de Carbopol® 974P cargados con nanopartículas y Carbopol® 974P cargados con triclosán.....	172
5.6.2. Análisis estadístico de las propiedades mecánicas evaluadas mediante ATP a los geles de Pluronic® F127.cargados con nanopartículas y Pluronic® F127.cargados con triclosán. ....	175
ANEXO 6. DETERMINACIÓN DE BIOADHESIÓN EX VIVO. ....	178

## ÍNDICE DE IMÁGENES

IMAGEN 1. ESQUEMA QUE MUESTRA LOS PRINCIPALES COMPONENTES DEL PERIODONTO.....	3
IMAGEN 2. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LOS PUNTOS DE REFERENCIA DE LA ENCÍA.....	4
IMAGEN 3. ESQUEMA QUE MUESTRA, RESPECTO A SU UBICACIÓN, LOS TIPOS DE EPITELIO GINGIVAL EN LA ENCÍA..	5
IMAGEN 4. LA PIRÁMIDE DE SOCRANKSY MUESTRA LA ASOCIACIÓN ENTRE ESPECIES SUBGINGIVALES. ....	12
IMAGEN 5. EJEMPLOS DE CODIFICACIÓN SEGÚN EL ÍNDICE PERIODONTAL COMUNITARIO, MOSTRANDO LA POSICIÓN DE LA SONDA IPC.....	16
IMAGEN 6. NUEVA CLASIFICACIÓN DE ENFERMEDADES Y ALTERACIONES PERIODONTALES Y PERI-IMPLANTARES..	18
IMAGEN 7. PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD GINGIVAL.....	19
IMAGEN 8. REPRESENTACIÓN DE LAS ETAPAS DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.....	21
IMAGEN 9. MECANISMO RE-ALIMENTATIVO PARA LA FORMACIÓN DE UN SURCO GINGIVAL SANO A UNA BOLSA PERIODONTAL. ....	23
IMAGEN 10. FASES DE LA TERAPIA PERIODONTAL.....	24
IMAGEN 11. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA ESTRUCTURA QUÍMICA DEL TRICLOSÁN. ....	33
IMAGEN 12. BIOSÍNTESIS DE ÁCIDOS GRASOS EN BACTERIAS.....	36
IMAGEN 13. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LOS DIFERENTES TIPOS DE MUCOSA EN LA BOCA.....	37
IMAGEN 14. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LAS DIFERENTES VÍAS POR LA CUALES LOS FÁRMACOS A TRAVIESAN LA MUCOSA ORAL. ....	38
IMAGEN 15. FORMAS DOSIFICACIÓN BUCAL EMPLEADOS EN LA ADMINISTRACIÓN TRANSMUCOSAL DE FÁRMACOS.	39
IMAGEN 16. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LAS TEORÍAS DE MUCOADHESIÓN EXPUESTAS.....	43
IMAGEN 17. A) ESTRUCTURA QUÍMICA Y B) ESTRUCTURA MOLECULAR (FORMA ÁCIDA) DEL CARBOPOL. ....	47
IMAGEN 18. HINCHAMIENTO DEL CARBOPOL. ....	48
IMAGEN 19. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DEL MECANISMO DE ASOCIACIÓN DEL POLOXÁMERO 407 EN AGUA..	49
IMAGEN 20. ILUSTRACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MICELAR CRÍTICA (CMC) Y LA CONCENTRACIÓN DE GELIFICACIÓN CRÍTICA (CGC) EN UNA SOLUCIÓN DE BLOQUES DE COPOLÍMERO.....	49
IMAGEN 21. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DEL MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LAS NANOPARTÍCULAS (EMULSIFICACIÓN-DIFUSIÓN).....	54
IMAGEN 22. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA METODOLOGÍA EMPLEADA PARA LOS PERFILES DE LIBERACIÓN <i>IN VITRO</i> . ....	57
IMAGEN 23. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA DETERMINACIÓN DE TIEMPO DE RESIDENCIA MEDIANTE EL MÉTODO DE PLANO INCLINADO. ....	60
IMAGEN 24. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA DETERMINACIÓN DE TIEMPO DE RESIDENCIA MEDIANTE EL MÉTODO DE PLANO INCLINADO (CONTINUACIÓN). ....	60
IMAGEN 25. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA DETERMINACIÓN DE TIEMPO DE RESIDENCIA EMPLEANDO EL APARATO DE DESINTEGRACIÓN MODIFICADO.....	61
IMAGEN 26. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DEL ANÁLISIS DE PERFIL DE TEXTURA EMPLEANDO UN TEXTURÓMETRO (TEXTURE ANALYZER CT3, BROOKFIELD) PARA EVALUAR LAS PROPIEDADES MECÁNICAS DE LOS GELES. ...	62
IMAGEN 27. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA PRUEBA DE BIOADHESIVIDAD <i>EX VIVO</i> EMPLEANDO MUCOSA GINGIVAL PORCINA. ....	64
IMAGEN 28. TERMOGRAMAS EN DSC PARA TRICLOSÁN, PLGA, PVAL Y SISTEMAS NANOPARTICULADOS: LOTE 1 (12.3%) Y LOTE 2 (23.1 %).....	70
IMAGEN 29. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DEL MECANISMO RELACIONADO CON LA FORMACIÓN DE PARTÍCULAS MEDIANTE EL MÉTODO DE EMULSIFICACIÓN—DIFUSIÓN. ....	72
IMAGEN 31. FOTOGRAFÍAS TOMADAS DE LOS SISTEMAS DE CARBOPOL® 974P NF. CONCENTRACIONES DEL 0.25 AL 2.0 % [P/P]. ....	155
IMAGEN 32. FOTOGRAFÍAS TOMADAS DE LOS SISTEMAS DE PLURONIC® F127. CONCENTRACIONES DEL 15 AL 18% [P/P].....	155
IMAGEN 33. FOTOGRAFÍAS TOMADAS DE LOS SISTEMAS DE PLURONIC® F127. CONCENTRACIONES 19 AL 30 [P/P]. ....	156

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. CRITERIOS PARA LA APLICACIÓN DEL ÍNDICE PERIODONTAL COMUNITARIO COMO MONITOREO POBLACIONAL DE LA SALUD PERIODONTAL.....	16
TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE LA SALUD GINGIVAL Y ALTERACIONES GINGIVALES INDUCIDAS Y NO INDUCIDAS POR PLACA DENTOBACTERIANA.....	20
TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE LAS FORMAS DE PERIODONTITIS.....	22
TABLA 4. ANTIBIÓTICOS ADMINISTRADOS POR VÍA SISTÉMICA PARA TRATAR ENFERMEDADES PERIODONTALES: INDICACIONES, TIPO DE ACCIÓN Y DOSIS.....	26
TABLA 5. CLASIFICACIÓN DE AGENTES QUÍMICOS CONTROLADORES DE PLACA BASADA EN SUS PROPIEDADES INDIVIDUALES.....	28
TABLA 6. PRINCIPALES AGENTES QUÍMICOS EMPLEADOS EN LA TERAPIA PERIODONTAL.....	28
TABLA 7. VEHÍCULOS CONVENCIONALES PARA LA ENTREGA DE AGENTES SUPRA- Y SUBGINGIVALES EMPLEADOS EN LA TERAPIA PERIODONTAL.....	30
TABLA 8. COMPARACIÓN ENTRE TERAPIA SISTÉMICA Y LOCAL (SISTEMA DE LIBERACIÓN DE FÁRMACO) PARA EL TRATAMIENTO DE LA PERIODONTITIS.....	31
TABLA 9. DISPOSITIVOS INTRAPOCKET DE LIBERACIÓN LOCAL DISPONIBLES COMERCIALMENTE UTILIZADOS EN LA TERAPIA PERIODONTAL.....	32
TABLA 10. SUSTANTIVIDAD ORAL DE AGENTES ANTIBACTERIANOS PRESENTES EN PRODUCTOS DE HIGIENE ORAL (PASTA DENTAL).....	35
TABLA 11. EFECTO DEL TRICLOSÁN (CONCENTRACIÓN INICIAL [10 µG/ML] EN UN CULTIVO MIXTO DE BACTERIAS ORALES.....	35
TABLA 12. CARACTERÍSTICAS DE LA MUCOSA ORAL.....	38
TABLA 13. VENTAJAS Y LIMITACIONES DE LOS SISTEMAS MUCOADHESIVOS PARA LA ENTREGA DE FÁRMACOS EN LA CAVIDAD ORAL.....	40
TABLA 14. POLÍMEROS MUCOADHESIVOS EMPLEADOS PARA EL SUMINISTRO DE FÁRMACOS A TRAVÉS DE LA MUCOSA ORAL.....	44
TABLA 15. COMPOSICIÓN DE LOS LOTES DE NANOPARTÍCULAS PREPARADOS.....	53
TABLA 16. SOLUBILIDAD EXPERIMENTAL DE TRICLOSÁN EN TRES CONCENTRACIONES DE BRIJ® 58 DETERMINADAS A TEMPERATURA AMBIENTE Y 37°C.....	65
TABLA 17. ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LA RESPUESTA SOLUBILIDAD EXPERIMENTAL DEL TRICLOSÁN.....	66
TABLA 18. TAMAÑO DE PARTÍCULA E ÍNDICE DE POLIDISPERSIÓN PROMEDIO PARA LAS NANOPARTÍCULAS DE PLGA CON TRICLOSÁN.....	67
TABLA 19. POTENCIAL ZETA PROMEDIO PARA LAS NANOPARTÍCULAS DE PLGA CON TRICLOSÁN.....	69
TABLA 20. PORCENTAJE DE ESTABILIZANTE RESIDUAL (PVAL) PARA LAS NANOPARTÍCULAS DE PLGA CON TRICLOSÁN.....	73
TABLA 21. PARÁMETROS DE VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO EVALUADOS EN LA CURVA DE CALIBRACIÓN PARA LA CUANTIFICACIÓN DE TRICLOSÁN EN LAS NANOPARTÍCULAS.....	74
TABLA 22. PORCENTAJE DE TRICLOSÁN CARGADO EN LAS NANOPARTÍCULAS DE PLGA, EFICIENCIA DE ENCAPSULACIÓN Y EFICIENCIA DE PROCESO.....	75
TABLA 23. PARÁMETROS OBTENIDOS DE LOS MODELOS MATEMÁTICOS EMPLEADOS PARA DESCRIBIR LA LIBERACIÓN DEL TRICLOSÁN DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS.....	80
TABLA 24. MECANISMO DE TRANSPORTE Y TIPO DE LIBERACIÓN DE ACUERDO CON EL VALOR DEL EXPONENTE DE DIFUSIÓN "n" EN EL MODELO SEMI-EMPÍRICO DE KORSMEYER-PEPPAS.....	81
TABLA 25. ATRIBUTOS SENSORIALES EVALUADOS PARA LOS GELES DE CARBOPOL® 974P NF.....	86
TABLA 26. ATRIBUTOS SENSORIALES EVALUADOS PARA LOS GELES DE PLURONIC® F127.....	87
TABLA 27. INSPECCIÓN VISUAL REPRESENTATIVA DE LOS SISTEMAS DE PLURONIC® F127 A TEMPERATURA AMBIENTE (≈25°C) Y TEMPERATURA DE LA BOLSA GINGIVAL (≈37°C).....	90
TABLA 28. ANÁLISIS DE VARIANZA DE DOS FACTORES CON VARIAS MUESTRAS POR GRUPOS PARA TIEMPO DE RESIDENCIA DE SISTEMAS DE CARBOPOL® 974P NF.....	96

TABLA 29. PRUEBA DE TUKEY PARA TIEMPO DE RESIDENCIA DE GELES DE CARBOPOL® 974P NF EMPLEANDO DIFERENTES PROPORCIONES DE AGENTE GELIFICANTE..... 97

TABLA 30. PRUEBA T DE STUDENT PARA TIEMPO DE RESIDENCIA DE GELES DE CARBOPOL® 974P NF..... 98

TABLA 31. ANÁLISIS DE VARIANZA DE DOS FACTORES CON VARIAS MUESTRAS POR GRUPOS PARA TIEMPO DE RESIDENCIA DE SISTEMAS DE PLURONIC® F127..... 99

TABLA 32. PRUEBA DE TUKEY PARA TIEMPO DE RESIDENCIA DE GELES DE PLURONIC® F127 EMPLEANDO DIFERENTES PROPORCIONES DE AGENTE GELIFICANTE..... 99

TABLA 33. ATRIBUTOS SENSORIALES EVALUADOS PARA LOS GELES DE CARBOPOL® 974P CON TRICLOSÁN Y CARBOPOL® 974P CON NANOPARTÍCULAS..... 109

TABLA 34. ATRIBUTOS SENSORIALES EVALUADOS PARA LOS GELES DE PLURONIC® F127 CON TRICLOSÁN Y PLURONIC® F127 CON NANOPARTÍCULAS..... 109

TABLA 35. CURVA DE CALIBRACIÓN DEL TRICLOSÁN EN UNA SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE FOSFATOS PH 6.8 CON BRIJ® AL 1% [P/V]. ..... 132

TABLA 36. PARÁMETROS DE REGRESIÓN PARA LA CURVA DE CALIBRACIÓN DE TRICLOSÁN EN UNA SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE FOSFATOS PH 6.8 CON BRIJ®58 AL 1.0% [P/V]..... 133

TABLA 37. ANÁLISIS DE VARIANZA SIMPLE PARA EVALUAR LA LINEALIDAD DE LA CURVA DE CALIBRACIÓN DE TRICLOSÁN EN UNA SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE FOSFATOS PH 6.8 CON BRIJ® AL 1% [P/V]..... 133

TABLA 38. PRUEBA DEL INTERCEPTO PARA LA CURVA DE CALIBRACIÓN DE TRICLOSÁN EN UNA SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE FOSFATOS PH 6.8 CON BRIJ® AL 1% [P/V]..... 134

TABLA 39. PRECISIÓN DEL SISTEMA PARA TRICLOSÁN EN UNA SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE FOSFATOS PH 6.8 CON BRIJ® AL 1% [P/V]. ..... 134

TABLA 40. EXACTITUD DEL SISTEMA PARA TRICLOSÁN EN UNA SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE FOSFATOS PH 6.8 CON BRIJ® AL 1% [P/V]. ..... 134

TABLA 41. LÍMITES DE CUANTIFICACIÓN Y DETECCIÓN PARA TRICLOSÁN EN UNA SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE FOSFATOS PH 6.8 CON BRIJ® AL 1% [P/V]. ..... 135

TABLA 42. PARÁMETROS DE REGRESIÓN Y LÍMITES DE CUANTIFICACIÓN Y DETECCIÓN PARA LA CURVA DE CALIBRACIÓN DE TRICLOSÁN EN UNA SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE FOSFATOS PH 6.8 CON BRIJ® AL 1% [P/V]. ..... 135

TABLA 43. REPETIBILIDAD PARA TRICLOSÁN EN UNA SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE FOSFATOS PH 6.8 CON BRIJ® AL 1% [P/V]..... 136

TABLA 44. CURVA DE CALIBRACIÓN DEL COMPLEJO COLORIDO PVAL-H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>-I<sub>2</sub>-KI EN AGUA DESIONIZADA..... 137

TABLA 45. PARÁMETROS DE REGRESIÓN PARA LA CURVA DE CALIBRACIÓN DEL COMPLEJO COLORIDO PVAL-H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>-I<sub>2</sub>-KI EN AGUA DESIONIZADA PARA LA CUANTIFICACIÓN DE ALCOHOL POLIVINÍLICO..... 138

TABLA 46. ANÁLISIS DE VARIANZA SIMPLE PARA EVALUAR LA CURVA DEL COMPLEJO COLORIDO PVAL-H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>-I<sub>2</sub>-KI EN AGUA DESIONIZADA PARA LA CUANTIFICACIÓN DE ALCOHOL POLIVINÍLICO..... 138

TABLA 47. PRUEBA DEL INTERCEPTO PARA LA CURVA DE CALIBRACIÓN DEL COMPLEJO COLORIDO PVAL-H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>-I<sub>2</sub>-KI EN AGUA DESIONIZADA PARA LA CUANTIFICACIÓN DE ALCOHOL POLIVINÍLICO. .... 139

TABLA 48. TAMAÑO DE PARTÍCULA E ÍNDICE DE POLIDISPERSIÓN PARA LAS NANOPARTÍCULAS DE PLGA-TRICLOSÁN. .... 140

TABLA 49. POTENCIAL ZETA PARA LAS NANOPARTÍCULAS DE PLGA-TRICLOSÁN. .... 142

TABLA 50. RESULTADOS DE LA LIBERACIÓN DE UNA SOLUCIÓN DE TRICLOSÁN (± 10MG). .... 144

TABLA 51.RESULTADOS DE LA LIBERACIÓN DE TRICLOSÁN EN NANOPARTÍCULAS DE PLGA. LOTE 1A (12.3% DE TRICLOSÁN). .... 146

TABLA 52.RESULTADOS DE LA LIBERACIÓN DE TRICLOSÁN EN NANOPARTÍCULAS DE PLGA. LOTE 1B (12.3% DE TRICLOSÁN). .... 147

TABLA 53. RESULTADOS DE LA LIBERACIÓN DE TRICLOSÁN EN NANOPARTÍCULAS DE PLGA. LOTE 1C (12.3% DE TRICLOSÁN). .... 148

TABLA 54. RESULTADOS DE LA LIBERACIÓN DE TRICLOSÁN EN NANOPARTÍCULAS DE PLGA. LOTE 2A (23.1% DE TRICLOSÁN). .... 149

TABLA 55. RESULTADOS DE LA LIBERACIÓN DE TRICLOSÁN EN NANOPARTÍCULAS DE PLGA. LOTE 2B (23.1% DE TRICLOSÁN). .... 150

TABLA 56. RESULTADOS DE LA LIBERACIÓN DE TRICLOSÁN EN NANOPARTÍCULAS DE PLGA. LOTE 2C (23.1% DE TRICLOSÁN)..... 151

TABLA 57. VALORES OBTENIDOS DE LA DETERMINACIÓN DE PH DE LOS GELES DE CARBOPOL® 974P NF Y PLURONIC® F127..... 156

TABLA 59. TEMPERATURA DE TRANSICIÓN DE SOL - GEL PARA LOS SISTEMAS DE PLURONIC® F127..... 156

TABLA 58. VALORES OBTENIDOS DE LA DETERMINACIÓN DE LA CAPACIDAD DE PROPAGACIÓN DE CARBOPOL® 974P NF Y PLURONIC® F127. .... 157

TABLA 60. VISCOSIDAD DINÁMICA [cP] COMO UNA FUNCIÓN DE LA VELOCIDAD DE CORTE [RPM] A 25° Y 37°C... 158

TABLA 61. VALORES OBTENIDOS DE LA DETERMINACIÓN DEL TIEMPO DE RESIDENCIA Y DISTANCIA RECORRIDA POR EL MÉTODO NAKAMURA & OHTA. .... 159

TABLA 62. VALORES OBTENIDOS DE LA DETERMINACIÓN DEL TIEMPO DE RESIDENCIA MEDIANTE LA ADAPTACIÓN DEL APARATO DE DESINTEGRACIÓN (USP)..... 160

TABLA 63. PRUEBA T DE STUDENT PARA TIEMPO DE RESIDENCIA DE LOTE 0.25% [P/P] C974P NF (MÉTODO 1) Y LOTE 0.25% [P/P] C974P NF (MÉTODO 2). .... 160

TABLA 64. PRUEBA T DE STUDENT PARA TIEMPO DE RESIDENCIA DE LOTE 0.50% [P/P] C974P NF (MÉTODO 1) Y LOTE 0.50% [P/P] C974P NF (MÉTODO 2). .... 160

TABLA 65. PRUEBA T DE STUDENT PARA TIEMPO DE RESIDENCIA DE LOTE 1.00% [P/P] C974P NF (MÉTODO 1) Y LOTE 1.00% [P/P] C974P NF (MÉTODO 2). .... 161

TABLA 66. PRUEBA T DE STUDENT PARA TIEMPO DE RESIDENCIA DE LOTE 1.50% [P/P] C974P NF (MÉTODO 1) Y LOTE 1.50% [P/P] C974P NF (MÉTODO 2). .... 161

TABLA 67. PRUEBA T DE STUDENT PARA TIEMPO DE RESIDENCIA DE LOTE 2.00% [P/P] C974P NF (MÉTODO 1) Y LOTE 2.00% [P/P] C974P NF (MÉTODO 2). .... 161

TABLA 68. RESULTADOS DE LAS PROPIEDADES MECÁNICAS OBTENIDAS MEDIANTE ANÁLISIS DE PERFIL DE TEXTURA (ATP) PARA LOS SISTEMAS CARBOPOL® 974P NF (1.5 Y 2.0% [P/P]) Y PLURONIC® F127 (25 Y 30% [P/P]). .... 162

TABLA 69. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR PARA DUREZA, CARBOPOL® 974P NF..... 162

TABLA 70. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR PARA ADHESIVIDAD, CARBOPOL® 974P NF..... 162

TABLA 71. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR PARA COHESIVIDAD, CARBOPOL® 974P NF..... 163

TABLA 72. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR PARA ELASTICIDAD, CARBOPOL® 974P NF..... 163

TABLA 73. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR PARA DUREZA, PLURONIC® F127..... 163

TABLA 74. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR PARA ADHESIVIDAD, PLURONIC® F127..... 163

TABLA 75. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR PARA COHESIVIDAD, PLURONIC® F127..... 164

TABLA 76. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR PARA ELASTICIDAD, PLURONIC® F127..... 164

TABLA 77. TAMAÑO DE PARTÍCULA, ÍNDICE DE POLIDISPERSIÓN Y POTENCIAL ZETA DE GELES DE CARBOPOL® 974P (1.5 Y 2.0% [P/P]) Y PLURONIC® F127 (25 Y 30% [P/P]) CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS Y, DE LA SUSPENSIÓN DE NANOPARTÍCULAS..... 165

TABLA 78. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR PARA TAMAÑO DE PARTÍCULA PARA LOS GELES CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS (C974P NF: 1.5 Y 2.0 %[P/P] Y PF127: 25 Y 30% [P/P]) Y UNA SUSPENSIÓN DE NANOPARTÍCULAS. .... 165

TABLA 79. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR PARA ÍNDICE DE POLIDISPERSIÓN PARA LOS GELES CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS (C974P NF: 1.5 Y 2.0 %[P/P] Y PF127: 25 Y 30% [P/P]) Y UNA SUSPENSIÓN DE NANOPARTÍCULAS. .... 166

TABLA 80. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR PARA ÍNDICE DE POLIDISPERSIÓN PARA LOS GELES PF127 CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS Y UNA SUSPENSIÓN DE NANOPARTÍCULAS..... 166

TABLA 81. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR PARA POTENCIAL ZETA PARA LOS GELES CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS (C974P NF: 1.5 Y 2.0 %[P/P] Y PF127: 25 Y 30% [P/P]) Y UNA SUSPENSIÓN DE NANOPARTÍCULAS. .... 166

TABLA 82. VALORES OBTENIDOS DE LA DETERMINACIÓN DE PH DE LOS GELES DE CARBOPOL® 974P NF Y PLURONIC® F127 CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS Y GELES DE CARBOPOL® 974P NF Y PLURONIC® F127 CON TRICLOSÁN..... 167

TABLA 83. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN SOLO FACTOR PARA PH PARA LOS GELES DE CARBOPOL® 974P NF CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS, GELES DE CARBOPOL® 974P NF CON TRICLOSÁN Y GELES DE CARBOPOL® 974P NF (CONTROL). ..... 167

TABLA 84. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN SOLO FACTOR PARA PH PARA LOS GELES DE PLURONIC® F127 CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS, GELES DE PLURONIC® F127 CON TRICLOSÁN Y GELES DE PLURONIC® F127 (CONTROL). ..... 167

TABLA 85. VALORES OBTENIDOS DE LA DETERMINACIÓN DE CAPACIDAD DE PROPAGACIÓN DE LOS GELES DE CARBOPOL® 974P NF Y PLURONIC® F127 CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS Y GELES DE CARBOPOL® 974P NF Y PLURONIC® F127 CON TRICLOSÁN..... 168

TABLA 86. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN SOLO FACTOR PARA CAPACIDAD DE PROPAGACIÓN DE LOS GELES DE CARBOPOL® 974P NF CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS, GELES DE CARBOPOL® 974P NF CON TRICLOSÁN Y GELES DE CARBOPOL® 974P NF (CONTROL). ..... 168

TABLA 87. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN SOLO FACTOR PARA CAPACIDAD DE PROPAGACIÓN PARA LOS GELES DE PLURONIC® F127 CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS, GELES DE PLURONIC® F127 CON TRICLOSÁN Y GELES DE PLURONIC® F127 (CONTROL). ..... 168

TABLA 88. TEMPERATURA DE TRANSICIÓN DE FASE PARA LOS SISTEMAS DE PLURONIC® F127 CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS Y GELES DE PLURONIC® F127 CARGADOS CON TRICLOSÁN. .... 169

TABLA 89. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN SOLO FACTOR PARA TEMPERATURA DE GELIFICACIÓN PARA LOS GELES PLURONIC® F127 25% [P/P] CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS, GELES PLURONIC® F127 25% [P/P] CARGADOS CON TRICLOSÁN Y GELES PLURONIC® F127 25% [P/P] CARGADOS (CONTROL). ..... 169

TABLA 90. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN SOLO FACTOR PARA TEMPERATURA DE GELIFICACIÓN PARA LOS GELES DE PLURONIC® F127 30% [P/P] CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS, GELES DE PLURONIC® F127 30% [P/P] CARGADOS CON TRICLOSÁN Y GELES DE PLURONIC® F127 30% [P/P] (CONTROL). ..... 169

TABLA 91. VISCOSIDAD DINÁMICA [cP] COMO UNA FUNCIÓN DE LA VELOCIDAD DE CORTE [RPM] A 25° Y 37°C DE LOS GELES DE CARBOPOL® 974P NF Y PLURONIC® F127 CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS (C974P-NP'S Y PF127-NP'S) Y GELES DE CARBOPOL® 974P NF Y PLURONIC® F127 CARGADOS CON TRICLOSÁN (C974P-TRICLOSÁN Y PF127-TRICLOSÁN). ..... 170

TABLA 92. RESULTADOS DE LAS PROPIEDADES MECÁNICAS OBTENIDAS MEDIANTE ANÁLISIS DE PERFIL DE TEXTURA (ATP) PARA LOS SISTEMAS DE CARBOPOL® 974P NF CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS Y GELES DE CARBOPOL® 974P NF CARGADOS CON TRICLOSÁN..... 171

TABLA 93. RESULTADOS DE LAS PROPIEDADES MECÁNICAS OBTENIDAS MEDIANTE ANÁLISIS DE PERFIL DE TEXTURA (ATP) PARA LOS SISTEMAS DE PLURONIC® F127 CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS Y GELES PLURONIC® F127 CARGADOS CON TRICLOSÁN..... 171

TABLA 94. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR PARA DUREZA DE LOS GELES DE CARBOPOL® 974P 1.5% [P/P] CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS, GELES DE CARBOPOL® 974P 1.5% [P/P] CARGADOS CON TRICLOSÁN Y GELES CARBOPOL® 974P 1.5% [P/P] (CONTROL). ..... 172

TABLA 95. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR PARA DUREZA DE LOS GELES CARBOPOL® 974P 2.0% [P/P] CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS, GELES DE CARBOPOL® 974P 2.0% [P/P] CARGADOS CON TRICLOSÁN Y GELES CARBOPOL® 974P 2.0% [P/P] (CONTROL). ..... 172

TABLA 96. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR PARA ADHESIVIDAD DE LOS GELES DE CARBOPOL® 974P 1.5% [P/P] CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS, GELES DE CARBOPOL® 974P 1.5% [P/P] CARGADOS CON TRICLOSÁN Y GELES DE CARBOPOL® 974P 1.5% [P/P] (CONTROL). ..... 172

TABLA 97. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR PARA ADHESIVIDAD DE LOS GELES DE CARBOPOL® 974P 2.0% [P/P] CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS, GELES CARBOPOL® 974P 2.0% [P/P] CARGADOS CON TRICLOSÁN Y GELES DE CARBOPOL® 974P 2.0% [P/P] (CONTROL). ..... 173

TABLA 98. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR PARA COHESIVIDAD DE LOS GELES CARBOPOL® 974P 1.5% [P/P] CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS, GELES DE CARBOPOL® 974P 1.5% [P/P] CARGADOS CON TRICLOSÁN Y GELES CARBOPOL® 974P 1.5% [P/P] (CONTROL). ..... 173

TABLA 99. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR PARA COHESIVIDAD DE LOS GELES DE CARBOPOL® 974P 2.0% [P/P] CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS, GELES CARBOPOL® 974P 2.0% [P/P] CARGADOS CON TRICLOSÁN Y GELES CARBOPOL® 974P 2.0% [P/P] (CONTROL). ..... 173

TABLA 100. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR PARA ELASTICIDAD DE LOS GELES DE CARBOPOL® 974P 1.5% [P/P] CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS, GELES DE CARBOPOL® 974P 1.5% [P/P] CARGADOS CON TRICLOSÁN Y GELES CARBOPOL® 974P 1.5% [P/P] (CONTROL)..... 174

TABLA 101. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR PARA ELASTICIDAD DE LOS GELES DE CARBOPOL® 974P 2.0% [P/P] CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS, GELES DE CARBOPOL® 974P 2.0% [P/P] CARGADOS CON TRICLOSÁN Y GELES CARBOPOL® 974P 2.0% [P/P] (CONTROL)..... 174

TABLA 102. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR PARA DUREZA DE LOS GELES DE PLURONIC® F127 25% [P/P] CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS, GELES DE PLURONIC® F127 25% [P/P] CARGADOS CON TRICLOSÁN Y GELES PLURONIC® F127 25% [P/P] (CONTROL)..... 175

TABLA 103. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR PARA DUREZA DE LOS GELES DE PLURONIC® F127 30% [P/P] CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS, GELES DE PLURONIC® F127 30% [P/P] CARGADOS CON TRICLOSÁN Y GELES DE PLURONIC® F127 30% [P/P] (CONTROL)..... 175

TABLA 104. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR PARA ADHESIVIDAD DE LOS GELES DE PLURONIC® F127 25% [P/P] CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS, GELES DE PLURONIC® F127 25% [P/P] CARGADOS CON TRICLOSÁN Y GELES DE PLURONIC® F127 25% [P/P] (CONTROL)..... 175

TABLA 105. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR PARA ADHESIVIDAD DE LOS GELES DE PLURONIC® F127 30% [P/P] CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS, GELES DE PLURONIC® F127 30% [P/P] CARGADOS CON TRICLOSÁN Y GELES DE PLURONIC® F127 30% [P/P] (CONTROL)..... 176

TABLA 106. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR PARA COHESIVIDAD DE LOS GELES DE PLURONIC® F127 25% [P/P] CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS, GELES DE PLURONIC® F127 25% [P/P] CARGADOS CON TRICLOSÁN Y GELES DE PLURONIC® F127 25% [P/P] (CONTROL)..... 176

TABLA 107. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR PARA COHESIVIDAD DE LOS GELES DE PLURONIC® F127 30% [P/P] CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS, GELES DE PLURONIC® F127 30% [P/P] CARGADOS CON TRICLOSÁN Y GELES DE PLURONIC® F127 30% [P/P] (CONTROL)..... 176

TABLA 108. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR PARA ELASTICIDAD DE LOS GELES PLURONIC® F127 25% [P/P] CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS, GELES DE PLURONIC® F127 30% [P/P] CARGADOS CON TRICLOSÁN Y GELES DE PLURONIC® F127 25% [P/P] (CONTROL)..... 177

TABLA 109. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR PARA ELASTICIDAD DE LOS GELES DE PLURONIC® F127 30% [P/P] CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS, GELES DE PLURONIC® F127 30% [P/P] CARGADOS CON TRICLOSÁN Y GELES DE PLURONIC® F127 30% [P/P] (CONTROL)..... 177

TABLA 110. RESULTADOS DE LA PRUEBA DE BIOADHESIÓN *EX VIVO* (FUERZA DE ADHESIVIDAD, TRABAJO DE ADHESIÓN Y ADHESIVIDAD) MEDIANTE ANÁLISIS DE PERFIL DE TEXTURA DE LOS GELES DE CARBOPOL® 974P AL 1.5 Y 2.0% [P/P] BASE (CONTROL POSITIVO) Y DE LOS GELES DE CARBOPOL® 974P AL 1.5 Y 2.0% [P/P] CARGADOS CON NANOPARTÍCULAS (SISTEMA MUACOADHESIVO)..... 178

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. DISTRIBUCIÓN DEL ÍNDICE PERIODONTAL COMUNITARIO POR GRUPOS DE EDADES SELECCIONADAS.	17
GRÁFICO 2. INTERACCIONES ENTRE LOS FACTORES TEMPERATURA Y CONCENTRACIÓN DE TENSOACTIVO PARA SOLUBILIDAD DEL TRICLOSÁN (MEDIAS AJUSTADAS).....	66
GRÁFICO 3. DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA PROMEDIO DE NANOPARTÍCULAS DE PLGA CON TRICLOSÁN (LOTE 1).....	68
GRÁFICO 4. DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA PROMEDIO DE NANOPARTÍCULAS DE PLGA CON TRICLOSÁN LOTE 2).....	69
GRÁFICO 5. CANTIDAD DE TRICLOSÁN LIBERADO <i>IN VITRO</i> DESDE NANOPARTÍCULAS DE PLGA-TRICLOSÁN: LOTE 1 (12.3%) Y LOTE 2 (23.1%) EN UNA SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE FOSFATOS PH 6.8 CON BRIJ® 58 AL 1% [P/V].....	76
GRÁFICO 6. PERFIL DE LIBERACIÓN <i>IN VITRO</i> DE TRICLOSÁN ENCAPSULADO EN LAS NANOPARTÍCULAS DE PLGA-TRICLOSÁN, CONSIDERANDO COMO 100% EL TRICLOSÁN CARGADO: LOTE 1 (12.3%), LOTE 2 (23.1%) Y PERFIL DE DIFUSIÓN DE LA SOLUCIÓN DE TRICLOSÁN (N=3). ....	77
GRÁFICO 7. PERFIL DE LIBERACIÓN <i>IN VITRO</i> DE TRICLOSÁN ENCAPSULADO EN LAS NANOPARTÍCULAS DE PLGA-TRICLOSÁN, CONSIDERANDO COMO 100% LA CANTIDAD MÁXIMA LIBERADA; LOTE 1 (12.3%) Y LOTE 2 (23.1%) (N=3). ....	78
GRÁFICO 8. VALOR DE PH PARA CADA SISTEMA SEMISÓLIDO BIOADHESIVO PREPARADO. ....	88
GRÁFICO 9. CAPACIDAD DE PROPAGACIÓN PARA LOS LOTES PREPARADOS DE GELES DE CARBOPOL® 974P NF Y PLURONIC® F12.....	89
GRÁFICO 10 . INFLUENCIA DE LA CONCENTRACIÓN DEL PLURONIC® F127 EN LA TEMPERATURA DE TRANSICIÓN SOL-GEL. ....	90
GRÁFICO 11. VISCOSIDAD EN FUNCIÓN DE LA VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN DE LOS GELES DE PLURONIC® F127A DIFERENTES CONCENTRACIONES A 25°C.....	91
GRÁFICO 12. VISCOSIDAD EN FUNCIÓN DE LA VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN DE LOS GELES DE PLURONIC® F127A DIFERENTES CONCENTRACIONES A 37°C.....	92
GRÁFICO 13. VISCOSIDAD EN FUNCIÓN DE LA VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN DE LOS GELES DE CARBOPOL® 974P NF A DIFERENTES CONCENTRACIONES A 25°C. ....	93
GRÁFICO 14. VISCOSIDAD EN FUNCIÓN DE LA VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN DE LOS GELES DE CARBOPOL® 974P NF A DIFERENTES CONCENTRACIONES A 37°C. ....	93
GRÁFICO 15. TIEMPO DE RESIDENCIA Y DESPLAZAMIENTO DE GELES DE CARBOPOL® 974P NF Y PLURONIC® F127 A DIFERENTES CONCENTRACIONES EN MUCOSA GINGIVAL PORCINA INMERSO EN UNA SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE FOSFATOS PH 6.8 (PLANO INCLINADO). SE TUVO COMO CONTROL POSITIVO UN GEL COMERCIAL (PERIOXIDIN®). (N=3, ±DESVIACIÓN ESTÁNDAR).....	94
GRÁFICO 16. TIEMPO DE RESIDENCIA DE LOS GELES DE CARBOPOL® 974P NF Y PLURONIC® F127 A DIFERENTES CONCENTRACIONES EN MUCOSA GINGIVAL PORCINA INMERSO EN UNA SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE FOSFATOS PH 6.8 (APARATO DE DESINTEGRACIÓN). SE TUVO COMO CONTROL POSITIVO UN GEL COMERCIAL (PERIOXIDIN®). (N=3, ±DESVIACIÓN ESTÁNDAR).....	95
GRÁFICO 17. PROPIEDADES MECÁNICAS OBTENIDAS MEDIANTE ANÁLISIS DE PERFIL DE TEXTURA DE LOS GELES DE CARBOPOL® 974P NF Y PLURONIC® F127. TENIENDO COMO CONTROL POSITIVO UN GEL COMERCIAL (PERIOXIDIN®). (VALORES PROMEDIO (N=3); ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR; TEMPERATURA AMBIENTE). ....	102
GRÁFICO 18. TAMAÑO DE PARTÍCULA, ÍNDICE DE POLIDISPERSIÓN Y POTENCIAL ZETA DE LAS NANOPARTÍCULAS DE PLGA-TRICLOSÁN EN GELES DE CARBOPOL® 974P NF Y EN GELES DE PLURONIC® F127. (VALORES PROMEDIO (N=3); ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR; CONTROL POSITIVO: SUSPENSIÓN DE NANOPARTÍCULAS LIOFILIZADAS EN AGUA). ....	107
GRÁFICO 19. PH DE LOS GELES DE CARBOPOL® 974P NF Y PLURONIC® F127 CARGADO CON TRICLOSÁN (C974P-TRICLOSÁN Y PF127-TRICLOSÁN); Y CARBOPOL® 974P NF Y PLURONIC® F127 CON NANOPARTÍCULAS (C974P-NP'S Y PF127-NP'S). (VALORES PROMEDIO (N=3); ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR; CONTROL POSITIVO: GELES CARBOPOL® 974P NF (C974P) Y PLURONIC® F127 (PF127)). ....	110

GRÁFICO 20. INFLUENCIA DE LA INCLUSIÓN DE NANOPARTÍCULAS Y TRICLOSÁN EN GELES DE PLURONIC® F127 EN LA TEMPERATURA DE TRANSICIÓN SOL-GEL. (VALORES PROMEDIO (N=3); ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR; CONTROL POSITIVO: GELES CARBOPOL® 974P NF (C974P) Y PLURONIC F®127 (PF127)). ..... 111

GRÁFICO 21. VISCOSIDAD EN FUNCIÓN DE LA VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN DE LOS GELES DE PLURONIC® F127 25% [P/P] (PF127), PLURONIC® F127 25% [P/P] CON NANOPARTÍCULAS (PF127-NP'S) Y PLURONIC® F127 25% [P/P] CON TRICLOSÁN (PF127-TRICLOSÁN). ..... 113

GRÁFICO 22. VISCOSIDAD EN FUNCIÓN DE LA VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN DE LOS GELES DE PLURONIC® F127 30% [P/P] (PF127), PLURONIC® F127 30% [P/P] CON NANOPARTÍCULAS (PF127-NP'S) Y PLURONIC® F127 30% [P/P] CON TRICLOSÁN (PF127-TRICLOSÁN). ..... 113

GRÁFICO 23. VISCOSIDAD EN FUNCIÓN DE LA VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN DE LOS GELES DE CARBOPOL® 974P 1.5% [P/P] (C974P), CARBOPOL® 974P 1.5% [P/P] CON NANOPARTÍCULAS (C974P-NP'S) Y CARBOPOL® 974P 1.5% [P/P] CON TRICLOSÁN (C974P-TRICLOSÁN). ..... 114

GRÁFICO 24. VISCOSIDAD EN FUNCIÓN DE LA VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN DE LOS GELES DE CARBOPOL® 974P 1.5% [P/P] (C974P), CARBOPOL® 974P 1.5% [P/P] CON NANOPARTÍCULAS (C974P-NP'S) Y CARBOPOL® 974P 1.5% [P/P] CON TRICLOSÁN (C974P-TRICLOSÁN). ..... 114

GRÁFICO 25. CAPACIDAD DE PROPAGACIÓN PARA LOS LOTES PREPARADOS DE GELES DE CARBOPOL® 974P Y PLURONIC® F127 CON NANOPARTÍCULAS (C974P Y PF127-TRICLOSÁN) Y CARBOPOL® 974P Y PLURONIC® F127 CON TRICLOSÁN (C974P Y PF127-NP'S). (VALORES PROMEDIO (N=3); ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR; CONTROL POSITIVO: GELES DE CARBOPOL® 974P Y PLURONIC® F127 (C974P Y PF127)). ..... 116

GRÁFICO 26. PROPIEDADES MECÁNICAS OBTENIDAS MEDIANTE ANÁLISIS DE PERFIL DE TEXTURA DE LOS GELES DE CARBOPOL® 974P Y PLURONIC® F127 CON TRICLOSÁN Y CON NANOPARTÍCULAS. (VALORES PROMEDIO (N=3); ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR; TEMPERATURA AMBIENTE; CONTROL POSITIVO: GEL COMERCIAL(PEROXIDIN®)). ..... 118

GRÁFICO 27. GRÁFICO DE CAJAS Y BIGOTES QUE MUESTRA LA FUERZA DE ADHESIVIDAD DE LOS GELES DE CARBOPOL® 974P AL 1.50 Y 2.00 % [P/P] BASE (C974P) Y CON NANOPARTÍCULAS (C974P-NP'S). (VALORES PROMEDIO (N=3); TEMPERATURA AMBIENTE; CONTROL POSITIVO: GEL COMERCIAL (PERIOXIDIN®); CONTROL NEGATIVO: HOJA DE PAPEL). ..... 120

GRÁFICO 28. GRÁFICO DE CAJAS Y BIGOTES QUE MUESTRA EL TRABAJO DE ADHESIÓN DE LOS GELES DE CARBOPOL® 974P AL 1.50 Y 2.00 % [P/P] BASE (C974P) Y CON NANOPARTÍCULAS (C974P-NP'S). (VALORES PROMEDIO (N=3); TEMPERATURA AMBIENTE; CONTROL POSITIVO: GEL COMERCIAL (PERIOXIDIN®); CONTROL NEGATIVO: HOJA DE PAPEL). ..... 121

GRÁFICO 29. RESULTADOS DE ADHESIVIDAD DE LOS GELES DE CARBOPOL® 974P AL 1.50 Y 2.00 % [P/P] BASE (C974P) Y CON NANOPARTÍCULAS (C974P-NP'S). (VALORES PROMEDIO (N=3); TEMPERATURA AMBIENTE; CONTROL POSITIVO: GEL COMERCIAL (PERIOXIDIN®); CONTROL NEGATIVO: HOJA DE PAPEL). ..... 121

GRÁFICO 30. COMPARACIÓN DE LOS ESPECTROS DE ABSORCIÓN DE TRICLOSÁN EN UNA SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE FOSFATOS PH 6.8 CON BRIJ® AL 1% [P/V], BRIJ® 58 AL 1% [P/V] EN UNA SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE FOSFATOS PH 6.8, SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE FOSFATOS PH 6.8 Y PLGA EN UNA SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE FOSFATOS PH 6.8 CON BRIJ® 58 AL 1% [P/V]. ..... 132

GRÁFICO 31. CURVA DE CALIBRACIÓN DE TRICLOSÁN EN UNA SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE FOSFATOS PH 6.8 CON BRIJ® AL 1% [P/V]. ..... 133

GRÁFICO 32. ESPECTRO DE ABSORCIÓN DEL COMPLEJO COLORIDO PVAL-H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>-I<sub>2</sub>-KI EN AGUA DESIONIZADA. ..... 137

GRÁFICO 33 CURVA DE CALIBRACIÓN DEL COMPLEJO COLORIDO PVAL-H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>-I<sub>2</sub>-KI. ..... 138

GRÁFICO 34. DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA DE NANOPARTÍCULAS DE PLGA-TRICLOSÁN (LOTE 1: 12.3% TRICLOSÁN CARGADO), (CORRIDA 1; N=3). ..... 140

GRÁFICO 35. DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA DE NANOPARTÍCULAS DE PLGA-TRICLOSÁN (LOTE 1: 12.3% TRICLOSÁN CARGADO), (CORRIDA 2; N=3). ..... 141

GRÁFICO 36. DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA DE NANOPARTÍCULAS DE PLGA-TRICLOSÁN (LOTE 1: 12.3% TRICLOSÁN CARGADO), (CORRIDA 3; N=3). ..... 141

GRÁFICO 37. DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA DE NANOPARTÍCULAS DE PLGA-TRICLOSÁN (LOTE 2: 23.1% TRICLOSÁN CARGADO), (CORRIDA 1; N=3). ..... 141

GRÁFICO 38. DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA DE NANOPARTÍCULAS DE PLGA-TRICLOSÁN (LOTE 2: 23.1% TRICLOSÁN CARGADO), (CORRIDA 2; N=3). ..... 142

GRÁFICO 39. DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA DE NANOPARTÍCULAS DE PLGA-TRICLOSÁN (LOTE 2: 23.1% TRICLOSÁN CARGADO), (CORRIDA 3; N=3). ..... 142

GRÁFICO 40. PERFIL DE LIBERACIÓN *IN VITRO* DE LAS NANOPARTÍCULAS DE PLGA-TRICLOSÁN, CONSIDERANDO COMO 100% EL TRICLOSÁN CARGADO; LOTE 1 (12.3%). ..... 143

GRÁFICO 41. PERFIL DE LIBERACIÓN *IN VITRO* DE LAS NANOPARTÍCULAS DE PLGA-TRICLOSÁN, CONSIDERANDO COMO 100% EL TRICLOSÁN CARGADO; LOTE 2 (23.1%). ..... 143

GRÁFICO 42. PERFIL DE LIBERACIÓN DE LAS NANOPARTÍCULAS DE PLGA-TRICLOSÁN, CONSIDERANDO COMO 100% LA CANTIDAD MÁXIMA LIBERADA; LOTE 1 (12.3%). ..... 145

GRÁFICO 43. PERFIL DE LIBERACIÓN DE LAS NANOPARTÍCULAS DE PLGA-TRICLOSÁN, CONSIDERANDO COMO 100% LA CANTIDAD MÁXIMA LIBERADA; LOTE 2 (23.1%). ..... 145

GRÁFICO 44. CINÉTICA DE ORDEN CERO APLICADA A LA LIBERACIÓN DE TRICLOSÁN (SOLUCIÓN). ..... 144

GRÁFICO 45. CINÉTICA DE PRIMER ORDEN APLICADA A LA LIBERACIÓN DE TRICLOSÁN (SOLUCIÓN). ..... 144

GRÁFICO 46. MODELO DE PEPPAS APLICADO A LA LIBERACIÓN DE TRICLOSÁN DE NANOPARTÍCULAS DE PLGA. LOTE 1 (12.3 %). ..... 152

GRÁFICO 47. MODELO DE PEPPAS APLICADO A LA LIBERACIÓN DE TRICLOSÁN DE NANOPARTÍCULAS DE PLGA. LOTE 2 (23.1 %). ..... 152

GRÁFICO 48. MODELO DE HIGUCHI APLICADO A LA LIBERACIÓN DE TRICLOSÁN DE NANOPARTÍCULAS DE PLGA. LOTE 1 (12.3 %). ..... 152

GRÁFICO 49. MODELO DE HIGUCHI APLICADO A LA LIBERACIÓN DE TRICLOSÁN DE NANOPARTÍCULAS DE PLGA. LOTE 2 (23.1 %). ..... 152

GRÁFICO 50. CINÉTICA DE ORDEN CERO APLICADA A LA LIBERACIÓN DE TRICLOSÁN DE NANOPARTÍCULAS DE PLGA. LOTE 1 (12.3 %). ..... 153

GRÁFICO 51. CINÉTICA DE ORDEN CERO APLICADA A LA LIBERACIÓN DE TRICLOSÁN DE NANOPARTÍCULAS DE PLGA. LOTE 2 (23.1 %). ..... 153

GRÁFICO 52. CINÉTICA DE PRIMER ORDEN APLICADA A LA LIBERACIÓN DE TRICLOSÁN DE NANOPARTÍCULAS DE PLGA. LOTE 1 (12.3 %) ..... 153

GRÁFICO 53. CINÉTICA DE PRIMER ORDEN APLICADA A LA LIBERACIÓN DE TRICLOSÁN DE NANOPARTÍCULAS DE PLGA. LOTE 2 (23.1 %) ..... 153

GRÁFICO 54. MODELO DE WEIBULL APLICADO A LA LIBERACIÓN DE TRICLOSÁN DE NANOPARTÍCULAS DE PLGA. LOTE 1 (12.3 %). ..... 154

GRÁFICO 55. MODELO DE WEIBULL APLICADO A LA LIBERACIÓN DE TRICLOSÁN DE NANOPARTÍCULAS DE PLGA. LOTE 2 (23.1 %). ..... 154

GRÁFICO 56. MODELO DE HIXSON - CROWELL APLICADO A LA LIBERACIÓN DE TRICLOSÁN DE NANOPARTÍCULAS DE PLGA. LOTE 1 (12.3 %) ..... 154

GRÁFICO 57. MODELO DE HIXSON - CROWELL APLICADO A LA LIBERACIÓN DE TRICLOSÁN DE NANOPARTÍCULAS DE PLGA. LOTE 2 (23.1 %) ..... 154

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades periodontales (gingivitis y periodontitis) son entendidas actualmente como un problema de salud pública a nivel mundial debido a su alta prevalencia, su impacto en la calidad de vida de las personas y el alto costo que conlleva su tratamiento.

En México, a través del Sistema para la Vigilancia Epidemiológica de las Patologías Bucles (SIVEPAB), se informó que la proporción de la enfermedad periodontal y la severidad tienden a aumentar en la población adulta, encontrándose que el 59.6% muestra algún signo de enfermedad periodontal leve y el 1.3% muestra signos de enfermedad periodontal moderada (DGE, Resultados del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucles SIVEPAB 2014, 2015).

Ambas enfermedades son de condición inflamatoria, asociadas a la formación y persistencia de la placa dentobacteriana subgingival en la superficie dental que, en caso de no ser tratadas, provocan la destrucción de tejidos periodontales causando la pérdida de la unión del tejido conectivo, hueso alveolar y la formación de bolsas periodontales alrededor de los dientes afectados y, por ende, a la pérdida irreversible de los dientes. Aunado a lo anterior, numerosos estudios han demostrado la asociación de la periodontitis con distintas enfermedades, tal es el caso de las enfermedades cardiovasculares, diabetes e inclusive es asociada a distintos tipos de cáncer.

El tratamiento habitual ante estas enfermedades comprende el uso de procedimientos mecánicos (raspado y alisado radicular) y, en la mayoría de los casos; el uso de antibióticos sistémicos como coadyuvantes en el tratamiento; sin embargo, el uso de éstos contribuye a la generación de la multiresistencia bacteriana a los antibióticos. Motivo por el cual se han desarrollado sistemas de administración de fármacos de liberación sostenida y/o controlada dentro del bolsa periodontal que tienen como objetivo entregar una alta concentración de fármacos antimicrobianos directamente en el sitio afectado, al tiempo que se minimiza la exposición sistémica del fármaco. Dentro de estos sistemas, las nanopartículas poliméricas biodegradables se han propuesto debido a que presentan mayor estabilidad comparadas con otros acarreadores y gracias a su tamaño, éstas pueden penetrar a zonas poco accesibles para otros vehículos o sistemas.

En el presente trabajo se propone el empleo de geles bioadhesivos con nanopartículas para el tratamiento de enfermedades periodontales (gingivitis y periodontitis). Se prepararon y caracterizaron nanopartículas de Ácido poli (D, L-láctico-co-glicólico) cargadas con dos proporciones de triclosán empleando el método de emulsificación-difusión para la formación de nanopartículas. Se propuso la inclusión de las nanopartículas obtenidas en dos tipos de geles bioadhesivos: Carbopol® 974P NF y Pluronic® F127. Combinar las nanopartículas con alguna formulación semisólida, como lo es un gel, constituye una estrategia importante para el tratamiento de las enfermedades periodontales. Los geles permiten una adhesión a la mucosa gingival facilitando un mayor contacto con el bolsillo periodontal, así mismo permanecen en el sitio de aplicación durante un periodo prolongado asegurando la liberación dirigida del fármaco en el sitio de interés.

## OBJETIVOS

### GENERAL

Preparar nanopartículas poliméricas biodegradables cargadas con triclosán obtenidas por el método de emulsificación-difusión e incluirlas en geles de Carbopol® 974P NF y Pluronic® F127 para su uso como una plataforma de administración de fármacos en el tratamiento de enfermedades periodontales.

### PARTICULARES

1. Preparar nanopartículas poliméricas cargadas con triclosán mediante el método de emulsificación-difusión para evaluar su potencial uso periodontal.
2. Desarrollar un método analítico por espectrofotometría UV-Vis para la cuantificación de triclosán en una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 con Brij® 58 y validarlo mediante la determinación de su especificidad, linealidad, precisión, límites de detección y cuantificación, repetibilidad y exactitud.
3. Determinar la linealidad de un sistema analítico usando espectrofotometría visible para la cuantificación de alcohol polivinílico residual presente en las nanopartículas poliméricas preparadas.
4. Caracterizar las nanopartículas obtenidas evaluando su tamaño de partícula, distribución de tamaño, potencial zeta, estado cristalino, porcentaje de estabilizante residual y eficiencia de encapsulamiento para estimar su estructura y composición.
5. Realizar pruebas de liberación *in vitro* del fármaco contenido en las nanopartículas empleando la técnica de diálisis para evaluar el mecanismo y tipo de liberación.
6. Preparar sistemas semisólidos (geles) con diferentes concentraciones de Carbopol® 974P NF y Pluronic® F127 y evaluar sus propiedades fisicoquímicas (pH, viscosidad, temperatura de gelificación y capacidad de propagación) y tiempo de residencia *ex vivo* en mandíbulas de cerdo para seleccionar el sistema con mejores propiedades bioadhesivas y funcionales.
7. Caracterizar las propiedades mecánicas de los geles seleccionados mediante un análisis de perfil de textura para evaluar el efecto de la cantidad de agente gelificante en una forma de dosificación periodontal.
8. Incluir las nanopartículas poliméricas obtenidas en los geles que presentaron mejores propiedades mecánicas para caracterizarlos con base en sus propiedades fisicoquímicas y mecánicas.
9. Caracterizar los geles cargados con nanopartículas óptimos mediante análisis de textura *ex vivo* empleando mucosa gingival porcina como superficie biológica para determinar las propiedades bioadhesivas (fuerza de adhesividad, trabajo de adhesión y adhesividad).

## MARCO TEÓRICO

### 1. EL PERIODONTO.

La palabra periodonto proviene del latín científico *periodontum*, y este del griego περι (peri = alrededor) y οδουζ (odóntos = diente). Se llama periodonto al conjunto de tejidos que cubren y soportan al diente, abarca dos tejidos blandos como la encía y ligamento periodontal; y dos tejidos duros que son cemento y hueso alveolar (Vargas Casillas, Yáñez Ocampo, & Monteagudo Arrieta, 2016). En la **Imagen 1.**, se observa con mayor detalle estas cuatro estructuras principales.

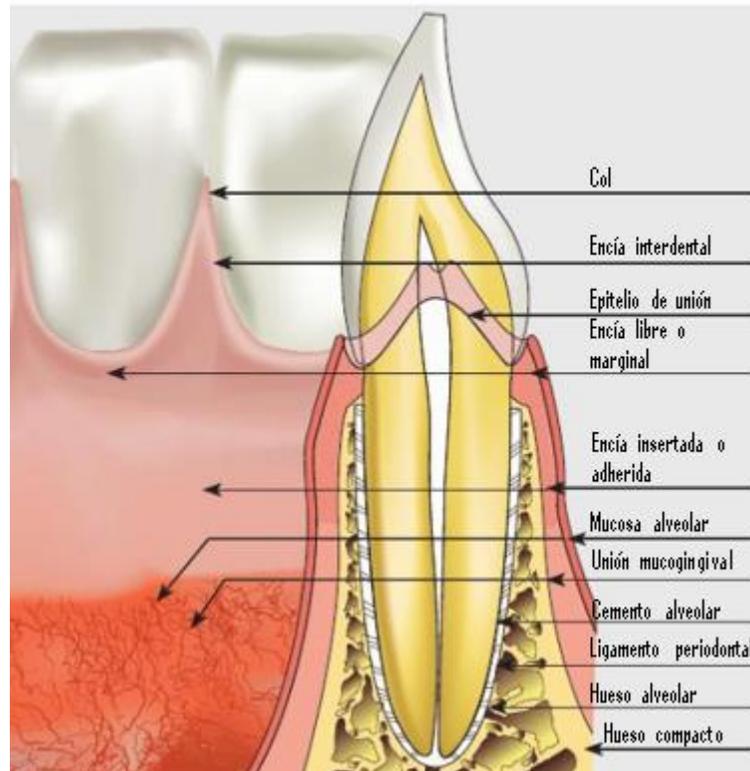


Imagen 1. Esquema que muestra los principales componentes del periodonto. Modificada de Vargas Casillas, Yáñez Ocampo, & Monteagudo Arrieta, (2016).

El periodonto constituye una unidad de desarrollo, biológica y funcional, también es llamado “aparato de inserción” o “tejidos de sostén de los dientes” (Lindhe, Karring, & Lang, 2005). Las principales funciones que se le confieren al periodonto son las siguientes:

- Resolver y resistir las fuerzas generadas durante la masticación, la deglución y el habla (Vargas Casillas, Yáñez Ocampo, & Monteagudo Arrieta, 2016)
- Unir el diente al tejido óseo de los maxilares.
- Mantener la integridad de la superficie de la mucosa masticatoria de la cavidad bucal.
- Proveer protección contra influencias nocivas del medio ambiente presentes en la cavidad bucal.

El periodonto está sometido a varios cambios funcionales y morfológicos, así como a variaciones propias de la edad; razones por las cuales es fundamental el conocimiento del tejido periodontal en condiciones normales para entender su comportamiento en presencia de la enfermedad.

## 1.1 LA ENCÍA

La encía forma parte de la mucosa bucal, específicamente de la mucosa masticatoria. Se encarga de revestir la apófisis alveolar y se encuentra situada alrededor de la porción cervical de los dientes. Forma parte de los tejidos de soporte periodontal y, forma una conexión con el diente a través del surco gingival (Eley, Soory, & Manson, 2012). La encía adquiere su forma y textura definitivas con la erupción de los dientes (Lindhe, Karring, & Lang, 2005), por lo que cuando éstos se extraen las encías desaparecen. Para su estudio, se divide anatómicamente en tres tipos de encía: encía libre o marginal, encía adherida o insertada, y encía interdental. En la **Imagen 2.**, podemos apreciar detalladamente la ubicación de los componentes principales de la encía.

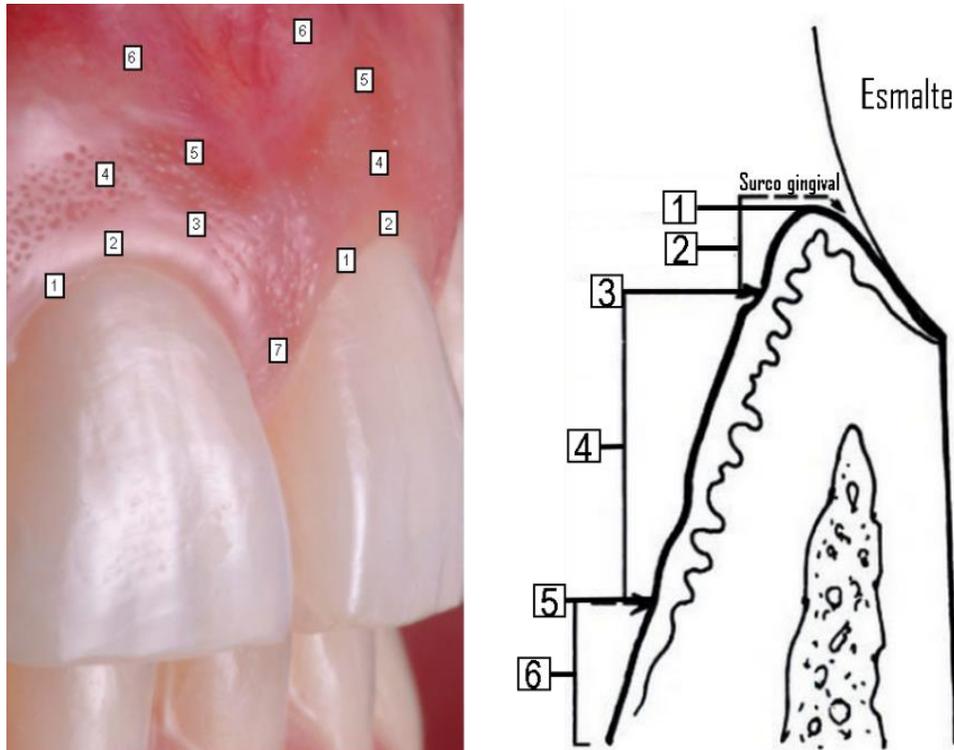


Imagen 2. Representación esquemática de los puntos de referencia de la encía. 1. Margen gingival, 2. Encía libre o marginal, 3. Surco marginal, 4. Encía adherida o insertada, 5. Unión mucogingival, 6. Mucosa alveolar o de revestimiento, 7. Encía interdental. Modificada de Carranza & Sznajder, (1986).

a) **Encía libre o marginal:** Es la parte de la encía que rodea a los dientes a modo de collar, normalmente tiene una anchura de 1 a 2 mm (Newman M. , 2010), de superficie lisa y forma parte de la pared externa del surco gingival. Se delimita en su extremo apical por el surco marginal, visualmente una ligera indentación que lo separa de la encía insertada.

a. **Surco gingival:** Es la hendidura o depresión de poca profundidad, se encuentra limitado por la superficie del diente por un lado y por el epitelio de la encía marginal por el otro. En estados de salud tiene una profundidad de 1 a 2 mm en caras libres y de 1 a 3 mm en caras proximales (Carranza & Sznajder, 1986) , profundidades mayores se consideran patológicas, ya que puede representar algún aumento del volumen de la encía o la presencia de una bolsa periodontal. El fondo del surco se ubica en la unión cemento-esmalte del diente.

- b) *Encía adherida o insertada*: Es la continuación de la encía marginal, se extiende desde la superficie externa del fondo del surco gingival hasta la unión mucogingival, la cual la separa de la mucosa de revestimiento. Se encuentra adherida firmemente al hueso alveolar subyacente y al cemento por fibras de tejido conectivo (Lindhe, Karring, & Lang, 2005). De superficie punteada, que corresponde con los sitios donde se interdigita el epitelio con el tejido conectivo subyacente (Vargas Casillas, Yáñez Ocampo, & Monteagudo Arrieta, 2016) y de coloración rosada.
- c) *Encía interdental*: También llamada papila interdental, es parte de la encía libre que se encuentra entre dientes adyacentes llenando espacios interdentales (Vargas Casillas, Yáñez Ocampo, & Monteagudo Arrieta, 2016). Por lo general, la forma está determinada por la relación de contacto entre los dientes, puede ser piramidal (inmediatamente por debajo del punto de contacto) o en forma de “col” (depresión o concavidad que conecta una papila vestibular y otra lingual (Carranza & Sznajder, 1986)) y su epitelio es muy fino y no queratinizado (Eley, Soory, & Manson, 2012). La región interdental tiene una importancia especial en el ámbito de las enfermedades periodontales, ya que es el lugar de mayor depósito de bacterias debido a la forma que posee, siendo así el lugar de inicio de la gingivitis.

### 1.1.1 ANATOMÍA MICROSCÓPICA DE LA ENCÍA

La encía está constituida por tejido conectivo fibroso y se encuentra cubierto por epitelio escamoso estratificado. Este epitelio puede ser diferenciado morfológicamente de la siguiente manera: epitelio bucal u oral/externo, epitelio del surco o sulcular/crevicular y epitelio de unión o funcional. La función principal del epitelio gingival es proteger las estructuras internas, así como de permitir un intercambio selectivo con el medio bucal (Eley, Soory, & Manson, 2012), esto se logra permitiendo la proliferación y diferenciación de las principales células del tejido gingival (queratinocitos). La **Imagen 3.**, muestra la ubicación de cada epitelio en la encía.

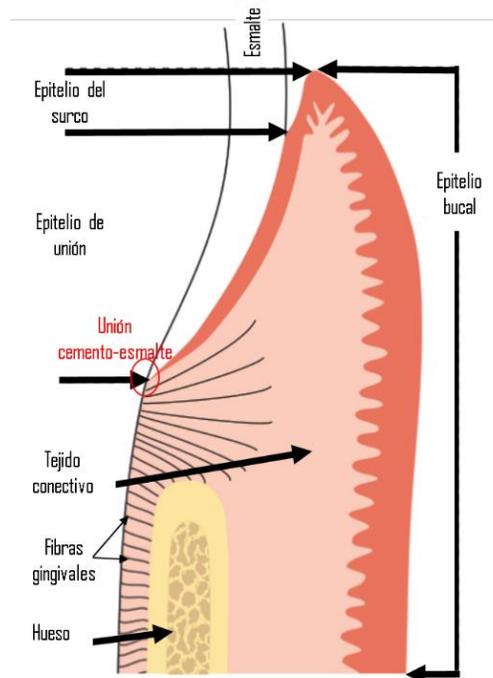


Imagen 3. Esquema que muestra, respecto a su ubicación, los tipos de epitelio gingival en la encía. Modificada de Lindhe, Karring, & Lang, (2005).

### 1.1.1.1 EPITELIO DE LA ENCÍA

- a) *Epitelio bucal u oral/externo*: Cubre la cresta y la superficie externa de la encía marginal o libre, así como de la encía insertada. Se encuentra cubierto de epitelio escamoso estratificado y queratinizado o paraqueratinizado. Según el grado de queratinocitos presentes, se puede dividir en los siguientes estratos: estrato basal, estrato espinoso, estrato granuloso y estrato córneo. Dentro de estos estratos (basal y espinoso) existen otras células, además de los queratinocitos: los meloncitos, las células de Langerhans, las células de Merkel y células inflamatorias (linfocitos). La función principal de este epitelio es proteger a la encía del daño mecánico que se puede originar durante la masticación y, es la primera línea de defensa, ya que las células epiteliales gingivales actúan como barrera produciendo péptidos antimicrobianos (defensinas y cetelocidinas (Diamond, Kimball , Krisanaprakornkit, Ganz, & Dale, 2001)) que contrarrestan la agresión de bacterias patógenas.
- b) *Epitelio del surco o surcular/crevicular*: Es el epitelio que recubre la superficie lateral el surco gingival, también es un epitelio escamoso estratificado no queratinizado; se extiende desde el límite coronal del epitelio de unión hasta la cresta del margen gingival. En presencia de inflamación severa, el epitelio del surco se adelgaza siendo susceptible a la perforación, permitiendo sangrado y penetración de sustancias, principalmente productos tóxicos de las bacterias, pasando hacia la encía y el líquido gingival (Newman M. , 2010).
- c) *Epitelio de unión o funcional*: Rodea la porción cervical del diente siguiendo el curso de la unión cemento-esmalte. La porción coronal del epitelio de unión corresponde a la base del surco gingival (Vargas Casillas, Yáñez Ocampo, & Monteagudo Arrieta, 2016). Al igual que los otros dos epitelios, es un epitelio escamoso estratificado y no queratinizado, tiene su origen en la erupción dentaria y presenta un alto índice de recambio celular, siendo de cuatro a seis días. La inserción del epitelio de unión con el diente es fortalecida por las fibras gingivales, refuerzan la encía marginal contra la superficie del diente; bajo esa razón se considera que las fibras gingivales y el epitelio de unión son una entidad funcional, conocida como unidad dentogingival (Listgarten M. , 1970).

### 1.1.1.2 TEJIDO CONECTIVO

El tejido conectivo de la encía, también denominado lamina propia, está compuesta principalmente de fibras de colágeno, las cuales dan la firmeza a la encía y aseguran la integridad de inserción dentogingival. Constituido principalmente por fibroblastos y otras células (macrófagos, células mesenquimales no diferenciadas, mastocitos, neutrófilos y células plasmáticas), fibras, vasos sanguíneos y fibras nerviosas que están destinadas a actuar para la nutrición celular, cicatrización de tejidos y como mecanismo de defensa mecánico y fagocítico (Schroeder & Listgarten, 1997; Bartold , Walsh, & Narayanan, 2000). La encía posee, principalmente fibras de colágeno (tipo I, III, V, VI), de oxitalán, elastina y reticulina (Bartold & Narayanan, 2006); las cuales se organizan en dos patrones, el primero compuesto por haces de fibras grandes, gruesas y densas, llamadas fibras principales, y el segundo por un patrón laxo de fibras delgadas mezcladas en una fina red reticular llamadas fibras secundarias (Vargas Casillas, Yáñez Ocampo, & Monteagudo Arrieta, 2016).

### 1.1.2 FLUIDO CREVICULAR GINGIVAL

El tejido gingival recibe constantes ataques mecánicos y bacterianos. La saliva, la superficie epitelial y la presencia de líquidos propios de la cavidad bucal brindan resistencia antes tales ataques. El surco gingival y la unión epitelio-esmalte son bañados por un fluido crevicular o gingival, proveniente del tejido conectivo. Este líquido es un exudado inflamatorio donde su composición puede caracterizarse por la presencia de proteínas, anticuerpos, antígenos específicos y enzimas de diversas especificidades (Carranza & Sznajder, 1986) (Eley, Soory, & Manson, 2012).

Las funciones principales de este líquido son:

- Limpiar el surco gingival llevándose las células epiteliales desprendidas, leucocitos, bacterias y otros restos.
- Contiene antimicrobianos como: lisozima.
- Transporta leucocitos polimorfonucleares y macrófagos, que pueden fagocitar bacterias, igualmente transporta inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM y otros factores del sistema inmunitario.

El fluido crevicular gingival (FCG) existe en encías clínicamente sanas (gingivitis estadio I o lesión inicial), pero no en encías absolutamente sanas, la cantidad de este fluido varía en relación con el grado de inflamación de la encía (Newman M. , 2010). La cantidad de FCG es mayor cuando hay inflamación (Garnick, Pearson , & Harrell, 1979; Shapiro, Goldman, & Bloom, 1979) y a veces es proporcional a la intensidad de esta última. La producción de FCG incrementa por la masticación de alimentos duros, cepillado dental, masaje gingival, la ovulación, presencia de anticonceptivos hormonales (Martin & Noble, 1974) y el hábito de fumar (McLaughlin, Lovat, Macgregor, & Kelly, 1993). Así mismo el tratamiento periodontal y la periodicidad circadiana (aumento gradual de FCG desde las 6:00 am hasta las 10:00 pm (Bissada, Schaffer, & Haus , 1967)) incrementan la cantidad de líquido. Los sitios sanos son asociados con volúmenes pequeños de FCG (0.04μl) y velocidades de flujo bajas (0.03μl/min); en sitios enfermos se incrementa la producción de FCG. En sitios sanos o enfermos la concentración de proteínas presentes en FCG es similar. El volumen y la velocidad de flujo del FCG dependen del grado de inflamación en sitios individuales (Cimasoni, 1983; Haitinoh & Ho, 1980).

### 1.2 LIGAMENTO PERIODONTAL

El aparato de inserción de un diente se compone del ligamento periodontal, el cemento y el hueso alveolar. Un ligamento es una unión que suele juntar dos huesos, propiamente es el tejido conectivo denso, fibroso y altamente vascularizado que rodea las raíces de los dientes y conecta el cemento radicular con la pared del alvéolo. Se continúa con el tejido conectivo de la encía y se comunica con los espacios medulares a través de los conductos vasculares del hueso (Carranza & Sznajder, 1986) (Lindhe, Karring, & Lang, 2005). Debido a que posee características peculiares, es un tejido que contiene una gran diversidad de tipos celulares, convirtiéndolo en un tejido conectivo multifuncional, que le permite realizar varias funciones, tales como:

- *Física:* Su principal función es mantener los dientes dentro de sus alveólos, la posición que adopten dentro de éstos les permitirá resistir las considerables fuerzas generadas durante la masticación, absorbiendo su impacto a través de diferentes mecanismos. Las fuerzas pesadas son absorbidas directamente por las fibras principales del ligamento.

- *Sensorial*: Actúa como receptor en el adecuado posicionamiento del maxilar con la mandíbula durante la masticación; además posee nervios dentarios que se encargan de inervar tanto la pulpa como el ligamento y los mecanorreceptores encargados de controlar los cambios de presión en el espacio del ligamento (Eley, Soory, & Manson, 2012).
- *Formativa*: Las células del ligamento participan en los procesos de remodelación, reparación y regeneración de tejidos del periodonto (hueso alveolar y cemento). Estas células formadoras de hueso y cemento se forman a partir de células madre de la médula ósea, desde donde migran hacia el ligamento periodontal (Nagamoto, y otros, 2006).
- *Nutritiva*: Mantiene a sus diversos elementos a través de la gran vascularización que lo inerva. Las arterias dentarias son las principales encargadas de brindar aporte vascular a través del fondo del alveolo (Listgarten, 2017).
- *Movilidad dentaria*: Determina la movilidad y migración dentaria dentro de los alveolos, está determinada en buena medida por el espesor, la altura y la calidad del ligamento (Lindhe, Karring, & Lang, 2005).

### 1.3 CEMENTO RADICULAR

El cemento radicular es la delgada capa de tejido conectivo mineralizado especializado, que cubre la dentina de las raíces de los dientes, y en ocasiones, puede formarse sobre el esmalte de los dientes. Se encarga de anclar el diente al hueso alveolar vía las fibras de colágena del ligamento periodontal, ya que en él se insertan las fibras de Sharpey (Berkovitz, Holland, & Moxham, 2009) (Nanci & Bosshardt, 2006).

Este tejido se forma durante toda la vida, su composición química y sus propiedades estructurales son muy similares a las del hueso, la diferencia radica en que éste carece de inervación y drenaje linfático. Consta de fibras de colágeno tipo I incrustadas en una matriz orgánica calcificada, y su principal componente inorgánico es la hidroxiapatita. Existen dos tipos principales de cemento: acelular o primario y celular o secundario. El cemento acelular cubre dos terceras partes de la corona de la raíz y no contiene células; por el contrario, el cemento celular contiene células llamadas cementoblastos y cementocitos, es más irregular y se forma después de que el diente entra en oclusión. El cemento presenta diferentes funciones, dentro de las que podemos citar:

- Proporciona el anclaje de los dientes al hueso alveolar mediante la inserción de las fibras de colágeno del ligamento periodontal.
- Funge como una capa protectora de la dentina y mantiene la integridad de la raíz por ser un tejido mineralizado.
- Ayuda a que el diente se mantenga en su posición funcional.
- Participa en la reparación y regeneración periodontal.

Cabe mencionar, que cuando el periodonto es afectado por la enfermedad periodontal, las funciones del cemento se ven alteradas y éstas se pierden; al quedar expuesto al medio bucal por recesión gingival como consecuencia de la pérdida de inserción en la bolsa, la permeabilidad del cemento se ve aumentada permitiendo la penetración de sustancias orgánicas, iones inorgánicos y bacterias.

## 1.4 HUESO ALVEOLAR

El hueso alveolar es parte de los tejidos periodontales y forma la pared ósea de los alveolos que sostienen a los dientes, un límite arbitrario a la altura de los ápices radiculares separa al hueso alveolar del cuerpo maxilar o mandibular. Tiene su origen embriológico en la condensación inicial del ectomesénquima alrededor del germen del diente inicial (Ten Cate, 1997). El hueso alveolar depende de la presencia de los dientes para su desarrollo y mantenimiento, por tanto, si se extraen, éste se reabsorbe gradualmente. El hueso alveolar se encuentra en constante remodelación debido a que debe responder a las demandas funcionales ejercidas por las fuerzas de masticación y al movimiento menor constante de los dientes (Saffarje, Lasfargue, & Herruau, 1997). Está constituido por una matriz colágena calcificada, con osteocitos encerrados en espacios denominados lagunas, estos traen oxígeno y sustancias nutritivas a las células. Las dos terceras partes de la estructura ósea están formadas por minerales (calcio, fosfato, carbonato, etc.) en forma de cristales de hidroxiapatita (Carranza & Sznajder, 1986). Debido a su pequeño tamaño y la complejidad anatómica, existen pocos estudios en cuanto a su aspecto celular y aspectos moleculares de su estructura y metabolismo. Se sabe que está constituido por osteonas y que la superficie externa que colinda con el ligamento periodontal está constituida por células óseas: osteoblastos, osteoclastos, células de revestimiento y precursores de osteoblastos, también se conoce que el origen de estas células es la línea mieloide de la médula ósea (Saffarje, Lasfargue, & Herruau, 1997).

## 1.5 MICROBIOTA ORAL NORMAL

La mucosa oral está bañada principalmente de saliva y el surco gingival de FCG. La saliva se encarga de mantener la integridad de los tejidos bucales, participa en el proceso digestivo de los alimentos, ayuda a la eliminación de bacterias y restos de comida, neutraliza los ácidos de alimentos y bacterias; el agua y mucina presente en ella forman el lubricante esencial para el habla. La mucina salival y otros componentes juegan un papel muy importante en la protección de la mucosa y las superficies dentales, esto lo logra de diversas formas:

Cuando nacemos, la boca es una zona estéril, pero en unas horas *Streptococcus salivarius* se hace presente en ella. Existen bacterias en cada rincón de la boca; lengua, mejillas, superficies dentales, especialmente en fisuras, y en el surco gingival; aunque, las mayores poblaciones están presentes en el dorso de la lengua. En superficies como piel y mucosas, a través de la descamación se evita la acumulación de grandes masas de bacteria, desafortunadamente en la cavidad oral los dientes, al poseer una superficie dura no descamable genera el establecimiento de depósitos bacterianos extensos. Siendo así que especies como el *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mitis* y *Actinomyces spp.* se alojen en mayor cantidad en la superficie de la lengua (Jakubovics & Palmer Jr., 2013). En la zona supragingival se presenta una organización de bacterias Gram-positivas que predominan en la superficie dentaria, mientras que bacterias Gram-negativas predominan en la zona subgingival. El fluido crevicular gingival se encuentra colonizado por bacilos Gram-negativos como *Provetella*, *Porphyromonas*, *Capnocytophaga*, *Fusobacterium* y *Bacteroides* (Eley, Soory, & Manson, 2012).

## 2. ENFERMEDADES PERIODONTALES

Como pudimos constatar en el capítulo anterior, los tejidos periodontales poseen una estructura y composición altamente especializada, pero a su vez muy diferente entre ellos, sin embargo, interactúan entre sí funcionando como una unidad funcional interdependiente. El conocimiento detallado de su estructura, composición y función es fundamental para poder diferenciar al periodonto en condiciones de salud para poder entender su comportamiento en presencia de enfermedad. Varios autores refieren que la enfermedad periodontal es un término colectivo que incluye varias condiciones patológicas caracterizadas por la inflamación y degeneración de las estructuras que rodean y soportan a los dientes. Dependiendo del grado de compromiso que se presente, puede llevar a la pérdida total de los tejidos de soporte. De igual forma, diferentes autores afirman que la enfermedad periodontal es una infección de origen microbiano, éstos patógenos periodontales producen subproductos nocivos que inducen una respuesta inflamatoria en el huésped, al hacerlo inician daños directos e indirectos al desencadenar respuestas mediadas por el huésped que conducen a la destrucción de los tejidos.

### 2.1 ETIOLOGÍA

El factor causal principal de las enfermedades periodontales es la presencia de placa dentobacteriana, sin embargo, ésta no generará por sí sola la destrucción de los tejidos de soporte, es necesaria una serie de otras condiciones involucradas en la modificación de la respuesta inmune-inflamatoria del huésped para que ésta progrese; condiciones que pueden corresponder a factores locales, sistémicos y/o medioambientales (Albandar, 2002). Las enfermedades crónicas no transmisibles, entendidas como aquellas enfermedades de larga duración y de progresión lenta, involucran dentro de sus factores de riesgo, los mismos que afectan a la enfermedad periodontal: exceso en el consumo de azúcares y alcohol, hábito tabáquico, dietas ricas en grasas y sales, obesidad, estrés, factores genéticos y determinantes socioeconómicos (Jin, y otros, 2011) (Lim, y otros, 2012) (Watt & Petersen, 2012). También, se ha descrito una asociación altamente significativa entre las enfermedades periodontales y otras condiciones sistémicas relacionadas con el sistema endócrino y displasias sanguíneas. Es así como se puede considerar que la presencia de enfermedades periodontales en pacientes con algún tipo de estas enfermedades puede contribuir a su agravamiento y/o desarrollo, mediante diversos mecanismos patogénicos (Philstroom, Michalowicz, & Newell, 2005). Aproximadamente son 57 condiciones sistémicas (Monsarrat, y otros, 2016) que se presuponen asociadas con la enfermedad periodontal. Para una mejor comprensión de la etiología de las enfermedades periodontales se mencionarán los principales factores que pueden incrementar el riesgo de contraer y/o desarrollar la enfermedad.

## 2.1.1 FACTORES LOCALES

### 2.1.1.1. FACTORES MICROBIANOS

La placa dentobacteriana es un ecosistema único, millones de especies bacterianas habitan la cavidad oral, y éstas múltiples especies forman una comunidad de placa dentobacteriana. Las bacterias en las bolsas periodontales usan el FCG como fuente de nutrientes, así como de factores esenciales de crecimiento. Estas bacterias luego proliferan y se comunican por señales entre sí (Carlsson, 2000), (Palmer, Kazmerzak, Hansen , & Kolendrandar, 2001), (Okuda , Kato, & Ishihara, 2004). Para mantener el ecosistema, varios anaerobios se anclan entre sí formando masas bacterianas agregadas (Kigure, y otros, 1995) (Okuda , Kato, & Ishihara, 2004).

La acumulación y metabolismo de éstas sobre las superficies de los dientes, específicamente en los márgenes de la encía, son consideradas como las causas principales en el desarrollo de las enfermedades periodontales. El aumento del FCG durante la inflamación aumenta el suministro de nutrientes para las bacterias que forman la placa y la inflamación del margen gingival constituye un albergue anatómico para el crecimiento de la placa (Rüdiger , Carlén, Meurman, Kari, & Olsson, 2002). La asociación de bacterias no es aleatoria, ya que se ha demostrado que hay asociaciones específicas entre las bacterias. Socransky y colaboradores (2002) estudiaron más de trece mil muestras de placa subgingival de un total de 185 individuos adultos, emplearon técnicas de análisis de grupo y de ordenamiento para demostrar la presencia de grupos bacterianos específicos en la placa dentobacteriana, esto lo representaron por medio de la Pirámide de Socransky (**Imagen 4.**), la cual sigue el patrón de formación de la placa dentobacteriana. La base de la pirámide corresponde al grupo de especies que colonizan y proliferan en la superficie de los dientes en la etapa temprana. El grupo que se encuentra en el vértice o punta de la pirámide corresponde a las bacterias patógenas que se relacionan con la enfermedad periodontal. Se reconocieron seis grupos de especies bacterianas altamente asociados, dentro de los colonizadores tempranos de la superficies del dientes se incluyen: *Actinomyces* las cuales se agruparon en el complejo azul, *Streptococcus* que se agrupan en el complejo amarillo, las especies *Capnocytophaga*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* serotipo A, *Eikenella corrodens* y *Campylobacter concisus* corresponden al complejo verde, y un complejo púrpura consistente en *Veillonella parvula* y *Actinomyces odontolyticus*.

El crecimiento desmesurado le precede a la multiplicación de los complejos anaranjado y rojo dónde los Gram-negativos son los que predominan el complejo (Socransky & Haffajee, 2002). Ciertos complejos se observan más unidos con mayor frecuencia que otros en la placa subgingival. Con el tiempo, los grupos de especies bacterianas orales se vuelven más complejos y otras especies se une a ellos o los reemplazan. La enfermedad periodontal puede ser causada por un grupo relativamente específico de patógenos periodontales que pueden actuar solos o en combinación.

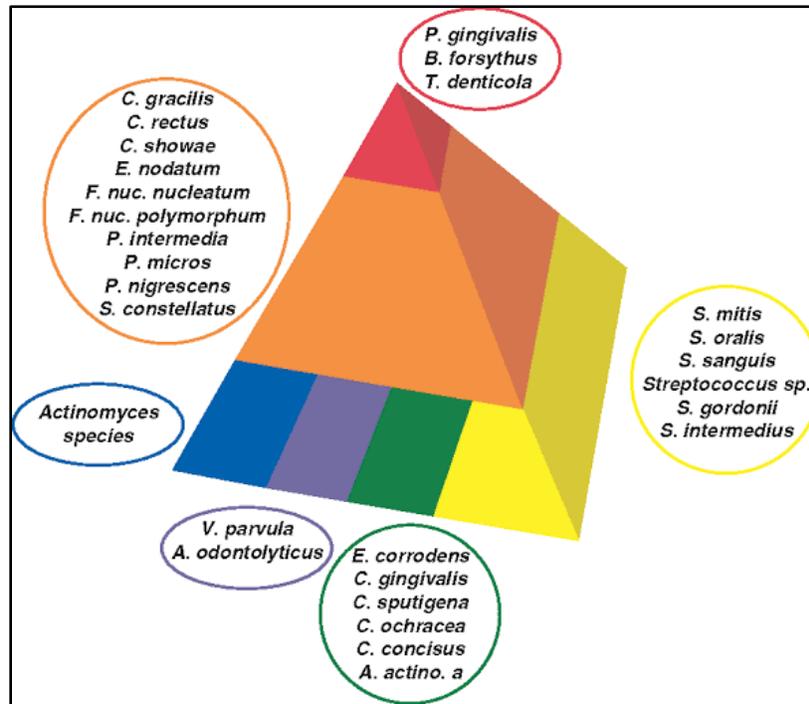


Imagen 4. La Pirámide de Socransky muestra la asociación entre especies subgingivales. Tomado de Socransky y Haffajee, (2002)

### 2.1.1.2 FACTORES ANATÓMICOS

Diversos factores locales en el entorno gingival predisponen a la acumulación de depósitos de placa dentobacteriana e impiden que su eliminación sea total, reteniéndolas en el sitio. Aspectos de la anatomía dentaria han demostrado estar asociados con las manifestaciones clínicas de la enfermedad periodontal: mala posición dentaria, proyecciones del esmalte, discrepancias oclusales, proximidad radicular, fracturas dentarias, afectación pulpar, anomalías de la raíz, etc., por mencionar algunas.

### 2.1.2 FACTORES ÍNTRINSECOS

#### 2.1.2.1 FACTORES SISTÉMICOS

Los factores sistémicos que influyen en las enfermedades periodontales como alteraciones endocrinas de la pubertad, el embarazo, ciclo menstrual y diabetes, pueden agravarse por alteraciones en la respuesta inflamatoria gingival a la placa, esto es resultado de los efectos de las enfermedades sistémicas sobre las funciones celulares e inmunológicas del huésped. Los cuadros sistémicos que pueden afectar a los tejidos periodontales son numerosos, sin embargo, describiremos aquellos de mayor importancia.

- **Cambios fisiológicos:** Las hormonas sexuales pueden afectar los tejidos periodontales, los estrógenos por su parte, favorecen la queratinización e incrementan el contenido de mucopolisacáridos del tejido conjuntivo, la progesterona aumenta la permeabilidad de vasos sanguíneos de la encía (Hart, Hart, & Michalec, 2000).

- *Enfermedades cardiovasculares:* Desde hace 15 años aproximadamente se evalúa la asociación entre infecciones orales y enfermedades cardíacas coronarias (Meurman, Sanz, & Janket, 2004). Tanto en literatura médica como odontológica se presentan casos de estudio que señalan una asociación positiva entre ambas enfermedades, indicando que los patógenos bacterianos que provienen de la placa dentobacteriana subgingival y su respuesta inflamatoria que provocan en el huésped, están directamente implicados en el desarrollo de lesión aterosclerótica, que lleva consigo el aumento del riesgo de eventos cardiovasculares.
- *Diabetes mellitus:* El tiempo de evolución de la diabetes es mayor en sujetos con enfermedad periodontal severa, especialmente en pacientes con control glucémico deficiente (Genco & Borgnakke, 2013). Está ampliamente documentado que el riesgo de padecer periodontitis es de 2.6 a tres en las personas diabéticas comparado con las no diabéticas (Cullinan & Seymour, 2012), además de que la progresión de la enfermedad es más agresiva, rápida y se presenta mayor pérdida de inserción periodontal y mayor profundidad en la bolsa periodontal en personas con diabetes. El aumento de la inflamación en la enfermedad altera la regulación celular, la formación de triacilglicéridos (TAG) y liberación excesiva de citocinas, dando como resultado la apoptosis que da lugar al incremento de la pérdida de fibroblastos y osteoblastos, limitando la reparación de tejido dañado (Graves, Liu, Alikhani, Al-Mashat, & Trackman, 2006).

### 2.1.2.2 FACTORES GENÉTICOS

Las enfermedades periodontales son complejas y consideradas como poligénicas. Se tiene conocimiento de entre 10 y 20 genes modificadores de la enfermedad, hay evidencia de presencia de polimorfismos en los genes IL1B, IL1RN, FccRIIIb, VDR y TLR4 los cuales pueden estar asociados a algún tipo de periodontitis agresiva, polimorfismo en los genes IL1, IL1RN, IL6, IL10, VDR, CD14, TLR4 y MMP1 se asocian a la susceptibilidad a la periodontitis crónica (SEPA & SEC, 2011). La frecuencia de genotipos puede variar en grupos étnicos, siendo que lo que es un factor de riesgo para una población para otra puede no serlo. El número y tipo de genes modificadores también está influenciado por factores ambientales (gen-medioambiente) (Laine, Crielaard, & Loss, 2012), pero la expresión de la enfermedad es el resultado de la interacción de varios factores (genéticos-microbianos-sociales).

### 2.1.3 FACTORES AMBIENTALES

#### 2.1.3.1 CONSUMO DE MEDICAMENTOS

- *Medicamentos generales:* Anticonvulsivos (fenitoína y primidona), inmunosupresores (ciclosporina A) y bloqueadores de canales de calcio (nifedipino, verapamilo, diltiazem, valproato de sodio), donde la respuesta más frecuente de la encía ante estos fármacos es el agrandamiento gingival, siendo variable entre los pacientes, esto dependerá de su predisposición genética para controlar la acumulación incontrolada de placa dentobacteriana. El agrandamiento y el sangrado de la papila interdental ante cualquier estímulo, es una respuesta inflamatoria exagerada de la placa dentobacteriana presente (Mariotti, 1999).
- *Anticonceptivos orales:* El consumo creciente de anticonceptivos orales por mujeres se relaciona con una mayor incidencia de inflamación y agrandamiento gingival, esto debido a que causan un aumento del exudado gingival asociado con edema inflamatorio (Lindhe & Bjorn, 1967), que disminuye una vez que se suspende la ingesta de estos.

### 2.1.3.2 FACTORES CONDUCTUALES

- **Género:** Estudios demuestran que los hombres tienen mayor prevalencia de periodontitis, peor higiene oral, mayor presencia de cálculos y depósitos blandos, y emplean menos los servicios de salud que las mujeres (Haytac, Ozcelik, & Mariotti, 2013).
- **Tabaquismo:** El fumar es el principal factor de riesgo para periodontitis afectando la prevalencia, extensión y gravedad de la enfermedad, Pindborg (1947) fue uno de los primeros investigadores en estudiar la relación entre el tabaquismo y la enfermedad periodontal, descubrió una alta prevalencia de gingivitis ulceronecrosante aguda en los fumadores, observación que se confirmó en estudios posteriores (Pindborg, 1949) (Kowolik & Nisbet, 1983). Una gran cantidad de trabajos establecen que los fumadores con periodontitis presentan:
  - 1) Mayor profundidad de sondeo y mayor cantidad de bolsas periodontales profundas (Feldman, Bravacos, & Rose, 1983) (Bergström & Eliasson, 1987a) (Bergström, Eliasson, & Dock, 2000).
  - 2) Mayor pérdida de hueso alveolar y dientes (Bergström & Floderus-Myrhed, 1983) (Bergström & Eliasson, 1987b) (Bergström, Eliasson, & Preber, 1991).
  - 3) Menor gingivitis y menor sangrado, debido a la vasoconstricción de vasos sanguíneos que irrigan la encía (Palmer R. , 1988) (McLaughlin, Lovat, Macgregor, & Kelly, 1993).
- **Alcohol:** Investigaciones indican que el consumo elevado de alcohol se asocia con un aumento de la gravedad de las enfermedades periodontales (Pitiphat, Merchant, Rimm, & Joshipura, 2003) (Tezal, Grossi, Ho, & Genco , 2001).
- **Mala nutrición:** Se asocia que la deficiencia de vitamina C (ácido ascórbico) incrementa la permeabilidad de la mucosa bucal a la endotoxina y la inulina tritiada, y del epitelio del surco gingival al dextrán tritiado, alterando su función de barrera ante productos bacterianos (Alvares & Siegel, 1981) (Alfano, Miller, & Drummond, 1975).
- **Estrés:** La presencia de factores psicosomáticos (ansiedad, depresión, estrés) pueden activar el eje hipotalámico-hipofisiario-suprarrenal, esto induce la elevación en la producción de cortisol, que se relaciona con una depresión de la función de los linfocitos y polimorfonucleares (PMN) que propiciaría la gingivitis ulcerativa necrosante (Cohen-Cole, y otros, 1983).

### 2.1.3.3 FACTORES SOCIALES Y ECONÓMICOS

Las condiciones sociales y económicas son factores de riesgo que deben de considerarse en la prevalencia de enfermedades periodontales. Varios estudios epidemiológicos establecen que existe una relación estrecha entre un nivel socioeconómico bajo y una educación de bajo nivel con la presencia de enfermedad periodontal. Los factores socio-ambientales son altamente responsables de los diferentes perfiles de la enfermedad periodontal observados en diferentes poblaciones, observándose diferencias en la prevalencia en zonas rurales y urbanas (Thomson, Sheiham, & Spencer, 2012) (Borrell & Crawford, 2012). (Petersen & Ogawa, 2012).

## 2.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES

La epidemiología es una disciplina cuantitativa que se encarga de estudiar la distribución de las condiciones de salud y la enfermedad en diferentes poblaciones, así como de todos aquellos factores que se asocian a la presencia y distribución de la enfermedad. La epidemiología nos ha permitido conocer la distribución de las condiciones periodontales en diferentes poblaciones considerando diferentes grupos de edad, sexo, área geográfica, así como de factores secundarios (personales, genéticos, ambientales, culturales) que están vinculados con el desarrollo y progresión de la enfermedad. Comprender la manera en que se presenta la enfermedad e identificar a las personas de alto riesgo, permite abordar al paciente con un tratamiento adecuado respecto a su condición.

De acuerdo con un boletín emitido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2015, la caries dental y las enfermedades periodontales se encuentran entre las enfermedades no transmisibles más comunes en el mundo y, tradicionalmente, son algunas de las más olvidadas (OMS, 2015). El empleo de distintos métodos de medición (índices epidemiológicos), la diversidad de indicadores clínicos (sangrado gingival, profundidad de la bolsa, nivel de inserción, etc.) y la descripción de las condiciones clínicas empleando diferentes unidades de análisis (la superficie del diente comprometido, el sitio, el cuadrante, etc.) ha generado retos en el planteamiento de estudios epidemiológicos, no permitiendo que exista un acuerdo general sobre la definición con respecto a la medición de las enfermedades periodontales, dificultando conocer la verdadera prevalencia y los riesgos de padecer los diferentes problemas periodontales.

Aunado a lo anterior, gran parte de los países decidieron monitorear la salud periodontal a través de encuestas con criterios establecidos por la OMS, por lo que la severidad y el grado de las enfermedades periodontales (gingivitis y periodontitis) en un individuo o en una población se evaluarán empleado el índice recomendado por este organismo: Índice Periodontal Comunitario (IPC). Tres indicadores de estatus periodontal son usados para esta medición:

1. Sangrado gingival.
2. Presencia de cálculo dental.
3. Presencia de bolsas periodontales.

Para el examen periodontal se emplea una sonda especial diseñada por la OMS; es una sonda de peso ligero, presenta una punta esférica de 0.5 mm, una banda negra situada entre los 3.5 y 5.5 mm de ancho, y unos anillos situados a los 8.5 y 11.5 mm de la punta esférica (**Imagen 5.**). La boca es dividida en sextantes definidos por los números de dientes: 18-14, 13-23, 24-28, 38-34, 33-43 y 44-48; donde un sextante debe de tener al menos dos dientes funcionales. Los criterios para el IPC se muestran en la **Tabla 1.**

Tabla 1. Criterios para la aplicación del Índice Periodontal Comunitario como monitoreo poblacional de la salud periodontal. Tomado de (Hiremath, 2011).

Puntos	Criterio
0	Periodonto saludable.
1	Presencia de sangrado gingival.
2	Presencia de sangrado gingival y calculo supra- y subgingival, se observan bolsas periodontales; la banda negra de la sonda es completamente visible.
3	Bolsas periodontales de 4-5 mm, la banda negra de la sonda es parcialmente visible.
4	Bolsas periodontales 6mm o más, la banda negra de la sonda ya no es visible.

El IPC fue presentado por la OMS en 1994 para proporcionar perfiles del estado de salud periodontal de los países y con la información recolectada planificar y elaborar programas de intervención para el control efectivo de las enfermedades periodontales; dentro de las ventajas que posee son la simplicidad, rapidez, reproducibilidad y la uniformidad internacional (Hiremath, 2011).

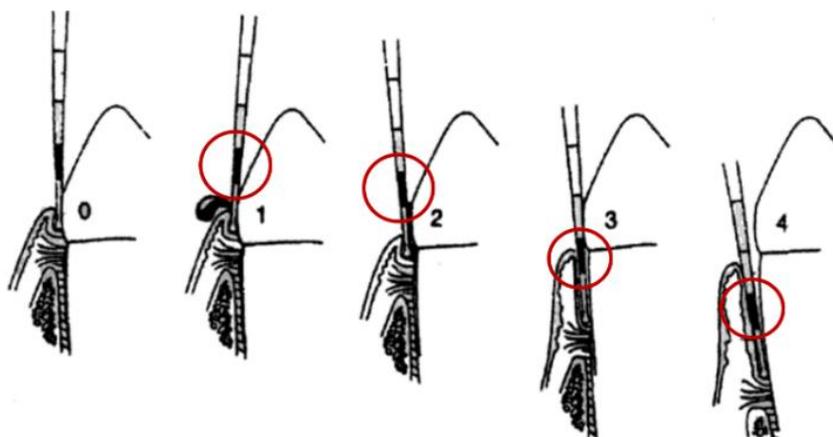


Imagen 5. Ejemplos de codificación según el Índice Periodontal Comunitario, mostrando la posición de la sonda IPC. Tomado de Shivakumar, (2006).

En México, a través de la Secretaría de Salud (SSA) se generan programas que se encargan de la prevención de enfermedades, para dar seguimiento a éstas la Dirección General de Epidemiología (DGE) da vigilancia epidemiológica en el ámbito nacional e internacional para proveer información y conocimiento de calidad a través de boletines con la función de difundir los casos de nuevos padecimientos sujetos a vigilancia por sexo, edad y entidad federativa. En 2004 se implementó el Sistema para la Vigilancia Epidemiológica de las Patologías Bucales (SIVEPAB) para proporcionar un panorama general de las enfermedades y padecimientos bucales.

La información que se recolecta pertenece a pacientes que solicitan servicios de salud en las unidades médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y en su régimen IMSS-Prospera (IMSS-P), el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), las dependencias de la Secretaría de la Defensa Nacional (SEDENA) y la Secretaría de Marina (SEMAR), la paraestatal de Petróleos Mexicanos (PEMEX) y el Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia (DIF).

El SIVEPAB únicamente captura una proporción de los casos que en realidad ocurren, el patrón de registro es variable según la enfermedad y la entidad, resultado de una combinación entre la búsqueda de atención médica, acceso a los servicios de salud y la disponibilidad de estos (DGE, 2015).

El informe más reciente presentado por este sistema en 2015 “PATOLOGÍAS BUCALES 10 AÑOS VIGILANDO LA SALUD BUCAL DE LOS MEXICANOS” que representa el periodo 2005 – 2014, proporciona datos relevantes de cada entidad en cuanto a indicadores demográficos, sociales, y de salud bucal específicamente. Los datos disponibles muestran que la proporción de la enfermedad periodontal y la severidad tienden a aumentar en los grupos de mayor edad, en comparación de los jóvenes. En número el SIVEPAB indicó (**Gráfico 1.**):

- El mayor porcentaje de pacientes con periodontos sanos se presentó entre niños y adolescentes hasta los 18 años con valores entre 38.3% y 96.4%.
- La población que mayormente presentan cálculo con valores del 31.9% al 35.7% son los adultos de 35 a 44 años y del 31.5% al 39% entre adultos de 65 a 74 años.
- Las bolsas más profundas se observan en el grupo de adultos mayores de 65 a 74 años, presentando del 2.1% al 11.9%.

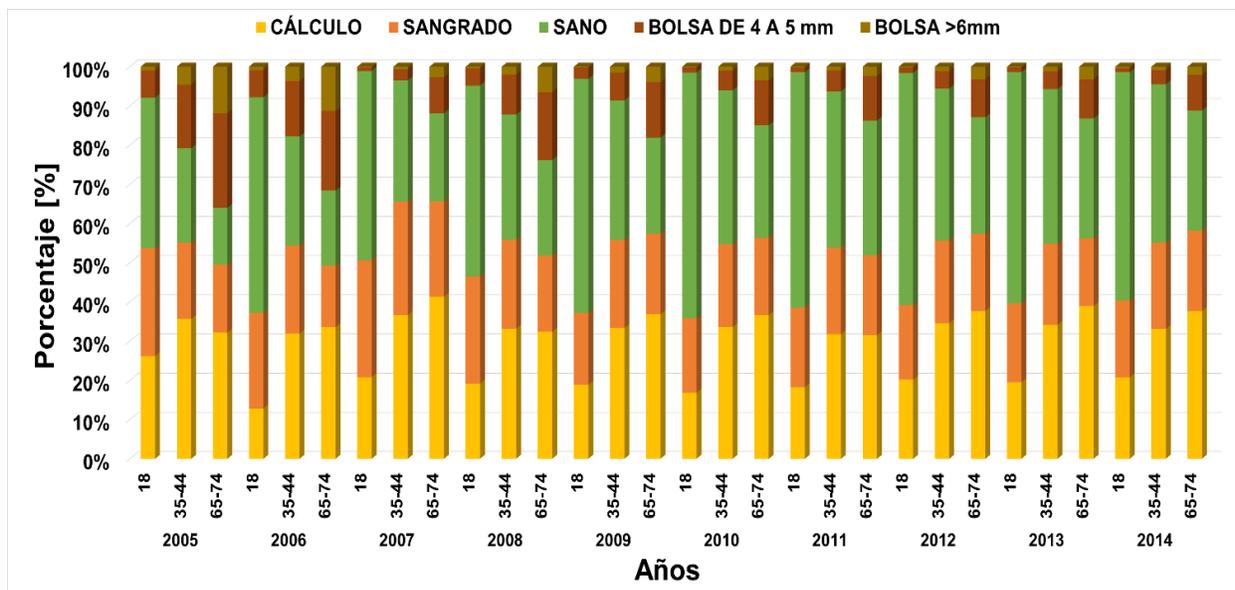


Gráfico 1. Distribución del Índice Periodontal Comunitario por grupos de edades seleccionadas. (DGE, 2015)

## 2.3 CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES DEL PERIODONTO

En 1999 un grupo de expertos de todo el mundo convocados por la Academia Americana de Periodoncia (APP) en el International Workshop for the Classification of Periodontal Disease, evaluaron el sistema de clasificación de enfermedades periodontales existente desde 1989, realizando cambios pertinentes. Estos cambios se realizaron tomando en cuenta la progresión de la enfermedad, la edad del paciente y las posibles influencias sistémicas (Armitage, 2014). Posteriormente la APP y la Federación Europea de Periodoncia (EFP) en 2017 llegaron a un consenso de sobre una estructura común para clasificar y definir la salud y las patologías gingivales, las enfermedades y condiciones periodontales, así como las peri-implantarias (**Imagen 6.**) (Caton, y otros, 2018).

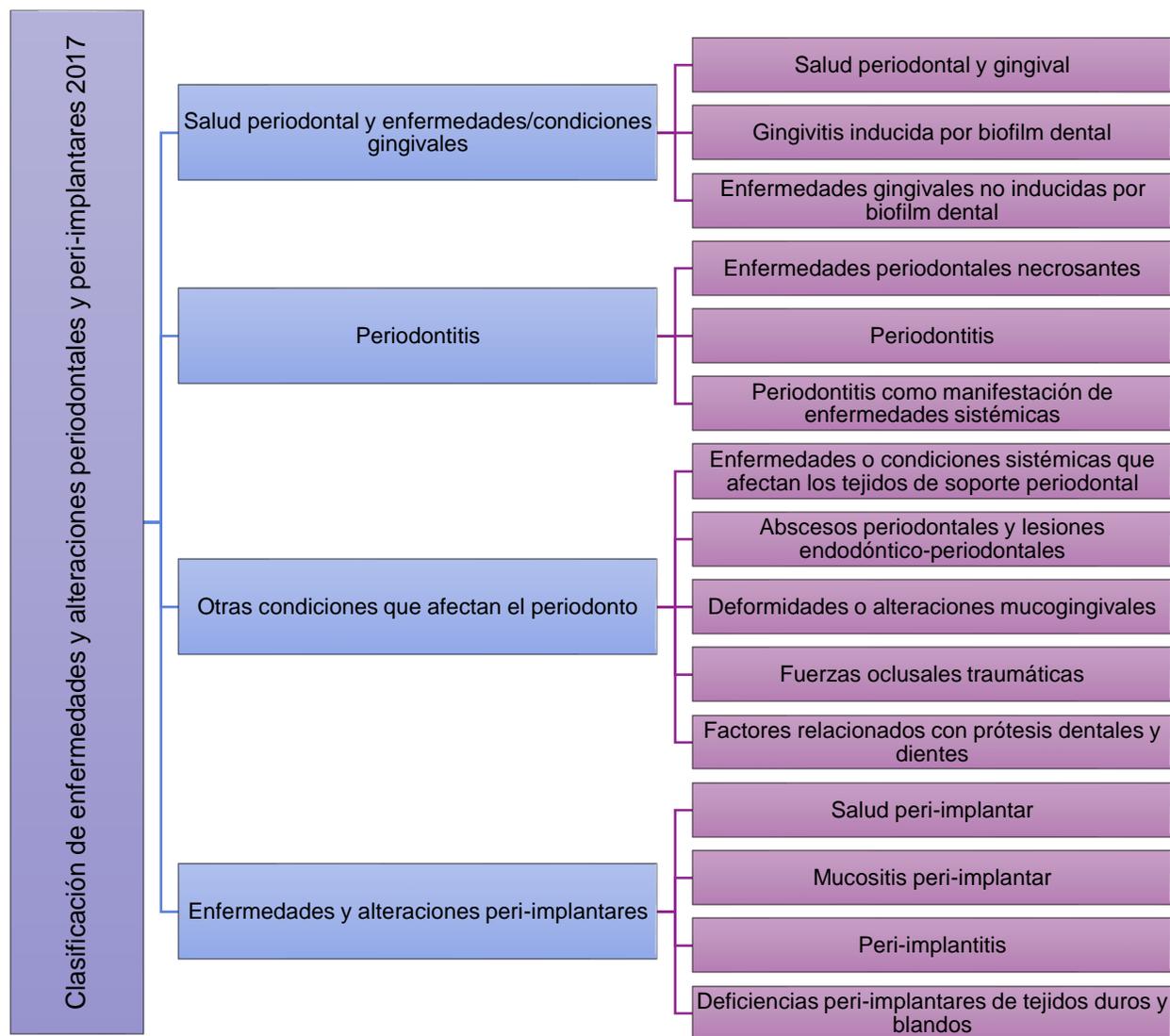


Imagen 6. Nueva clasificación de enfermedades y alteraciones periodontales y peri-implantarias 2017 publicada por la Academia Americana de Periodontología (APP) y la Federación Europea de Periodoncia (EFP). Adaptado de Caton y colaboradores (2018).

### 2.3.1 ENFERMEDADES GINGIVALES

Las *enfermedades gingivales* son aquellas alteraciones patológicas propias de la encía, principalmente son de tipo inflamatorio, y si éstas no son tratadas evolucionan hacia una enfermedad periodontal. Comienza en la papila interdental y se extiende alrededor del cuello del diente, debido a que la acumulación de placa dentobacteriana es mucho mayor en la región interdental.

Page y Schoreder (1976) describieron la histopatología de las enfermedades gingivales en una serie de etapas: se presenta una lesión inicial a los 2–4 días, posteriormente un cuadro de gingivitis temprana es perceptible, la cual a las 2-3 semanas se transforma en una gingivitis establecida (**Imagen 7.**). Los signos clínicos de la gingivitis incluyen:

- Inflamación: agrandamiento del margen gingival causado por edema o fibrosis.
- Cambio de coloración: de coloración rosado a un color rojo o rojo -azulado.
- Elevación de la temperatura del surco gingival.
- Sangrado al sondeo
- Aumento del exudado gingival.



*Imagen 7. Progresión de la enfermedad gingival (Cristóbal, 2018).*

Los signos descritos con anterioridad se limitan a las encías, y en gran medida son reversibles si se elimina el factor etiológico, que en la mayoría de los casos es la presencia de placa dentobacteriana, aunque, así como inicia la enfermedad puede también exacerbar la severidad de la lesión si no es tratada eficazmente, induciendo a la pérdida de inserción alrededor del diente. Chapple y colaboradores (2018) debatieron sobre la clasificación y las definiciones clínicas de los cuadros gingivales, que incluyen situaciones inducidas por acúmulo de placa dentobacteriana y otras no inducidas por placa. Los cambios notables con respecto a la clasificación anterior (1999) se asocian a la inflamación gingival inducida y, sobre todo, a la adición de una definición específica de salud periodontal. En la **Tabla 2.**, es posible observar los criterios para el diagnóstico de la gingivitis en los tres diferentes estados del paciente.

Tabla 2. Clasificación de la salud gingival y alteraciones gingivales inducidas y no inducidas por placa dentobacteriana publicada por la Academia Americana de Periodontología (APP) y la Federación Europea de Periodoncia (EFP) 2017. Adaptado de Caton y colaboradores (2018).

<b>Salud periodontal y formas de gingivitis</b>	<b>Salud periodontal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A. Salud clínica con un periodonto sano.</li> <li>B. Salud clínica gingival en un periodonto reducido en paciente sin periodontitis.</li> <li>C. Salud clínica gingival en un periodonto reducido en paciente con periodontitis tratado con éxito y estable.</li> </ul>
	<b>Gingivitis inducida por placa dentobacteriana</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A. Periodonto intacto.</li> <li>B. Periodonto reducido en paciente sin periodontitis.</li> <li>C. Periodonto reducido en pacientes con periodontitis tratado con éxito y estable.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Asociada exclusivamente a la placa dentobacteriana.</li> <li>B. Mediada por factores de riesgo sistémicos o locales.                             <ul style="list-style-type: none"> <li>I. Factores de riesgo sistémicos                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Tabaquismo.</li> <li>ii. Hiperglucemia.</li> <li>iii. Factores nutricionales.</li> <li>iv. Agentes farmacológicos.</li> <li>v. Hormonas sexuales esteroideas (pubertad, ciclo menstrual, embarazo, anticonceptivos orales).</li> <li>vi. Trastornos hematológicos.</li> </ul> </li> <li>II. Factores de riesgo locales (factores predisponentes).                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Factores retentivos de placa (restauraciones).</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>C. Sequedad bucal.</li> <li>D. Hipertrofias gingivales inducidas por fármacos.</li> </ul>
	<b>Alteraciones gingivales no inducidas por placa dentobacteriana</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A. Desordenes genéticos de desarrollo (fibromatosis gingival hereditaria).</li> <li>B. Infecciones específicas: (Origen bacteriano, viral o fúngico).</li> <li>C. Alteraciones inflamatorias e inmunes.                             <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Reacciones de hipersensibilidad.</li> <li>b. Enfermedades autoinmunes de piel y mucosas.</li> <li>c. Lesiones inflamatorias granulomatosas orofaciales.</li> </ul> </li> <li>D. Procesos reactivos.</li> <li>E. Neoplasmas (pre malignos y malignos).</li> <li>F. Enfermedades endócrinas, nutricionales y metabólicas.</li> <li>G. Lesiones traumáticas.</li> <li>H. Pigmentaciones gingivales.</li> </ul>

### 2.3.2 ENFERMEDADES PERIODONTALES

Las *enfermedades periodontales* se caracterizan por la inflamación y presencia de lesiones en la encía, formación de una bolsa periodontal y pérdida de hueso alveolar, que eventualmente conlleva a la pérdida del diente. Inicialmente el epitelio de unión comienza a deteriorarse de forma progresiva, esto debido a que la irritación e inflamación causada por la placa dentobacteriana no ha sido tratada. El epitelio de unión prolifera en el interior del tejido conjuntivo apicalmente a lo largo de la superficie radicular, esto sucede a medida que las fibras dentogingivales y de la cresta alveolar se destruyen. La migración apical del epitelio de unión es continua hasta formar una bolsa periodontal.

Esta bolsa será el nicho ideal para la proliferación de microorganismos específicos: *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomcetemcomitans*, *Bacteriodes forsythus*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Eubacterium nodatum*, *Treponema denticola*, *Streptococcus intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Peptostreptococcus micros*, *Fusobacterium nucleatum* y *Eikenella corrodens* (Flemming, 1999).

La placa entra en contacto con el cemento. El tejido conjuntivo se inflama con demasía, las paredes vasculares se destruyen, sangrando hacia los tejidos circundantes, produciéndose un infiltrado inflamatorio de células plasmáticas, linfocitos y macrófagos. La extensión de la inflamación llega a la cresta alveolar, donde se infiltran células inflamatorias diseminándose en la misma, dando inicio al proceso de la resorción ósea. La progresión de las lesiones no es continua, evoluciona en periodos de avance y remisión. La profundidad de la bolsa aumenta con la destrucción del ligamento periodontal y la resorción casi en su totalidad de la cresta alveolar, los dientes se aflojan, migran y se pierden (**Imagen 8.**)

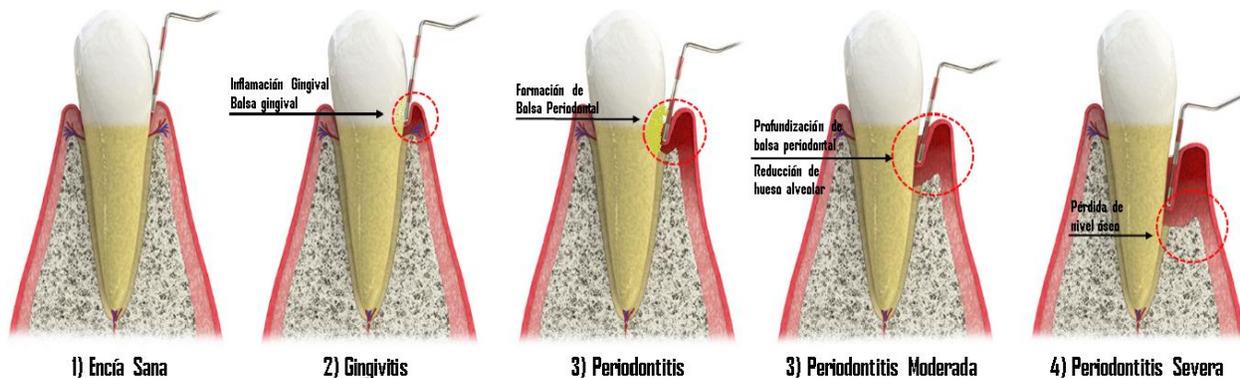


Imagen 8. Representación de las etapas de la enfermedad periodontal. Imagen modificada de Clue Dental Marketing, (2017). Recuperado de <https://www.endo-illinois.com/periodontal-services.html>.

La periodontitis se caracteriza por su extensión y severidad, la extensión indica el número de sitios afectados y puede ser descrita como localizada o generalizada. La nueva clasificación identificó tres formas diferentes de periodontitis, basándose en su fisiopatología (**Tabla 3.**). Entiéndase como “estadio” a la gravedad de la enfermedad en su presentación inicial y la complejidad durante el manejo de esta, se registran la extensión y distribución de la enfermedad en la boca. El “grado” describe la velocidad y riesgo de la progresión de la enfermedad, así mismo, las probabilidades de obtener un resultado poco favorecedor tras un determinado tratamiento, así como el impacto sobre la salud.

Tabla 3. Clasificación de las formas de periodontitis publicada por la Academia Americana de Periodontología (APP) y la Federación Europea de Periodoncia (EFP) 2017. Adaptado de Papapanou y colaboradores (2018).

<b>Formas de Periodontitis</b>	<b>I. Enfermedades periodontales necrosantes</b>	A. Gingivitis necrosante. B. Periodontitis necrosante. Estomatitis necrosante.
	<b>II. Periodontitis como manifestación directa de enfermedades sistémicas</b>	La clasificación de estas condiciones debe ser basada en la enfermedad de base acorde a la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas relacionados con la Salud (CIE – 10).
	<b>III. Periodontitis</b>	A. Estadios: basados en la severidad y complejidad del manejo: <ul style="list-style-type: none"> <li>•Estadio I: periodontitis inicial.</li> <li>•Estadio II: periodontitis moderada.</li> <li>•Estadio III: periodontitis severa con potencial adicional de pérdida dental.</li> <li>•Estadio IV: periodontitis severa con potencial de pérdida de dentición generalizada.</li> </ul> B. Extensión y distribución: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Localizada.</li> <li>• Generalizada.</li> <li>• Distribución incisivo-molar.</li> </ul> C. Grados: evidencia o riesgo de progresión rápida de la enfermedad, respuesta anticipada del tratamiento. <ul style="list-style-type: none"> <li>•Grado A: velocidad de progresión lenta.</li> <li>•Grado B: velocidad de progresión moderada.</li> <li>•Grado C: velocidad de progresión acelerada.</li> </ul>

2.3.2.1. BOLSA PERIODONTAL

La bolsa periodontal puede ser definida como una profundización patológica del surco gingival, es uno de los rasgos clínicos más importantes de la periodontitis. La presencia de signos clínicos como engrosamiento de la encía marginal, de coloración rojo-azulado; hemorragia gingival o supuración, o ambas; movilidad dentaria y formación de diastemas, así como la presencia de dolor localizado, sugieren la presencia de bolsas periodontales (Narayanaswamy, 2007). La profundización del surco gingival puede ocurrir por la migración coronal del margen gingival o por la migración apical del epitelio funcional

2.3.2.1.1. FORMACIÓN DE LA BOLSA PERIODONTAL

La formación de la bolsa comienza como una inflamación del tejido conectivo del surco gingival. La presencia de exudado inflamatorio y de líquido provoca a la degeneración del tejido conectivo vecino, es decir, las fibras gingivales; éstas son destruidas y en su lugar se hace presente edema y células inflamatorias. Dos mecanismos se han vinculado a la pérdida de colágeno en las fibras:

- 1) Las colagenasas y otras enzimas que son producto de diversas células de los tejidos sanos e inflamados (fibroblastos, polimorfonucleares (PMN) y macrófagos) se tornan extracelulares y destruyen la sustancia colágena

- 2) Los fibroblastos fagocitan las fibras de colágeno a través de sus prolongaciones citoplasmáticas hacia la interfaz ligamento-cemento y degradan las fibras insertadas y las fibras de matriz de cemento.

Como consecuencia de la pérdida de colágeno, las células apicales del epitelio de unión proliferan a lo largo de la raíz. La parte coronal del epitelio de unión se desprende de la raíz a medida que migra la porción apical. Como respuesta a la inflamación, una gran cantidad de PMN invaden el extremo coronal del epitelio de unión. Cuando el volumen de PMN alcanza alrededor del 60% o más con respecto al epitelio de unión, el tejido pierde cohesión y se desprende la superficie dentaria. Como consecuencia a tal acción, el surco gingival migra en dirección apical y el epitelio del surco ocupa cada vez una porción mayor del revestimiento del surco. Sí la inflamación cada vez es mayor, la encía aumentará en volumen y la cresta del margen gingival se extiende hacia la corona. El epitelio de unión continúa migrando a lo largo de la raíz hasta separarse de ella. Los leucocitos se hacen cada vez más presentes y el edema del tejido conectivo inflamado infiltra el epitelio que reviste la bolsa gingival, teniendo como resultado diversos tipos de degeneración o en su efecto, necrosis (**Imagen 9.**).



*Imagen 9. Mecanismo re-alimentativo para la formación de un surco gingival sano a una bolsa periodontal. Adaptado de Newman, (2010).*

### 3. TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES.

En los últimos años se ha demostrado en estudios bien documentados que la prevención de la enfermedad periodontal puede tener éxito si se realiza de forma consistente y apropiada, es considerada actualmente como una enfermedad infecto-inflamatoria y multifactorial, y es una de las principales causas de pérdida dental. Como se ha mencionado anteriormente, el principal agente etiológico es la placa dentobacteriana patógena. Por lo tanto, la prevención y profilaxis implicará la eliminación de la placa y de aquellos factores que la alteren, así como de la motivación del paciente hacia una higiene bucal adecuada.

El tratamiento debe tener una naturaleza, principalmente antiinfecciosa. La reducción o eliminación de la infección se debe en su mayor parte al tratamiento mecánico de los dientes y superficies radiculares afectados, así como al tejido conectivo gingival; sin embargo, el control de placa es efectivo hasta cierto punto. La higiene bucal óptima sólo se puede lograr mediante el uso de ciertos agentes farmacológicos sistémicos o locales como adyuvantes en la terapia. Se ha investigado la administración local de agentes antibacterianos en bolsas periodontales desde finales de los años setenta y se han desarrollado varios antimicrobianos y sistemas de administración con el objetivo de mantener altos niveles de agentes antimicrobianos en el LCG con mínima absorción sistémica.

A través de terapia de tipo *no quirúrgica* y *quirúrgica* se alterará o erradicará el factor etiológico de la enfermedad periodontal. La terapia del paciente debe dividirse en 4 fases principales (**Imagen 10.**), y por ende el equipo de salud dental debe estar familiarizado con cada una de ellas.

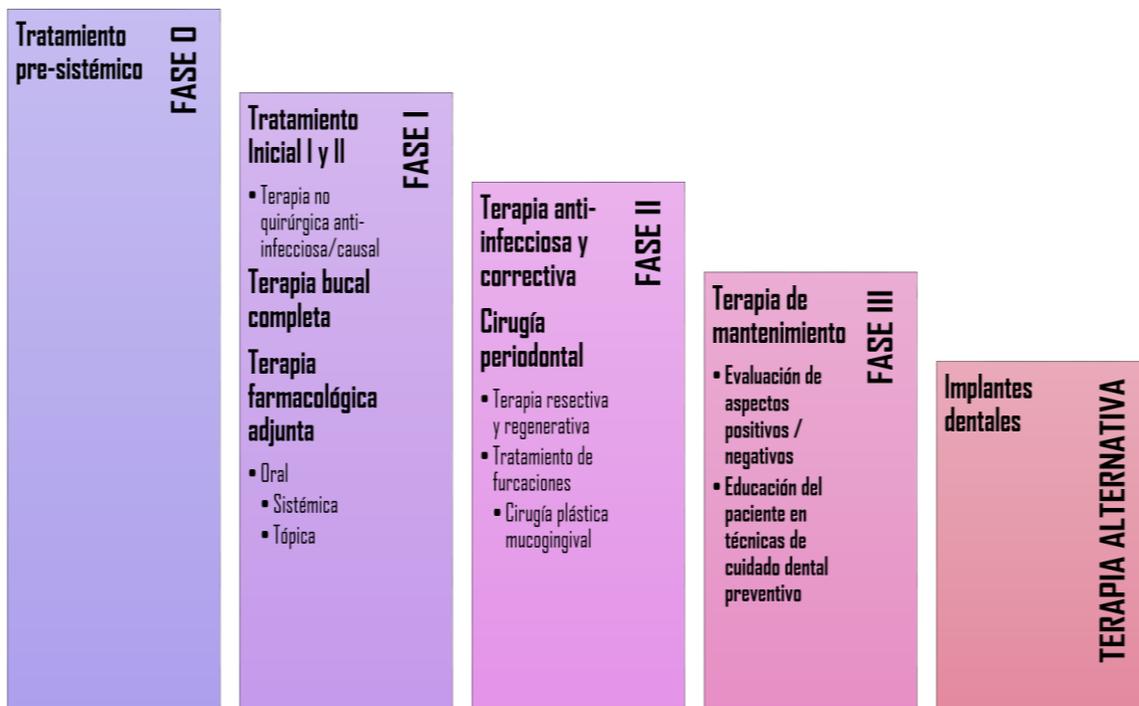


Imagen 10. Fases de la terapia periodontal (Cristóbal, 2018).

### 3.1 TERAPIA FARMACOLÓGICA ADJUNTA

El tratamiento periodontal pretende restaurar una microbiota compatible con la salud periodontal. La terapia eficaz implica una reducción de los niveles patogénicos de microorganismos orales autóctonos y la eliminación de patógenos exógenos. Dado que tanto los factores de susceptibilidad microbiana como del huésped determinan el estado de salud periodontal, la composición y el número de organismos gingivales asociados con la salud periodontal pueden variar de individuo a individuo.

El tratamiento periodontal mecánico puede reducir la masa bacteriana supra y subgingival total, pero los principales patógenos pueden escapar al efecto del tratamiento debido a su capacidad para invadir tejidos periodontales o para residir en furcaciones u otras estructuras dentales fuera del alcance del instrumento periodontal. La prescripción de antimicrobianos y antiinflamatorios cuando se realiza algún tratamiento periodontal es frecuente y tiene como objetivo reforzar el tratamiento periodontal mecánico y apoyar el sistema de defensa del huésped para superar la infección eliminando patógenos gingivales que permanecen después de la terapia mecánica convencional. Los fármacos antimicrobianos son aquellas sustancias que matan o inhiben el crecimiento de microorganismos, tales como bacterias, hongos o parásitos; siendo así que se denomina agente antimicrobiano a: antibióticos, antifúngicos (antimicóticos), antiparasitarios y antivirales.

#### 3.1.1 ANTIBIÓTICOS

La periodontitis es una infección microbiana mixta; es por ello que el uso de antibióticos sea frecuente en el tratamiento de las enfermedades periodontales. Un antibiótico se le define como aquella sustancia química que puede ser producida por un ser vivo o derivado sintético, que mata o impide el crecimiento de ciertos microorganismos, generalmente bacterias. El éxito terapéutico de un antibiótico va a depender de la actividad de este contra los organismos infectantes, los antibióticos son capaces de erradicar los patógenos periodontales que colonizan la mucosa oral y otros sitios extra-dentales, por lo tanto, reducen el riesgo de recolonización subgingival de los patógenos y de la actividad futura de la enfermedad. Pueden administrarse de manera local o por vía sistémica, cada uno de los métodos de administración posee ventajas y desventajas específicas. La vía sistémica posee una ventaja muy importante sobre la vía local: la posibilidad de llegar a los microorganismos que residen en los tejidos epiteliales gingivales de toda el área bucal. Por otro lado, la vía local permite la administración de dosis terapéuticamente 100 veces mayores en los sitios gingivales que las alcanzadas mediante vía sistémica (Dumitrescu A. L., 2011). La mayoría de los antibióticos prescritos para el tratamiento de la enfermedad periodontal se muestran en la **Tabla 4.**, en algunas situaciones son prescritos como monoterapia y, en otras es necesario la asociación de algunos para obtener resultados prometedores. El uso incorrecto de antibióticos en la terapia periodontal conlleva riesgos potenciales para el periodonto, puede producir fácilmente la aparición de resistencias bacterianas localmente y ocurre particularmente en casos de:

- Repetición de dosis de los mismos antibióticos durante períodos relativamente breves.
- Prescribir un antibiótico inadecuado.
- Administración de dosis poco óptimas de antibióticos.
- Incumplimiento del paciente al régimen prescrito.

Además, la administración oral de antibióticos puede producir el desarrollo de resistencias en microorganismos de la flora bacteriana gastrointestinal o algún otro tipo de reacción adversa, cuestionándose así la idoneidad del uso de antibioterapia en las enfermedades periodontales.

Tabla 4. Antibióticos administrados por vía sistémica para tratar enfermedades periodontales: indicaciones, tipo de acción y dosis. Adaptado de Newman, M. (2010) y Wolf & Hasell (2006).

Familia	Antibiótico	Indicaciones	Tipo de acción	Dosis
<b>Penicilinas</b>	a)Amoxicilina b)Amoxicilina-Ácido clavulánico c)Amoxicilina-Metronidazol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Periodontitis agresiva localizada</li> <li>• Periodontitis agresiva generalizada</li> <li>• Periodontitis relacionada con enfermedades sistémicas</li> <li>• Periodontitis refractaria</li> </ul>	Bactericida	a)500 mg 3 veces al día b)500 / 125 mg 3 veces al día c)250 / 250 mg 3 veces al día
<b>Tetraciclinas</b>	a)Minociclina b)Doxiciclina c)Tetraciclina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Periodontitis refractaria</li> <li>• Periodontitis agresiva localizada</li> </ul>	Bacteriostático	a)200 mg 1 vez al día b)100 mg 1 vez al día c)250 mg 4 veces al día
<b>Quinolonas</b>	a)Ciprofloxacino b)Ofloxacino	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Periodontitis agresiva generalizada</li> <li>• Periodontitis relacionada con enfermedades sistémicas</li> </ul>	Bactericida	a)500 mg 2 veces al día b)200 mg 2 veces al día
<b>Macrólidos</b>	a)Azitromicina b)Espiramicina c)Espiramicina-Metronidazol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Periodontitis relacionada con enfermedades sistémicas</li> <li>• Periodontitis refractaria</li> </ul>	Bactericida	a)250 mg 2 veces al día b)750 000 UI 3 veces al día c)750 000 UI /125 mg 2 veces al día
<b>Derivados de Lincomicina</b>	a)Clindamicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Periodontitis refractaria</li> </ul>	Bacteriostático / Bactericida	a)300 mg 2 veces al día
<b>Nitroimidazoles</b>	a)Metronidazol b)Ornidazol c)Metronidazol-Ciprofloxacino	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Periodontitis agresiva localizada</li> <li>• Periodontitis agresiva generalizada</li> <li>• Periodontitis relacionada con enfermedades sistémicas</li> <li>• Periodontitis refractaria</li> <li>• Gingivitis ulcerativa necrosante</li> </ul>	Bactericida	a)250–500 mg, 3 veces al día b)500 mg 2 veces al día c)500 / 500 mg 2 veces al día

### 3.1.2 ANTISÉPTICOS

El principio de prevención de la enfermedad periodontal mediante métodos de control de la placa supragingival está bien establecido, los agentes antimicrobianos deben utilizarse para aumentar el control de la placa por métodos mecánicos. La placa subgingival se deriva de la placa supragingival y está íntimamente asociada con las lesiones progresivas de las enfermedades periodontales. Los agentes antimicrobianos empleados para el control de la placa supragingival son los antisépticos, los cuales son sustancias químicas que se aplican en superficies vivas para prevenir o detener el crecimiento y/o la acción de microorganismos, inhibiendo su reproducción o metabolismo (Fine, 1995), se encuentran contenidos en diversos productos de higiene oral como ingredientes activos y están disponibles para el público en general. La Federación Europea de Periodontología en el Workshop de 1996 estableció la terminología empleada para los agentes químicos para el control de la placa supragingival (Vargas Casillas, Yáñez Ocampo, & Monteagudo Arrieta, 2016):

1. Agentes antimicrobianos: aquellas sustancias químicas con efecto bactericida o bacteriostático *in vitro*.
2. Agentes reductores o inhibidores de placa: actúan reduciendo la cantidad de placa o afectando la calidad de esta.
3. Agentes antiplaca: tienen un efecto suficiente en la placa para limitar la gingivitis.
4. Agentes antigingivitis: son principalmente agentes antiinflamatorios, reducen la inflamación gingival sin influir directamente en la placa (Lindhe, Karring, & Lang, 2005) (Addy & Moran, 1997).

Estos agentes químicos también pueden clasificarse según el proceso en como interfieren cualitativa y cuantitativamente en la placa dentobacteriana patógena, encontrándose cuatro categorías:

1. Antiadhesivos: actúan sobre la superficie de la película para prevenir la fijación inicial de las bacterias formadoras de la placa primaria.
2. Antimicrobianos: actúan inhibiendo la formación de placa por dos mecanismos: bacteriostático; inhibiendo la proliferación bacteriana, principalmente de bacterias formadoras de placa primaria, y bactericida; destruyendo a todas las bacterias que se están adhiriendo o que ya se encuentran adheridas a la superficie dental.
3. Eliminadores de placa: intervienen directamente en la placa y en las matrices bacterianas de ésta, sin embargo, son sumamente tóxicos. Las enzimas como las proteasas, dextrenasas y mutanasas han sido estudiadas y se han obtenido resultados positivos únicamente en animales.
4. Antipatogénicos: es teóricamente posibles que se pueda inhibir la expresión de la patogenicidad bacteriana sin necesariamente destruirlos, aún no se cuenta con una sustancia tipo (Lindhe, Karring, & Lang, 2005) (Addy & Moran, 1997).

### 3.1.2.1 CARACTERÍSTICAS DE UN ANTISÉPTICO ORAL

Bascones, Mudarra, & Perea (2002) y Tripathi (2008) indicaron que los antisépticos deben reunir ciertas características para la elección de alguno de ellos y emplearse como adjuntos en la terapia periodontal:

1. Especificidad. El control de la placa no debe basarse únicamente en antibióticos, el uso de éstos debe reservarse para afecciones dentales graves.
2. Eficacia. Será determinada por la concentración mínima inhibitoria de las bacterias asociadas a patologías periodontales.
3. Sustantividad. Deberán mostrar acción persistente en la boca medida en horas, es decir, el tiempo de contacto entre la sustancia y el sustrato en un medio determinado.
4. Seguridad. Como en todo fármaco, la seguridad vendrá condicionada por su permeabilidad y su toxicidad.
5. Ser químicamente estable.
6. Ser económico.
7. Ser activo en presencia de sangre, pus, exudado y excreciones.
8. Poder propagarse a través de películas orgánicas e ingresar en pliegues y grietas.

Considerando estas propiedades, los antisépticos se pueden agrupar en tres categorías como lo muestra la **Tabla 5**.

Tabla 5. Clasificación de agentes químicos controladores de placa basada en sus propiedades individuales (Adaptado de Eley (2012) y Dumitrescu (2011)).

Grupo	Características	Ventajas	Desventajas	Ejemplos
<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Alta sustantividad</li> <li>▪Amplio espectro antimicrobiano</li> <li>▪Agentes antiplaca</li> </ul>	Pueden emplearse para sustituir los métodos de limpieza mecánica convencional (cepillado) cuando ésta no sea posible.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Su empleo debe de ser por períodos cortos.</li> <li>▪Tinción dental</li> <li>▪Erosión de la mucosa bucal</li> <li>▪Perturbación del gusto</li> <li>▪Aumento en la formación de cálculos</li> </ul>	Clorhexidina Compuestos clorados Salifluor Aminoalcoholes
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Baja sustantividad</li> <li>▪Amplio espectro antibacteriano</li> <li>▪Agentes inhibidores de placa</li> <li>▪Auxiliar de la limpieza mecánica convencional</li> </ul>	Actúan como agentes inhibidores de placa y antigingivitis. No son lesivos para los tejidos bucales.	Carece de efectos antiplaca.	Compuestos de amonio cuaternario Aceites esenciales Triclosán
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Moderada a baja sustantividad</li> <li>▪Agentes antiplaca (bajo efecto)</li> </ul>	Brinda una sensación de frescura bucal (efecto cosmético).	Poseen efectos auxiliares limitados o nulos cuando se combinan con la limpieza mecánica convencional.	Agentes oxigenantes Productos naturales (sanguinarina) Hexetidina Povidona

### 3.1.2.2 GRUPOS DE ANTISÉPTICOS USADOS PARA EL CONTROL DE LA PLACA Y/O ENFERMEDADES GINGIVALES

Los agentes químicos que se han estudiado para el control de la placa supragingival son numerosos, los cuales se pueden clasificar según la forma de eliminación de bacterias patógena, o bien, por su estructura química; para fines de practicidad en la **Tabla 6.**, se presentará la clasificación por ésta última.

Tabla 6. Principales agentes químicos empleados en la terapia periodontal (Adaptado de Dumitrescu (2011), Eley (2012) y Wolf (2006))

Agentes químicos empleados en la terapia periodontal			
<b>Compuestos bisguanídicos</b>	Clorhexidina, Alexidina y Octedicina	<b>Agentes oxigenantes</b>	Peróxido de hidrógeno, Peroxiborato de sodio, Peroxicarbonato de sodio y Perborato de oxígeno
<b>Compuestos de amonio cuaternario</b>	Cloruro de cetilpiridinio (CCP) y Cloruro de benzalconio	<b>Detergentes</b>	Laurilsulfato de sodio
<b>Compuestos fenólicos</b>	4-hexilresorcinol, 2-fenilfenol y Triclosán	<b>Aminoalcoholes</b>	Octapinol y Delmopinol
<b>Aceites esenciales</b>	Timol, Eucaliptol y Mentol	<b>Yodóforos</b>	Povidona
<b>Productos naturales</b>	Sanguinarina, Propóleo y Ajo	<b>Compuestos clorados</b>	Hipoclorito de sodio
<b>Fluoruros</b>	Fluoruro de sodio, Monofluorofosfato de sodio, Fluoruro estañoso y Aminofluoruro	<b>Enzimas</b>	Proteasas, Lipasas, Nucleasas, Dextranasas, Mutanasas, Glucosa oxidasa y Amiloglucosidasa
<b>Sales metálicas</b>	Sales de cobre, estaño y zinc	<b>Otros</b>	Hexetidina y Salifluor

### 3.1.3 VEHÍCULOS Y/O AUXILIARES EMPLEADOS EN LA TERAPIA PERIODONTAL

Durante la última década, el control químico de la placa dentobacteriana patógena ha recibido considerable atención, numerosos agentes y métodos han sido investigados por su capacidad para reducir la placa supragingival o subgingival y, por tanto, para prevenir o controlar la gingivitis o periodontitis. Se ha hecho hincapié en los principios de entrega de agentes de control de placa y en el modo de acción éstos, así como en la comparación de la administración oral de agentes específicos de diferentes vehículos o la efectividad de éstos diferentes vehículos en beneficio de la reducción de gingivitis o periodontitis.

#### 3.1.3.1 REQUISITOS DEL VEHÍCULO

En cuanto a cualquier sistema de administración de fármacos, los vehículos para entregar agentes para beneficios periodontales deben estar diseñados para cumplir con una serie de principios básicos (Cummins D. , 1997):

1. El vehículo debe proporcionar un ambiente físico, química y microbiológicamente estable para el agente durante toda la vida de almacenamiento proyectada del producto.
2. La formulación del vehículo debe diseñarse cuidadosamente para asegurar la entrega óptima y la biodisponibilidad del agente durante su liberación del vehículo al sitio de acción durante su uso.
3. El vehículo debe fomentar la conformidad del paciente. Cuando el propio vehículo proporciona funcionalidad, la adición de determinados agentes no debe comprometer estos beneficios funcionales básicos mediante incompatibilidad vehículo - agente.
4. El producto debe cumplir con las directrices marcadas por la American Dental Association Council of Dental Therapeutics para la aceptación de productos para el control de la placa y la gingivitis.
5. El producto debe ofrecer una relación costo-beneficio favorable.

#### 3.1.3.2 VEHÍCULOS CONVENCIONALES EMPLEADOS PARA ADMINISTRAR Y/O TRANSPORTAR ANTIMICROBIANOS

Las principales rutas de entrega para la administración de agentes para el control de la formación de placa supra y subgingival y/o para el control de la inflamación y daño de tejidos se enlistan y describen en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Vehículos convencionales para la entrega de agentes supra- y subgingivales empleados en la terapia periodontal. Adaptado de Cummins (1997), Lindhe (2005), Dumitrescu (2011) y Harris & Garcia-Godoy (2005).

	Vehículo	Ventajas	Desventajas
Aplicación SUPRAGINGIVAL	Pasta dental	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Complemento del cepillado dental.</li> <li>•Minimiza la acumulación de placa.</li> <li>•Fortalece los dientes contra la caries.</li> <li>•La presencia de abrasivos:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○Elimina manchas del esmalte.</li> <li>○Pule superficies dentales.</li> <li>○Restaura el brillo natural de los dientes.</li> </ul> </li> <li>•Brinda sensación de frescura después de su uso.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•No posee alcance en zonas de difícil acceso, penetrando solamente 0.9 mm en bolsas periodontales.</li> <li>•En pacientes con capacidades limitadas o bajo situaciones difíciles (poscirugía, fijaciones intarmaxilares) no se puede efectuar el cepillado, limitándose la higiene dental.</li> <li>•La presencia de abrasivos y agentes espumantes aniónicos en la formulación interfiere con ciertos agentes antiplaca catiónicos.</li> <li>•En sitios de hipersensibilidad dentaria puede provocar desgaste del esmalte e irritación de los tejidos gingivales.</li> </ul>
	Enjuague bucal	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Alta compatibilidad con diferentes agentes (excepto compuestos estañosos).</li> <li>•Fácil uso.</li> <li>•Auxiliar en:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪cepillado</li> <li>▪prevención de caries</li> </ul> </li> <li>•Función terapéutica (antigigivitis) y cosmética (halitosis y xerostomía).</li> <li>•Alcanzan la mayoría de las áreas de la boca.</li> <li>•Concentración del agente antimicrobiano es adecuada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Irritación de la mucosa bucal por etanol.</li> <li>•Toxicidad sistémica y fluorosis dental en enjuagues con flúor.</li> <li>•Alteraciones en restauraciones de resina.</li> <li>•Su uso está asociado a determinados problemas:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪Desarrollo de leucoplasia precancerosa por uso de sanguinaria</li> <li>▪Erosión de esmalte por aceites esenciales y enjugues y hexetidina</li> </ul> </li> <li>•Baja sustentividad.</li> </ul>
	Gel*	<ul style="list-style-type: none"> <li>•No contiene agentes abrasivos ni detergentes que dañen el esmalte.</li> <li>•La incompatibilidad entre agentes activos y excipientes es reducida.</li> <li>•La concentración del antimicrobiano es mucho mayor que en los enjuagues bucales.</li> <li>•Su viscosidad permite presentar mayor tiempo de retención en el sitio de acción (bolsas periodontales).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Dosis a múltiples intervalos.</li> <li>•Se ha encontrado que como adyuvante en control mecánico de placa (raspado y alisado radicular) no es eficiente, debido al limitado acceso al sitio.</li> </ul>
	Gomas de mascar	<ul style="list-style-type: none"> <li>•La liberación del agente es lenta, se ha demostrado que en gomas con clorhexidina se libera el 35% en 5 minutos y el 35% en 15 minutos.</li> <li>•Tiempo de contacto con los tejidos gingivales es significativo.</li> <li>•Aumentan la producción salival, dando como resultado la remoción de dendritos presentes en superficies dentales.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Posee escasos beneficios en el control de placa, por lo que se considera más un producto de eficacia cosmética.</li> </ul>
	Barnices	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Fácil aplicación y directamente en el sitio.</li> <li>•Permite una liberación lenta de la gente sobre la superficie (dental) a la que se aplica y también a la saliva.</li> </ul> <p>Previene la caries radicular.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•El control de placa es mínimo.</li> </ul>
Aplicación SUBGINGIVAL*	Soluciones de irrigación	<ul style="list-style-type: none"> <li>•El uso estos dispositivos mejora la eficacia clínica de ciertos enjuagues bucales, reduciendo sus efectos secundarios negativos.</li> <li>•Concentran la entrega de la solución de agente activo en el sitio (regado a presión), aumentando la sustentividad del enjuague bucal.</li> <li>•Acceso a sitios de difíciles (espacios interdentales y furcaciones).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Únicamente eliminan dendritos, con poco efecto sobre los depósitos de placa.</li> <li>•Irritación de la mucosa bucal por etanol.</li> <li>•Toxicidad sistémica y fluorosis dental en enjuagues con flúor.</li> </ul>

3.1.3.3 VEHÍCULOS DE APLICACIÓN SUBGINGIVAL: *sistemas de liberación de fármacos diseñados para el tratamiento de enfermedades periodontales*

En manifestaciones graves de la enfermedad periodontal se ha promovido la administración de antibióticos para su tratamiento, sin embargo, la eficacia de éstos es cuestionada debido a la incapacidad de mantener una concentración adecuada del agente antimicrobiano en el sitio de interés. Para contrarrestar este problema, se ha propuesto el uso de sistemas locales de suministro de fármacos que proporcionan una liberación sostenida y/o controlada de agentes antimicrobianos dentro de la bolsa periodontal (intrapocket delivery systems) y/o a la proximidad inmediata del sitio de afección. Un sistema de administración de fármacos local puede lograr y mantener una mayor concentración de fármaco en el área enferma que lo posible con su contraparte sistémica, evitando los efectos secundarios de la terapia antimicrobiana convencional. Estos sistemas se dividen en dos clases de acuerdo a la duración de liberación del fármaco, los *sistemas de liberación sostenida* están diseñados para suministrar la entrega de fármacos por menos de 24 horas, por otro lado, los *sistemas de liberación controlada* deberán tener una duración de suministro mayor de 24 horas (Langer & Peppas, 1981) (Hau, Rohanizadeh, Ghadiri, & Chrzanowski, 2014). En la **Tabla 8.**, se presentan las características de administración sistémica y local de los agentes antimicrobianos, así como de las ventajas y desventajas que cada una posee.

Tabla 8. Comparación entre terapia sistémica y local (sistema de liberación de fármaco) para el tratamiento de la periodontitis.

	Administración sistémica	Administración local (sistema intrapocket)
<b>Distribución del fármaco</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Amplio espectro.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Limitado espectro a la zona específica.</li> </ul>
<b>Concentración local del fármaco</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Baja concentración, variabilidad en compartimentos corporales.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Alta concentración, baja concentración en otros compartimentos.</li> </ul>
<b>Respuesta farmacocinética</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Al estar presente en otros compartimentos del cuerpo, puede ejercer su efecto terapéutico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Presenta un mejor efecto terapéutico contra biofilms bacterianos.</li> </ul>
<b>Ventajas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Económicamente favorable con su contraparte.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Se pueden emplear agentes antimicrobianos no aptos por administración sistémica.</li> <li>•Mejor cumplimiento por parte del paciente.</li> <li>•Efectos adversos son mínimos.</li> <li>•Reduce el riesgo de desarrollar resistencia microbiana en sitios no orales del cuerpo.</li> <li>•Liberación controlada del fármaco a dosis menores a la dosis total.</li> </ul>
<b>Desventajas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Presencia de efectos secundarios sistémicos.</li> <li>•La elección del agente antimicrobiano es determinada por el patógeno.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Posible reinfección en sitios no tratados.</li> <li>•La infección debe de estar limitada para ser tratada.</li> <li>•En la mayoría de ellos se requiere de la participación del profesional en odontología para su colocación.</li> </ul>

Goodson y colaboradores (1989) fueron los primeros en proponer el concepto de *entrega controlada* en el tratamiento de las enfermedades periodontales. El primer sistema intrapocket de liberación controlada fue un dispositivo de tipo reservorio (tubos de diálisis de acetato de celulosa) cargado con tetraciclina, se colocó una longitud apropiada por debajo del margen gingival. Así mismo, Goodson (1989) señaló para que un sistema de liberación sea eficaz *in vivo* éste debe liberar el agente farmacológico y llegar a su sitio de acción, manteniéndose allí a una concentración y tiempo suficiente para que se produzca el efecto farmacológico deseado. La selección de un sistema de liberación adecuado para el control de las enfermedades periodontales debe considerar determinadas características de los agentes farmacológicos, así como el tipo de sistema de liberación deseado. Estas características incluyen: toxicidad, potencia, eficacia intrínseca, permeabilidad, etc (Piñón , 2000).

Se han desarrollado numerosos sistemas locales de liberación de fármacos con el objetivo de alcanzar concentraciones bacteriostáticas o bactericidas, los sistemas más nuevos que se han aprovechado de materiales biodegradables y no biodegradables, así como de técnicas de preparación novedosas que han permitido el desarrollo de sistemas de liberación controlada. Estos sistemas implican el uso de fibras de polímeros, tiras, películas y geles que contienen, en la mayoría de los casos, agentes microbianos dispersos en ellos. Los enfoques más novedosos incluyen micropartículas, nanopartículas y sus derivados, liposomas, ciclodextrinas, dendrímeros, hidrogeles, arcillas y cementos combinados con agentes antimicrobianos; todos estos sistemas pueden clasificarse como biodegradables o no biodegradables.

En la **Tabla 9.**, se enlistan los dispositivos intrapocket que son comercializados en Estados Unidos y en otros países empleados para tratar los padecimientos periodontales.

Tabla 9. Dispositivos intrapocket de liberación local disponibles comercialmente utilizados en la terapia periodontal.

Producto	Fabricante	Agente antimicrobiano	Forma farmacéutica	Tipo de liberación	Autorización por FDA
Actisite®	Alza Corp. Palo Alto, CA, USA	25% clorhidrato de tetraciclina	Fibras no biodegradables	Controlada	Si
Elyzol®	Dumex, Copenhagen, Denmark	25% benzoato de metronidazol	Gel biodegradable	Sostenida	No
PerioChip®	Perio Products, Jerusalem, Israel	2.5 mg digluconato de clorhexidina	Film biodegradable	Controlada	Si
Atridox®	Atrix Laboratories, Fort Collins, CO	8.5% hclato de doxiciclina	Gel biodegradable	Controlada	Si
Arestin®	Ora pharma, North Carolina, USA	1 mg microcápsulas de clorhidrato de minociclina	Microcápsulas biodegradables	Sostenida	Si
Dentomycin® Perio Cline®	Lederle Div. Wayne, NJ, USA Sunstar Corp., Tokyo Japan	2% de clorhidrato de minociclina	Gel biodegradable	Controlada	No

## 4. TRICLOSÁN

El triclosán (2,4,4'-triclora-2-hidroxi-difenil-éter) es un agente antimicrobiano bis-fenólico y no catiónico que de manera *in vitro* presenta una eficacia documentada contra una amplia gama de bacterias formadoras de placa: *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*, *C. rectas* (Rosling, y otros, 1997). El triclosán, que es un compuesto liposoluble, puede penetrar en la piel y en mucosas, además de sus propiedades antimicrobianas, posee propiedades antiinflamatorias.

Los estudios toxicológicos y farmacocinéticos han demostrado que triclosán no muestra un potencial tóxico oral agudo ni actúa como carcinógeno, mutágeno o teratógeno; debido a este perfil de seguridad favorable, ha sido incorporado en una variedad de productos de cuidado personal, a su vez exhibe un grado moderado de sustantividad a la piel, y, en muchos productos, imparte un efecto antimicrobiano remanente. La Administración de Drogas y Alimentos (FDA) lo ha aprobado como un activo en productos para el cuidado oral, ya que se reconoce como un medicamento de venta libre o con receta basado en la formulación y aplicación que éste tenga (Scientific Committee on Consumer Safety, 2010).

### 4.1 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

El triclosán, actualmente denominado Irgasan® DP300 para aplicaciones tópicas e Irgacare® MP para aplicaciones orales, fue sintetizado primero por Ciba-Geigy Co., en Basilea, Suiza. Es un polvo cristalino blanco e inodoro, con un peso molecular de 289,54 g/mol y un intervalo de fusión de  $57^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$ . Las concentraciones entre 0,2% y 2% tienen actividad antimicrobiana. El triclosán es prácticamente insoluble en agua (0.0012 g/100ml a 20°C), moderadamente soluble en soluciones alcalinas y fácilmente soluble en la mayoría de los solventes orgánicos no polares y en determinados tensoactivos (Scientific Committee on Consumer Safety, 2010). Su estructura química es representada en la **Imagen 11**. El triclosán posee alta estabilidad en condiciones normales de almacenamiento hasta por 9 años y la estabilidad térmica del polvo es relativamente buena hasta 200°C, si no se calienta durante más de 2 horas (United States Environmental Protection Agency, 2008).

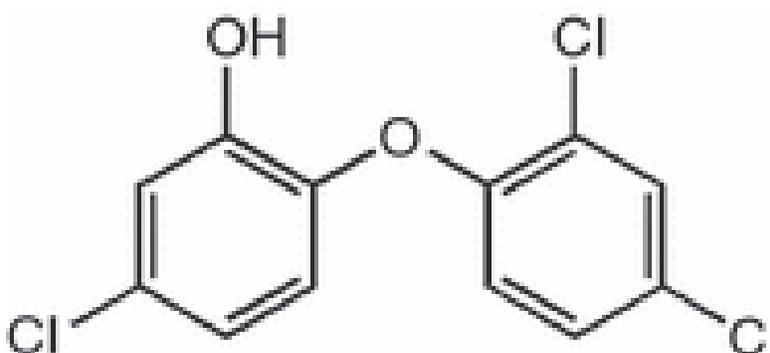


Imagen 11. Representación esquemática de la estructura química del triclosán (CASS 3380-34-5) con el nombre químico 2,4,4'-triclora-2-hidroxi-difenil éter o 5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi) fenol. Tomado de Saleh, Haddadin, Baillie, & Collier, (2011).

## 4.2 PROPIEDADES ANTIINFLAMATORIAS

Modeer (1996) y otros (1995) (2003) realizaron estudios de laboratorio para evaluar la acción antiinflamatoria del triclosán. Estos estudios demostraron que el triclosán inhibía la producción de dos citoquinas principales: la interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), sabiéndose que el principal efecto de estas citoquinas es estimular la respuesta inflamatoria que a menudo resulta en la destrucción de tejidos blandos y duros. Además, la IL-1 $\beta$  y el TNF- $\alpha$  pueden inducir la producción de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), la cual conllevará a la estimulación de la degradación del colágeno y la resorción ósea.

Estos estudios encontraron que el triclosán inhibió la producción de PGE<sub>2</sub> inducida por IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  durante un máximo de 24 horas, muy probablemente debido a la inhibición de la biosíntesis de PGE<sub>2</sub>. Así mismo, el triclosán puede inhibir la producción de la enzima metaloproteinasa-13 (Mmp-13) de matriz en fibroblastos y osteoblastos que son estimulados con citoquinas inflamatorias (Monsul, Tao, Jefcoat, & Vasilov, 2013). La inhibición de las metaloproteinasas de matriz es significativa ya que niveles elevados están asociados con la resorción ósea alveolar, la destrucción del ligamento periodontal y la pérdida de inserción gingival.

## 4.3 PROPIEDADES MICROBIOLÓGICAS

El triclosán es un agente antimicrobiano de amplio espectro contra bacterias Grampositivas y Gramnegativas, hongos (*Plasmodium falciparum*), y parásitos (*Toxoplasma gondii*); sin embargo, su actividad dependerá de la concentración y la formulación. Debido a su carácter hidrófobo y lipófilo puede atravesar fácilmente la membrana citoplasmática, siendo éste el sitio primario de acción del triclosán. A concentraciones bacteriostáticas (0.1 a 10  $\mu\text{g/mL}$  (WHO, 2009)), el triclosán impide la absorción de aminoácidos esenciales; a concentraciones bactericidas (25-500  $\mu\text{g/mL}$  (WHO, 2009)), éste causa desorganización de la membrana citoplasmática bacteriana y filtración del contenido celular. La concentración mínima del triclosán para patógenos orales es 0.3 mg/mL (Ciancio, 2002).

### 4.3.1 ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

La eficacia del triclosán puede verse afectada en gran medida por la formulación del producto, el triclosán imparte una actividad antimicrobiana rápida, persistente y de amplio espectro a las formulaciones. El triclosán exhibe una sensibilidad mínima al pH e interferencia a emolientes y humectantes como resultado de la naturaleza no iónica del triclosán, a diferencia de las formulaciones catiónicas de clorhexidina, que son fácilmente inactivadas por lociones aniónicas. La mayoría de los agentes tensioactivos, disolventes orgánicos, ácidos o álcalis no influyen en gran medida en la actividad bacteriostática del triclosán, sin embargo, algunos tensioactivos etoxilados, tales como polisorbato 80, forman un complejo con triclosán (atrapamiento de micelas "blocked") y pueden retardar su actividad antimicrobiana *in vitro*. Investigadores indican que la sustantividad del triclosán es de 8 horas (Gilbert & Williams, 1987); varios estudios indican que combinado con otros agentes antisépticos y/o copolímeros aumenta su ésta se ve beneficiada, la **Tabla 10.**, reporta la retención total en la placa bacteriana, la vida media del triclosán en saliva y el nivel de placa de varias sustancias presentes en productos de higiene oral.

Tabla 10. Sustantividad oral de agentes antibacterianos presentes en productos de higiene oral (pasta dental).

Agente (principio activo en la formulación)	Retención total [%], cantidad aplicada	$t_{1/2}$ , en saliva / min	Nivel de placa ( $\mu\text{g/g}$ ) de placa, 60 min después del cepillado
Clorhexidina	32	120	No determinado
Triclosán (triclosán/ citrato de zinc)	37	28, 42	100
Triclosán (triclosán/pirofosfato de sodio)	43	22, 69	89
Triclosán más copolímero	46	24, 54	78
Fluoruro estañoso	5	24	70-60

Bradshaw y colaboradores (1993) realizaron un estudio sobre efectos antimicrobianos del triclosán y citrato de zinc, en una comunidad de bacterias orales cultivadas *in vitro*, se observó que el triclosán inhibió cinco de las principales especies Gram-negativas formadoras de la placa dental. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 11**.

Tabla 11. Efecto del triclosán (concentración inicial [10  $\mu\text{g/mL}$ ] en un cultivo mixto de bacterias orales. Tomado de Bradshaw, Marsh, Watson & Cummins, (1993).

Tipo de especie	MIC [ $\mu\text{g/mL}$ ]	Porcentaje de inhibición [%]
<i>Streptococcus gordonii</i>	10	4.5
<i>Streptococcus mutans</i>	10	95.5
<i>Prevotella intermedia</i>	10	92.8
<i>Actinomyces naeslundii</i>	20	83.0
<i>Veillonella dispar</i>	20	0
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	50	45.0
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	50	46.9

#### 4.3.2 MECANISMO DE ACCIÓN

El triclosán es un agente antimicrobiano bastante atractivo debido a su mecanismo de acción específico de inhibir una enzima esencial durante el ciclo de elongación de ácidos grasos bacterianos. Una vez dentro de la célula, el triclosán actúa sobre un objetivo bacteriano definido en la ruta de la biosíntesis de ácidos grasos bacterianos, la enoil-ACP reductasa, dependiente de la NADH. La enoil-ACP reductasa cataliza el paso regulatorio en el ciclo de la biosíntesis de ácidos grasos., es decir, reduce un doble enlace carbono-carbono de la enzima enoil que está unida covalentemente a una proteína portadora de acilo. El anillo fenol de triclosán forma una interacción cara a cara con el anillo de nicotinamida, permitiendo extensas interacciones de apilamiento  $\pi-\pi$ . Adicionalmente enlaces de van der Waals son hechos por ambos anillos fenólicos, con residuos que recubren el sitio activo, la unión al sustrato de la enzima y el cofactor de nucleótidos. Los enlaces de hidrógeno están formados por el grupo hidroxilo fenólico de triclosán con el grupo 2'-OH de la nicotinamida ribosa del nucleótido y con el oxígeno fenólico de la tirosina 156, que se cree funciona como donador de protones durante el ciclo catalítico de la enoil-ACP reductasa (Levy, y otros, 1999) (McMurry, Oethinger, & Levy, 1998), una vez bloqueada, conduce a una formación y desestabilización incompleta de la membrana bacteriana que conlleva a la muerte celular (**Imagen 12.**).

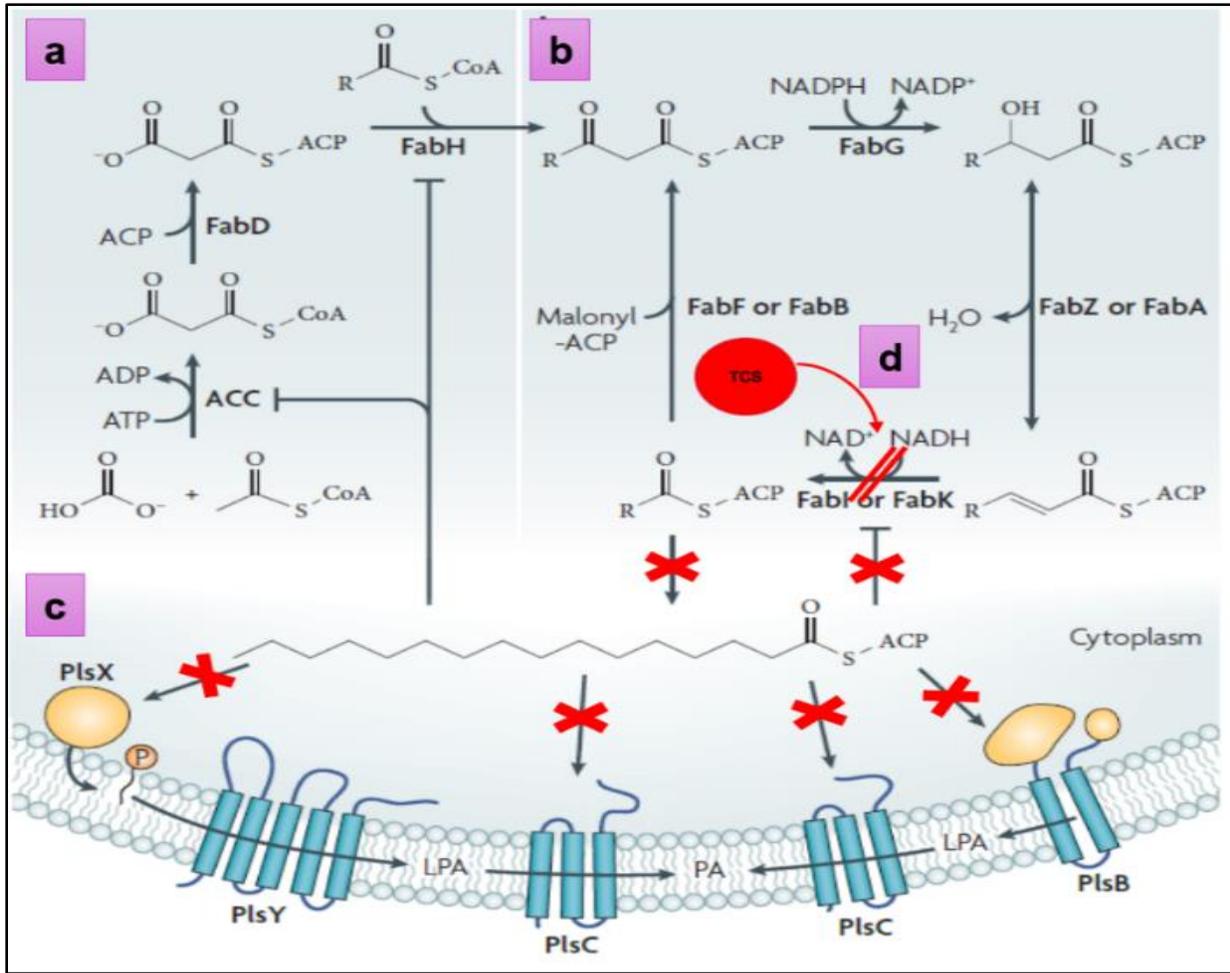


Imagen 12. Biosíntesis de ácidos grasos en bacterias. a.Fase de iniciación. La acetil-CoA carboxilasa (ACC) está compuesta de cuatro subunidades y proporciona unidades de alargamiento de malonil-CoA al ciclo de alargamiento. Los grupos malonilo se transfieren a la proteína portadora de acilo (ACP) por malonil-CoA-ACP transacilasa (FabD). La P-cetoacil-ACP sintasa III (FabH) es la enzima de condensación iniciadora que se prepara mediante un acil-CoA para condensar con malonil-ACP para iniciar un nuevo ácido graso. b.Elongación de la cadena. El alargamiento de cadenas de ácidos grasos es un proceso iterativo que involucra bloques de construcción de 2 carbonos. El producto intermedio P-cetoacil-ACP es reducido por la P-cetoreductasa FabG y el P-hidroxiacil-ACP se deshidrata a enoíl-ACP por FabA o FabZ. El ciclo es arrastrado hasta su terminación por la enoíl-ACP reductasa (FabI o FabK). Nuevas rondas de elongación son iniciadas por las enzimas de condensación de elongación. FabF es una isoforma universalmente expresada, pero algunas bacterias también expresan FabB, una enzima de condensación que tiene una función específica en la formación de ácidos grasos insaturados. c. Transferencia ácidos grasos a la membrana. Los productos finales de acil-ACP de cadena larga se reconocen como sustratos por las aciltransferasas. La proteína de membrana periférica PlsX cataliza la formación de un acilfosfato (Acil-P) a partir de acil-ACP y PlsY utiliza este intermedio único para acilar glicerol-3-fosfato a 1-acil-glicerol-3-fosfato (ácido lisofosfatídico LPA). PlsB acila glicerol-3-fosfato usando acil-ACP o acil-CoA como donador de acilos. PlsC transfiere un ácido graso a la posición 2 de LPA para formar ácido fosfatídico (PA), el intermedio clave en la síntesis de todos los glicerolípidos de membrana. d. Inhibición de la enoíl-ACP reductasa por parte del triclosán, lo que conlleva a una interrupción de transferencia de ácidos grasos a la membrana, evitando la formación de glicerolípidos. Modificado de Zhang & Rock, (2008).

## 5. MUCOSA ORAL

La cavidad oral comprende los labios, la mejilla, la lengua, el paladar duro, el paladar blando y el suelo de la boca, ésta se encuentra revestida por la mucosa oral e incluye la mucosa bucal, sublingual, gingival, palatina y labial. Se pueden encontrar tres tipos de mucosa oral: la mucosa del revestimiento se encuentra en el vestíbulo bucal externo (mucosa bucal) y en la región sublingual (suelo de la boca). La mucosa especializada se encuentra en la superficie dorsal de la lengua, mientras que la mucosa masticatoria se encuentra en el paladar duro (la superficie superior de la boca) y la encía. En la **Imagen 13.**, se puede apreciar la representación esquemática de los diferentes revestimientos de la mucosa en la boca. La permeabilidad de la mucosa bucal es 4-4000 veces mayor que la epidermis de la piel y menor que la de la mucosa intestinal (Johnston, 2015). El orden de permeabilidad es el siguiente: sublingual > bucal > palatal, este orden se basa en el grosor y grado de queratinización de los tejidos (Patel, Liu, & Brown, 2011).

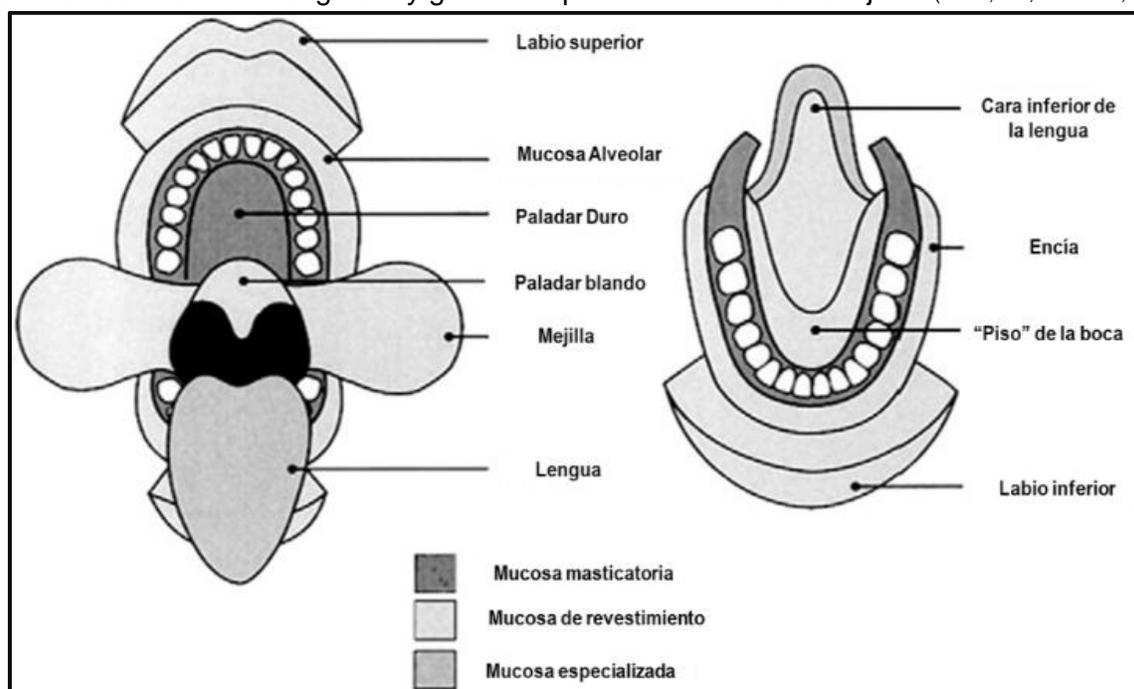


Imagen 13. Representación esquemática de los diferentes tipos de mucosa en la boca. Tomado de Patel, Liu, & Brown, (2011).

### 5.1 MUCOSA ORAL: UNA BARRERA A LA PERMEABILIDAD

Existen cuatro regiones potenciales para el suministro de fármacos en la cavidad oral (**Tabla 12.**): bucal, sublingual, palatal y gingival. Entre estas diversas vías orales, la mucosa bucal y gingival se refieren específicamente a la administración de fármacos para obtener tanto acciones farmacológicas locales como sistémicas. Debido a su alta vascularización cualquier fármaco tiene acceso directo a circulación sistémica, desde macromoléculas hidrófilas tales como péptidos y fármacos proteínicos hasta otros agentes terapéuticos más pequeños enfocados al tratamiento de patologías locales (enfermedades periodontales y/o infecciones bacterianas). La tasa de flujo sanguíneo a través de la mucosa oral es sustancial y generalmente no se considera que sea el factor limitante de la velocidad en la absorción de fármacos por esta vía (Patel, Liu, & Brown, 2011).

Tabla 12. Características de la mucosa oral. Adaptado de Patel, Liu, & Brown, (2011); Newman, Takei, Carranza, & Klokkevold, (2010) y Hujuel, White, García, & Listgarten, (2001).

Mucosa	Estructura	Espesor [µm]	Tiempo de renovación celular [días]	Área superficial [cm <sup>2</sup> ±SD]	Permeabilidad	Tiempo de residencia	Flujo sanguíneo
Bucal	No queratinizado	500 - 600	5 - 7	50.2	Intermedia	Intermedio	20.3
Sublingual	No queratinizado	100 - 200	20	26.5	Muy buena	Pobre	12.2
Gingival	Queratinizado	200	10 - 12 <sup>b</sup> 4 - 6 <sup>c</sup>	75 <sup>d</sup>	Pobre	Intermedio	19.5
Palatal	Queratinizado	250	24	20.1	Pobre	Muy bueno	7.0

a. Monos Rhesus [mL/min/100g tejido] b. encía c. epitelio de unión d. excluyendo terceros molares

La cavidad oral brinda condiciones fisiológicas consistentes y favorables para la administración de fármacos, las cuales se mantienen por la continua secreción de saliva y moco, en comparación con las del tracto gastrointestinal, la saliva es un fluido relativamente móvil con actividad enzimática limitada (Paderni, Compilato, & Giannola, 2012). Dado que no hay "efecto de primer paso", el fármaco ingresa en la vena yugular interna y, posteriormente, en la circulación sistémica, aunado a lo anterior se puede lograr una reducción sustancial en la dosis, reduciendo de este modo los efectos secundarios relacionados con la misma. La administración bucal a través de mucosas localizadas también permite la inclusión de potenciadores de permeación y/o inhibidores de proteasas y/o modificadores de pH en la formulación para modular el entorno de la mucosa o cerca del sitio de aplicación para mejorar la biodisponibilidad del fármaco (Johnston, 2015). En la **Imagen 14.**, muestra diferentes rutas por las cuales los fármacos pueden atravesar la mucosa oral. Estudios que han evaluado la absorción bucal indican que el mecanismo predominante es la difusión pasiva a través de las membranas, utilizando ambas rutas simultáneamente, pero generalmente se prefiere la ruta que ofrece la menor resistencia a la penetración, dependiendo de las propiedades fisicoquímicas de los fármacos (por ejemplo, tamaño, lipofilia, potencial de enlace de hidrógeno, carga y conformación) (Hearnden, y otros, 2012).

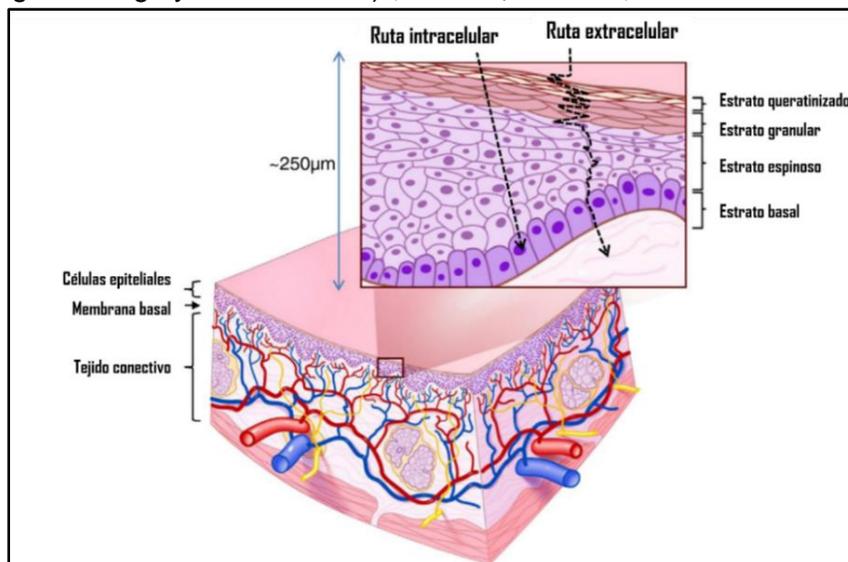


Imagen 14. Representación esquemática de las diferentes vías por las cuales los fármacos atraviesan la mucosa oral. Modificado de Hearnden, y otros, (2012).

## 5.2. SISTEMAS MUCOADHESIVOS

Para mejorar la administración transmucosal de fármacos, se han desarrollado varias formas de dosificación: enjuagues bucales, tabletas (liofilizadas y bioadhesivas), cremas dentales, gomas de mascar, aerosoles, sprays, parches, geles, hidrogeles, films adhesivos, fibras huecas, microsferas, nanopartículas y liposomas (**Imagen 15.**). Los avances en el suministro de fármacos en la mucosa oral se han centrado en el desarrollo de sistemas de administración de fármacos que no solo logran los objetivos terapéuticos de la administración, sino que también superan las condiciones ambientales desfavorables que se encuentran en la cavidad oral. Las formulaciones modernas han utilizado enfoques creativos que incorporan una combinación de estas estrategias para crear un equilibrio entre la comodidad del paciente y los beneficios clínicos. Los sistemas mucoadhesivos son una opción viable para desarrollar una “plataforma” no invasiva para la liberación controlada de algún principio activo.

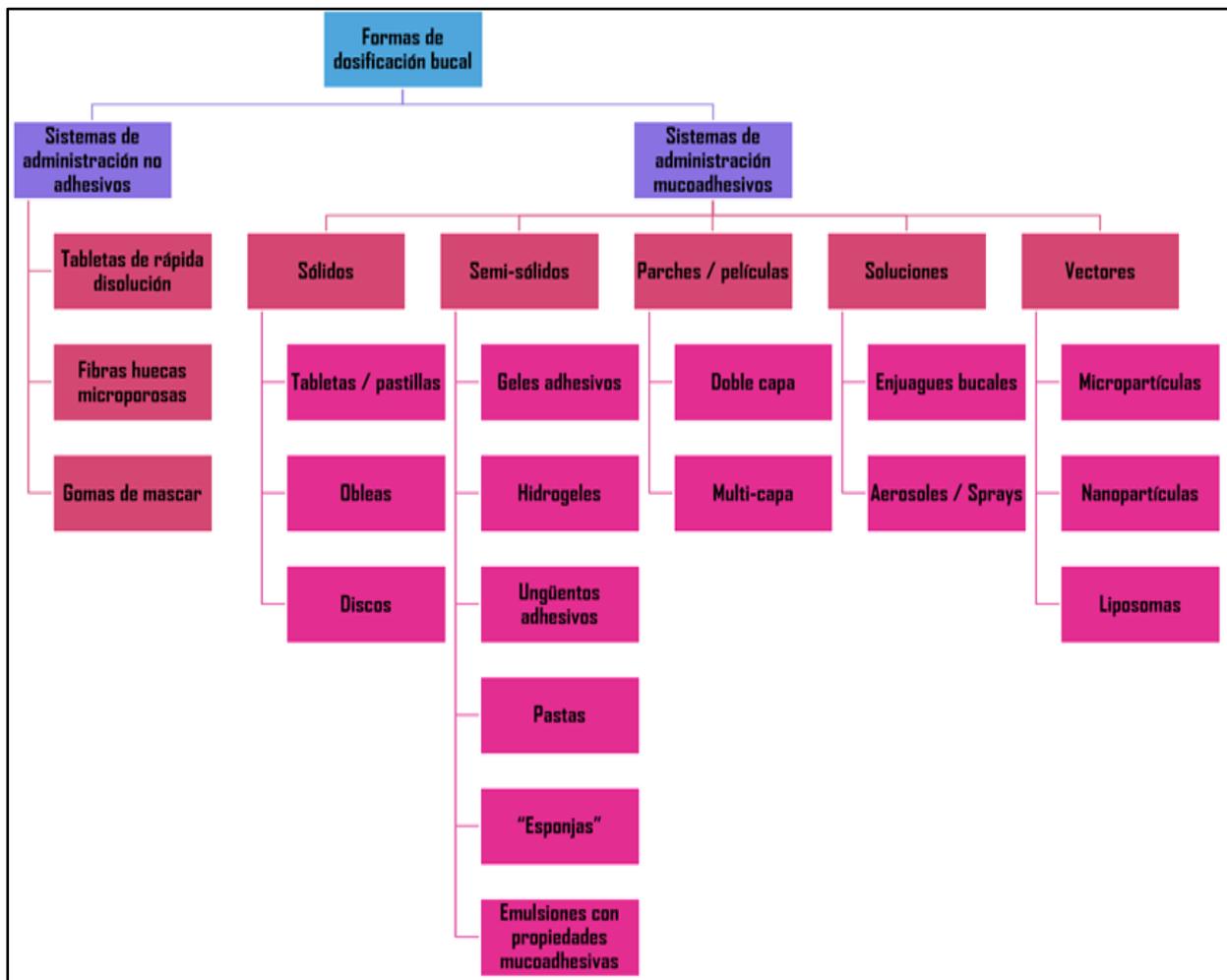


Imagen 15. Formas dosificación bucal empleados en la administración transmucosal de fármacos. Modificado de Barua, y otros, (2016).

## 5.2.1. VENTAJAS Y LIMITACIONES DE LOS SISTEMAS MUCOADHESIVOS

La presencia de diversos tipos de mucosas en la cavidad oral permite la aplicación de un sistema de administración de fármacos mucoadhesivo en diferentes sitios, a su vez estos sistemas pueden diseñarse para permitir la liberación unidireccional del fármaco de tal forma que pueda protegerse del entorno local, logrando una reducción sustancial de la dosis, ventajas como éstas se describen en la **Tabla 13**.

*Tabla 13. Ventajas y limitaciones de los sistemas mucoadhesivos para la entrega de fármacos en la cavidad oral. Adaptado de Hearnden, y otros, (2012); Rathbone, Pather, & Sevda, (2015).*

Ventajas	Limitaciones
La saliva baña continuamente la superficie de la mucosa oral y mantiene un ambiente húmedo y estable.	La baja permeabilidad de la membrana y la variación en grosor son barreras a considerar en el uso y diseño de estos sistemas.
Fácil administración y remoción del sistema.	Continua secreción salival puede diluir o inducir una rápida erosión de la forma de dosificación.
Rápida reparación celular de la mucosa.	Comer, beber y el habla son actividades que ponen en riesgo la residencia del sistema dentro de la cavidad oral.
Administración sostenida posible.	Las dosis de los fármacos a administrar deben de ser pequeñas (< 10mg/día (Rathbone, Pather, & Sevda, 2015)).
Reducción considerable de los efectos secundarios sistémicos.	Área superficial es pequeña comparada con los intestinos.
Evasión del efecto de "primer paso" aumentado la biodisponibilidad del fármaco.	Aquellos fármacos que sean inestables a pH bucal no podrán ser administrados por esta vía.
Región altamente vascularizada.	Los sabores agradables aumentan la salivación y la deglución de fármacos.
Rápido efecto terapéutico.	
Aceptabilidad por parte del paciente, lo que aumenta el cumplimiento de la terapia.	
Elución del tracto gastrointestinal, los fármacos absorbidos pasan directamente a circulación sistémica sin ser hidrolizados, ya que, en comparación con las secreciones del tracto gastrointestinal, la saliva contiene menos mucina, limitada actividad enzimática y así como limitada cantidad de proteasas.	
La saliva permite la hidratación de mucoadhesivos promoviendo la adhesión a la mucosa oral.	

## 6. BIOADHESIÓN Y MUCOADHESIÓN

Bioadhesión es el fenómeno entre dos materiales, que se mantienen juntos durante largos períodos de tiempo por las fuerzas interfaciales (Donnelly & Woolfson, 2013). Se refiere generalmente como bioadhesión cuando la interacción entre el polímero y una superficie epitelial se lleva a cabo. El término mucoadhesión es referido estrictamente a la interacción con la capa de moco que cubre un tejido mucoso.

### 6.1 MECANISMOS DE MUCOADHESIÓN

El mecanismo de adhesión de ciertas macromoléculas a la superficie de un tejido mucoso todavía no se conoce bien. El mucoadhesivo debe extenderse sobre el sustrato para iniciar un contacto y así aumentar el contacto superficial, promoviendo la difusión de sus cadenas dentro del moco. Se generan fuerzas de atracción y repulsión, donde éstas deben de ser dominantes durante todo el mecanismo. El mecanismo de mucoadhesión se divide generalmente en tres etapas (Junginger, Thanou, & Verhoef, 2002):

- Humectación e hinchamiento del polímero para permitir un contacto íntimo con el tejido biológico.
- Interpenetración de las cadenas de polímero bioadhesivo y las cadenas de mucina presentes en el moco.
- Formación de enlaces de tipo van der Waals y de hidrógeno entre cadenas polímero-mucina.

### 6.2 TEORÍAS DE LA MUCOADHESIÓN

#### 6.2.1 TEORÍA DE LA ADSORCIÓN

De acuerdo con la teoría de la adsorción, el dispositivo adhesivo se adhiere a la mucosa mediante interacciones químicas secundarias, tales como enlaces del tipo Van der Waals y enlaces de hidrógeno, atracción electrostática o interacciones hidrofóbicas (**Imagen 16.**). Por ejemplo, los enlaces de hidrógeno son las fuerzas interfaciales prevalentes en los polímeros que contienen grupos carboxilo (Hägerström, 2003); (Lee, Park, & Robinson, 2000);. Tales fuerzas han sido consideradas como las más importantes en el fenómeno de la interacción adhesiva (Smart, 2005) porque, aunque son individualmente débiles, un gran número de interacciones pueden dar como resultado una mucoadhesión global fuerte (Mathiowitz & Chickering III, 1999) .

#### 6.2.2 TEORÍA ELECTRÓNICA

La teoría electrónica se basa en la premisa de que los materiales adhesivos y la superficie poseen cargas eléctricas opuestas (**Imagen 16.**). Por lo tanto, cuando ambos materiales entran en contacto, transfieren electrones que conducen a la construcción de una doble capa electrónica en la interfaz, donde las fuerzas de atracción dentro de esta doble capa electrónica determinan la resistencia a la adhesión (Mathiowitz & Chickering III, 1999).

### 6.2.3 TEORÍA DE LA DESHIDRATACIÓN

Esta teoría nos indica que los materiales que son capaces de gelificar fácilmente en medio acuoso, cuando son puestos en contacto con el moco pueden causar una deshidratación debido a la diferencia de la presión osmótica (Lee, Park, & Robinson, 2000), siendo que esta teoría no aplica a formulaciones sólidas o altamente hidratadas (**Imagen 16.**). La diferencia en el gradiente de concentración que se presenta una vez que están en contacto ambos sustratos permite extraer el agua de la formulación hasta que se alcanza el equilibrio osmótico, incrementando el tiempo de contacto en la membrana mucosal (Smart, 2005).

### 6.2.4 TEORÍA DE LA DIFUSIÓN-INTERPENETRACIÓN

La teoría de la difusión describe la interpenetración de ambas cadenas de polímero y mucina a una profundidad suficiente para crear un enlace adhesivo semipermanente (**Imagen 16.**). Se cree que la fuerza de adhesión aumenta con el grado de penetración de las cadenas poliméricas (Mathiowitz & Chickering III, 1999). Esta velocidad de penetración depende del coeficiente de difusión, flexibilidad y naturaleza de las cadenas mucoadhesivas, movilidad y tiempo de contacto (Hägerström, 2003); (Lee, Park, & Robinson, 2000) Según la literatura, la profundidad de interpenetración necesaria para producir un enlace bioadhesivo eficaz está en el intervalo de 0,2-0,5  $\mu\text{m}$ . La fuerza de adhesión para un polímero se alcanza cuando la profundidad de penetración es aproximadamente equivalente al tamaño de la cadena polimérica (Mathiowitz & Chickering III, 1999).

### 6.2.5 TEORÍA DE LA FRACTURA

Esta es quizás la teoría más utilizada en los estudios sobre la medición mecánica de la mucoadhesión. Analiza la fuerza necesaria para separar dos superficies una vez que se ha establecido la adhesión (Hägerström, 2003); (Smart, 2005). Esta fuerza, se calcula en pruebas de resistencia a la ruptura por la relación de la fuerza máxima de desprendimiento, y la superficie total implicada en la interacción adhesiva (**Imagen 16.**).

### 6.2.6 TEORÍA DE HUMECTACIÓN

La teoría de humectación se aplica a sistemas mucoadhesivos líquidos de baja viscosidad que presentan afinidad con la superficie para extenderse sobre ella. El mucoadhesivo penetra en las irregularidades presentes en la superficie “endureciéndose” para así anclarse a la misma. Los ángulos de contacto de ambos sistemas facilitarán la hidratación de las cadenas poliméricas, promoviendo el contacto íntimo entre el polímero y el sustrato (**Imagen 16.**). La teoría establece que cuanto menor es el ángulo de contacto, mayor es la afinidad. El ángulo de contacto debe ser igual o cercano a cero para proporcionar una dispersión adecuada (Mathiowitz & Chickering III, 1999).

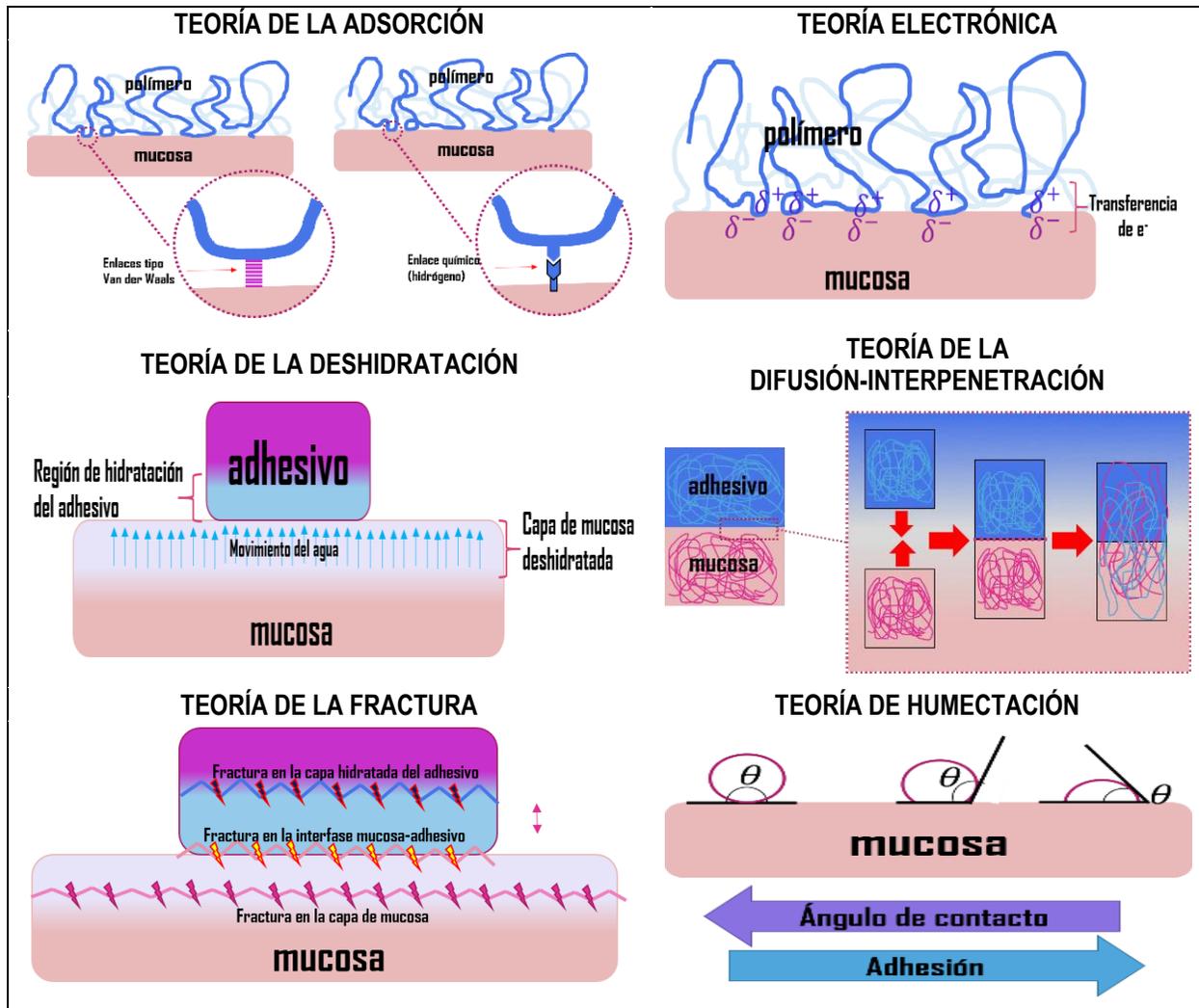


Imagen 16. Representación esquemática de las teorías de mucoadhesión expuestas. Imágenes modificadas de Mathiowitz & Chickering III, (1999); Hägerström, (2003); Lee, Park, & Robinson, (2000) y SpecialChem, (2017).

### 6.3 POLÍMEROS BIOADHESIVOS Y SU APLICACIÓN EN LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS A TRAVÉS DE LA MUCOSA ORAL

Las formulaciones adhesivas usan polímeros como componente adhesivo. Estas formulaciones a menudo son solubles en agua y cuando están en forma seca atraen agua de la superficie biológica y esta transferencia de agua conduce a una fuerte interacción. Estos polímeros también forman líquidos viscosos cuando se hidratan con agua, lo que aumenta su tiempo de residencia sobre las superficies mucosas y puede conducir a interacciones adhesivas. Los polímeros adhesivos deben poseer ciertas características fisicoquímicas que incluyen hidrofilia, numerosos grupos formadores de enlaces de hidrógeno, flexibilidad para la interpenetración con mucosidad y tejido epitelial, y propiedades viscoelásticas (Sudhakar, Kuotsu, & Bandyopadhyay, 2006). Los polímeros adhesivos utilizados en la cavidad oral pueden clasificarse como adhesivos no específicos, llamados adhesivos de primera generación, y nuevos polímeros adhesivos de segunda generación (Sandri, Rossi, Ferrari, Bonferoni, & Caramella, 2015).

6.3.1 POLÍMEROS ADHESIVOS DE PRIMERA GENERACIÓN USADOS EN LA CAVIDAD ORAL.

Los polímeros de primera generación pueden denominarse los polímeros tradicionales o no específicos. La primera generación de polímeros mucoadhesivos presenta importantes desafíos de formulación, ya que solo son parcialmente hidrofílicos. Además, forman soluciones acuosas de alta viscosidad a bajas concentraciones y a menudo son sensibles al pH. La lista de polímeros pertenecientes a la Primera Generación es bastante larga, considerando la presencia de grupos funcionales específicos, estos pueden clasificarse además como polímeros aniónicos o catiónicos, los más comunes se presentan en la **Tabla 14**.

Tabla 14. Polímeros mucoadhesivos empleados para el suministro de fármacos a través de la mucosa oral. Adaptado de Kharenko, Larionova, & Demina (2009); Sandri, Rossi, Ferrari, Bonferoni, & Caramella, (2015).

criterio	Tipo	Polímero
Fuente	Natural	Quitosán, ácido hialurónico, agarosa, gelatina, alginato de sodio, goma guar, xantana, traganto, gellan, carragenina y pectina.
	Semi-sintético	Derivados de celulosa: carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa; tiolada y sódica, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa y metilhidroxietilcelulosa
	Sintético	Polímeros a base de ácido poliacrílico: copolímeros de ácido acrílico y PEG; carbopol, ácido poliacrílico, policarbófilo, poliacrilatos; poli-(2-hidroxyetilmecrilato), poli-(alquilcianoacrilato), poli-(isohexilcianoacrilato), poli-(isobutilcianoacrilato), poli (N-2-hidroxiopropil metacrilamida), poli (óxido de etileno), polivinil alcohol, polivinilpirrolidona y polímeros tiolados.
Solubilidad	Soluble en agua	Carbopol, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (temperatura: ≤ 0 a 38°C), hidroxipropilmetilcelulosa (agua fría), ácido poliacrílico, carboximetilcelulosa sódica, alginato de sodio, polivinil alcohol y metilcelulosa.
	Insoluble en agua	Quitosán (soluble en soluciones ácidas diluidas), etilcelulosa y policarbófilo.
Carga	Catiónicos	Quitosán, trimetilquitosán, aminodextrano y dimetilaminoetildextrano.
	Aniónicos	Quitosán-EDTA, carboximetilcelulosa, pectina, ácido poliacrílico, policarbófilo, alginato de sodio, carboximetilcelulosa sódica, goma xantana, carbopol y modificaciones reticuladas de poliacrilato.
	No iónicos	Hidroxipropilcelulosa, poli (óxido de etileno), polivinil alcohol, polivinilpirrolidona, Eudragit NE 30D, almidón de hidroxietilo y escleroglucano.
Fuerzas bioadhesivas potenciales	Enlaces tipo covalente	Cianoacrilatos
	Enlaces de hidrógeno	Acrilatos; ácido poli (metacrílico) y metacrilato hidroxilado, carbopol, policarbófilo y polivinil alcohol.
	Interacciones electroestáticas	Quitosán

### 6.3.2 POLÍMEROS ADHESIVOS DE SEGUNDA GENERACIÓN USADOS EN LA CAVIDAD ORAL.

La segunda generación de polímeros mucoadhesivos se caracteriza por la capacidad de ser dirigidos a superficies específicas, es decir, adherirse directamente a la superficie de la célula, en lugar de la mucosidad; además de ser menos susceptibles a la renovación de mucina (Andrews, Laverty, & Jones, 2009). Los polímeros tiolados, las lectinas, las adherencias bacterianas y secuencias de aminoácidos se clasifican como polímeros adhesivos de segunda generación. Las propiedades adhesivas de estos polímeros se mejoran sensiblemente en comparación con el resto original: por ejemplo, el aumento fue al menos 140 veces para los quitosanos y 20 veces para los poliácridatos (Bernkop-Schnürch, 2013).

#### 6.3.2.1 POLÍMEROS TIOLADOS

Mediante una unión covalente entre un residuo de cisteína y un polímero de elección: policarbofilo, ácido poliacrílico-quitosano; se ha creado una nueva generación de polímeros adhesivos: polímeros tiolados o también llamados tíómeros. Estos polímeros contienen un enlace tiol mediado por carbodiimida y exhiben propiedades adhesivas mejoradas tales como: resistencia a la tracción mejorada, propiedades cohesivas elevadas, hinchamiento rápido y comportamiento de absorción de agua, lo que los han convertido en una nueva generación atractiva de polímeros bioadhesivos (Sudhakar, Kuotsu, & Bandyopadhyay, 2006). A partir de reacciones de intercambio de tiol ↔ disulfuro y reacciones de oxidación, se forman enlaces disulfuro entre los polímeros y los subdominios ricos en cisteína de glicoproteínas presentes en el moco. Por lo tanto, los tíómeros imitan el mecanismo natural de las glicoproteínas de moco secretadas, que también están ancladas covalentemente a la capa mucosa mediante la formación de enlaces disulfuro (Sandri, Rossi, Ferrari, Bonferoni, & Caramella, 2015).

#### 6.3.2.2 LECTINAS

Las proteínas específicas, como las lectinas, pueden unir ciertos azúcares en la membrana celular, pueden aumentar la adhesión y potencialmente mejorar la administración del fármaco mediante la unión específica y aumentar el tiempo de residencia del sistema bioadhesivo. Este tipo de adhesión debería denominarse más apropiadamente como citoadhesión. Una interacción específica del sitio con el receptor podría desencadenar la señalización intercelular para internalizar el fármaco o el sistema portador (endocitosis a través de la citoadhesión) en los lisosomas o en otros compartimentos celulares (Lehr, 2000).

#### 6.3.2.3 ADHERENCIAS BACTERIANAS

Las propiedades adhesivas de las células bacterianas, como un sistema de adhesión más efectivo, se han investigado. La capacidad de las bacterias para adherirse a un objetivo específico está arraigada a partir de las prolongaciones del citoesqueleto presentes en las bacterias, conocidos como fimbrias, éstas facilitan la adhesión a otras células o superficies inanimadas, adhiriéndose a receptores específicos. El interés en este enfoque radica en un potencial aumento del tiempo de residencia del fármaco en el moco y su interacción específica del receptor.

## 7. GELES

### 7.1 DEFINICIÓN

La *Farmacopea de los Estados Unidos de América* (United States Pharmacopeia, USP) define a los geles como:

"... sistemas semisólidos que consisten en suspensiones formadas por partículas inorgánicas pequeñas o moléculas orgánicas grandes interpenetradas por un líquido".

De acuerdo con *Polymer Dictionary*, los geles se pueden definir como "un estado intermedio entre un comportamiento reológico similar a un líquido y a un sólido. Consiste en una fase dispersa (polímeros o coloides) y un medio dispersante (agua u otros solventes), y puede estar muy cerca de ser un líquido o un sólido". Las propiedades de tipo líquido se originan del hecho de que el constituyente principal es agua u otros solventes. Los comportamientos de tipo sólido se deben a la red que impide que el sistema fluya, y se caracteriza por un módulo elástico finito (Nishinari, 2009). Dado que el gel se compone de líquido y sólido, sus propiedades mecánicas se encuentran entre la elasticidad y la viscosidad ideal.

### 7.2 CLASIFICACIÓN

Los geles farmacéuticos pueden ser categorizados libremente en función de los criterios estructurales, Flory (1991) los clasificó de la siguiente manera:

1. *Redes poliméricas covalentes*: Estructuras completamente desordenadas, en las cuales la red está formada por enlaces cruzados covalentes. Las redes de gel reticuladas covalentemente son sistemas irreversibles, están típicamente preparadas de polímero hidrofílicos sintéticos. Las matrices poliméricas resultantes frecuentemente son altamente rígidas y se han clasificado como hidrogeles.
2. *Redes poliméricas formadas agregación física*: Predominantemente estructuras desordenadas pero con regiones de orden local donde las zonas de unión se forman por agregación de hélices o cadenas rígidas. Son sistemas reversibles, es decir, se pueden inducir a la transición entre "sol" y las fases del gel. Estos geles son formados primariamente por polímeros orgánicos naturales (proteínas y polisacáridos) y derivados semisintéticos de celulosa. Las cadenas de polímeros existen con mayor frecuencia como "sol" y se presenta como espirales aleatorias, que experimentan transiciones conformacionales para producir un gel (Ofner III & Klech-Gelotte, 2002).
3. *Estructuras lamelares bien ordenadas*; incluyen mesofases de gel, formados a partir de arcillas y minerales. Microestructuras lamelares de gel altamente ordenadas son formadas por ciertos tensoactivos y mezclas de un tensoactivo y alcoholes de cadena larga en agua.
4. *Particuladas*, estructuras desordenadas que incluyen varios geles de proteínas donde la red está formada por racimos de esferas conectadas.

La clasificación de geles más utilizada se basa en la naturaleza del enlace implicado en la región de reticulación, Tanaka (2006) clasificó los geles en seis categorías:

1. Gelificación simple; donde un único componente de un polímero forma un gel por reticulación por pares en un solvente,
2. Gelificación por reticulación múltiple donde más de 3 cadenas están unidas en el punto de unión,
3. Gelificación a partir de dos polímeros diferentes, que incluyen redes interpenetradas, alternativamente redes reticuladas, y redes mezcladas aleatoriamente.
4. Gelificación que compite con la hidratación (solvatación), y que coexiste con la hidratación (solvatación), donde la gelificación se bloquea o acelera por hidratación.
5. Gelificación inducida por la transición conformacional polimérica, por ejemplo; la transición de espiral-hélice, transición de espiral-glóbulo, transición de espiral-varilla.
6. Gelificación acoplada con cristalización líquida, donde los mesógenos unidos por hidrógeno forman enlaces reticulados.

### 7.3 CARBOPOL

El carbopol es un polímero reticulado de ácido poliacrílico de alto peso molecular, contienen no menos del 56% y no más del 68% de grupos de ácido carboxílico y 0.75 – 2% de agentes reticulantes (**Imagen 17.**), calculados sobre la sustancia seca (Singla, Chawla, & Singh, 2000). Muestra excelentes propiedades de mucoadhesión, especialmente a valores bajos de pH cuando se encuentra en estados protonados (Tu, Shen, Mahalingam, Jasti, & Li, 2010). La USP, la Farmacopea Europea, la Farmacopea Británica, el USAN (United States Adopted Names) Council y la Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos (INCI) han adoptado el nombre genérico carbómero para varios homopolímeros del carbopol.

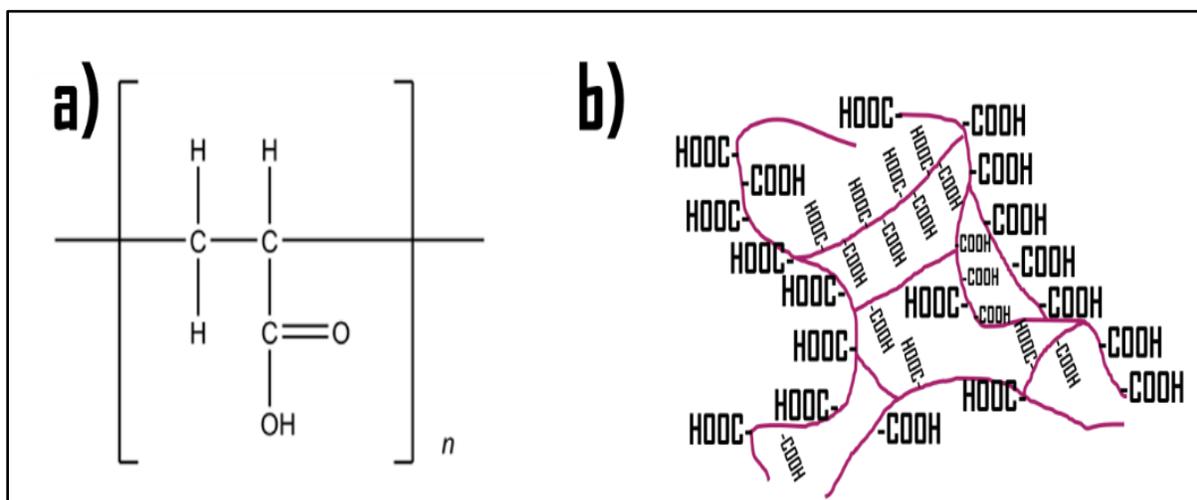


Imagen 17. a) Estructura química y b) estructura molecular (forma ácida) del carbopol. Modificado de Singla, Chawla, & Singh, (2000).

Los carbómeros absorben agua fácilmente al contacto con el agua, se hidratan y se hinchan. En vehículos acuosos con un rango de pH de 4-6 se hinchan hasta 1000 veces su volumen original y 10 veces su diámetro original para formar un gel. Los grupos carboxilo se disocian altamente en un ambiente alcalino, las repulsiones electrostáticas entre los grupos carboxilo cargados negativamente provocan el desenrollamiento y la expansión de la molécula, dando como resultado la hinchazón del polímero y la formación del gel (**Imagen 18.**). La temperatura de transición vítrea de los carbómeros es de 105 ° C en forma de polvo. Disminuye significativamente a medida que el polímero entra en contacto con el agua. Las cadenas de polímero comienzan a girar y el radio de giro se hace cada vez más grande. Macroscópicamente, este fenómeno aparece como hinchazón (Lonchhead, 2017).

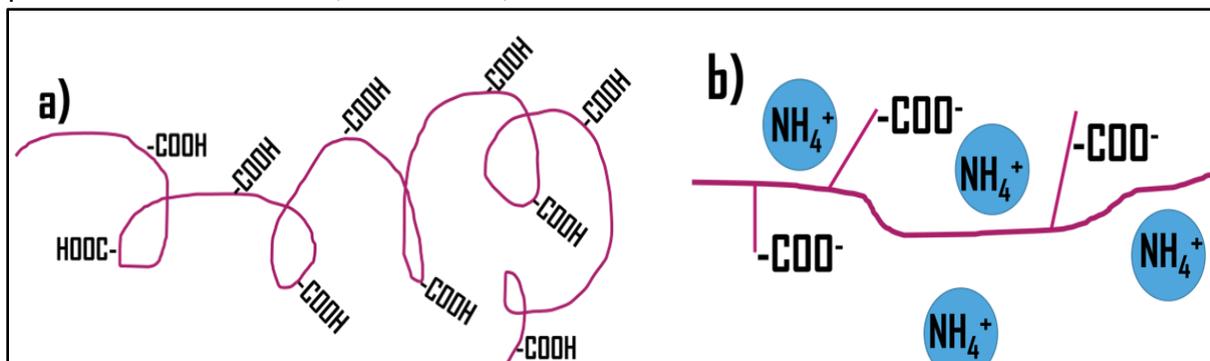


Imagen 18. Hinchamiento del carbopol: (a) una molécula de polímero no neutralizada, parcialmente solvatada (dispersión); y (b) una molécula de polímero neutralizada y completamente solvatada (gel). Modificado de Singla, Chawla, & Singh, (2000).

#### 7.4 POLOXÁMERO 407

El Poloxámero 407 también conocido como Pluronic® F-127, es un copolímero de tres bloques de óxido de propileno (PO) y óxido de etileno (EO) dispuestos en una estructura de tribloque  $EO_x - PO_y - EO_x$ , su fórmula química es  $HO[CH_2 - CH_2O]_x[CH(CH_3) - CH_2O]_y[CH_2 - CH_2O]_xOH$  y su fórmula general es  $E_{106}P_{70}E_{106}$  (Escobar, López, Naïk, Quintanar, & Ganem, 2006). Los copolímeros de bloques de poloxámero se introdujeron a finales de la década de 1950 y desde entonces se han propuesto para diversas aplicaciones farmacéuticas, se enumeran en la USP y en la Farmacopea Europea. Son sintetizados por polimerización secuencial de monómeros de óxido de propileno y óxido de etileno en presencia de hidróxido de sodio o hidróxido de potasio (Kabanov, Batrakova, & Alakhov, 2002). Estos copolímeros dependen en gran medida de los valores de los bloques “x” y “y”; al variar los valores de estos parámetros, el tamaño, la lipofilia y la hidrofiliidad se pueden modificar fácilmente (Dumortier, Grossiord, Agnely, & Chaumeil, 2006). La guía de la FDA ha presentado Poloxámero 407 como un ingrediente “inactivo” para diferentes tipos de preparaciones (inhalación, solución oral, suspensión, formulaciones oftálmicas o tópicas) (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009). Las soluciones acuosas de poloxámeros muestran propiedades termorreversibles, el fenómeno de termogelificación es perfectamente reversible y es caracterizada por una temperatura de transición sol-gel ( $T_{sol \rightarrow gel}$ ). Por debajo de esta temperatura, la muestra permanece fluida, aunque por encima de la solución se vuelve semisólida. La termogelificación resulta de interacciones entre diferentes segmentos del copolímero (Dumortier, Grossiord, Agnely, & Chaumeil, 2006). A medida que aumenta la temperatura, las moléculas del poloxámero se agregan en micelas debido a la deshidratación de los bloques hidrofóbicos de óxido de propileno, que representa el primer

paso en el proceso de gelificación (**Imagen 19.**). Estas micelas son esféricas con un núcleo deshidratado de polioxipropileno con una capa exterior de cadenas hidratadas hinchadas de polioxietileno (Juhasz, Lenaerts, Raymond, & Ong, 1989). Esta micelización es seguida por gelificación para muestras suficientemente concentradas, el proceso de gelificación se atribuye a un empaque ordenado de micelas.

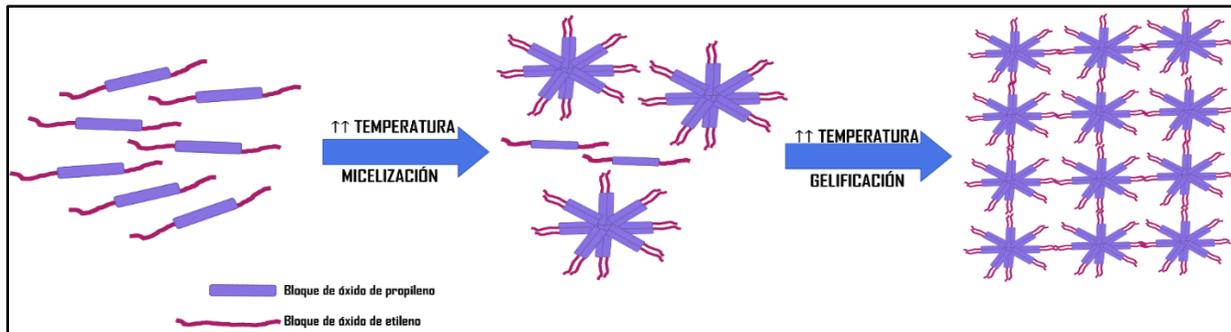


Imagen 19. Representación esquemática del mecanismo de asociación del Poloxámero 407 en agua. Modificado de Dumortier, Grossiord, Agnely, & Chaumeil, (2006).

Según Liu y Chu (2000), los poloxámeros a bajas concentraciones en agua ( $10^{-4}$  -  $10^{-5}$  %) forman micelas monomoleculares, a concentraciones que oscilan entre 10 – 25% se obtienen estructuras cúbicas de cara centrada y a concentraciones superiores al 30% se observa un empaquetamiento micelar cúbico de cuerpo centrado. Estas estructuras cúbicas micelares con enmarañamientos micelares producen alta viscosidad, rigidez parcial y lenta disolución de los geles. Tales propiedades facilitan la incorporación de fármacos hidrófilos e hidrófobos (Riess, 2003). La micelización se produce en soluciones diluidas por encima de la concentración micelar crítica (CMC), a concentraciones más altas, por encima de una concentración de gelificación crítica (CGC), las micelas se pueden ordenar en un enrejado **Imagen 20(Imagen 20.)** (Escobar, López, Naik, Quintanar, & Ganem, 2006).

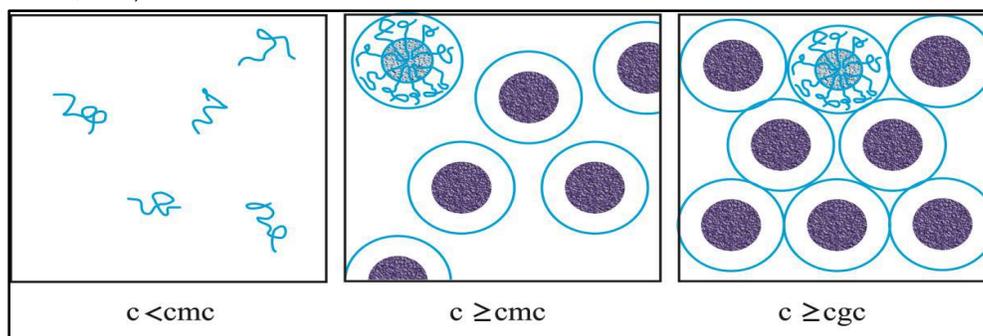


Imagen 20. Ilustración de la Concentración Micelar Crítica (CMC) y la Concentración de Gelificación Crítica (CGC) en una solución de bloques de copolímero. Tomado de Escobar, López, Naik, Quintanar, & Ganem, (2006).

La naturaleza termorreversible de estos copolímeros es extremadamente importante en la administración de fármacos porque al manipular adecuadamente la concentración del poloxámero, permite su administración como líquido a temperatura ambiente ( $20 - 25^{\circ}\text{C}$ ) y luego forma un gel in situ en contacto con fluidos corporales ( $35 - 37^{\circ}\text{C}$ ), proporcionando liberación controlada de medicamentos (De Araújo, y otros, 2014).

# METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

## 1. MATERIALES Y EQUIPOS

- **Polímero**

Ácido poli (D, L-láctico-co-glicólico, 50:50), PLGA, DLG 4A, PM: 24 000 – 38 000, Lakeshore Biomaterials, Alemania.

- **Estabilizante**

Poli (vinil alcohol) Mowiol® 40-88, Glomarza, México.

- **Principio Activo**

Triclosán, Droguería Cosmopolita, México.

- **Agentes gelificantes**

- Homopolímero, Carbopol® 974P NF Polymer, Lubrizol, USA.

- Polímero tribloque poli(etilen glicol) – poli(propilenglicol) – poli(etilenglicol), Pluronic® F127 (Poloxamer 407), BASF, USA.

- Producto Comercial Perioxidín®, gel dental bioadhesivo, LACER, S.A., España.

- **Reactivos en general**

Acetato de etilo, grado analítico, Fermont, Productos Químicos de Monterrey, México.

Ácido bórico ACS, grado reactivo, Fermont, Productos Químicos de Monterrey, México.

Ácido clorhídrico, grado reactivo, J.T. Baker, México.

Alcohol etílico, grado analítico, Reasol, México.

Cloruro de potasio USP, grado reactivo, Droguería Cosmopolita, México.

Cloruro de sodio USP, grado reactivo, Droguería Cosmopolita, México.

Fosfato de potasio monobásico ACS, grado reactivo, Fermont, Productos Químicos de Monterrey, México.

Hidróxido de sodio ACS en hojuelas, grado reactivo, Fermont, Productos Químicos de Monterrey, México.

Polioxietilen (20) cetiléter, Brij® 58, Sigma-Aldrich, USA.

Trietanolamina, grado reactivo, Droguería Cosmopolita, México.

Yodo resublimado, grado reactivo, Sigma-Aldrich, USA.

Yoduro de potasio, grado reactivo, Sigma-Aldrich, USA.

Solución saturada de azul de anilina.

- **Equipos**

Agitador de velocidad variable, IKA® RW 20 Digital, Alemania.

Agitador magnético multiplazas IKA® – WERKE RT 10, Alemania.

Analizador de textura BROOKFIELD CT3, USA.

Balanza analítica, VE-204, VELAB<sup>MR</sup>, USA.

Balanza Precisa BJ 1200C, Suiza.

Baño Dubnoff Microprocesado, QUIMIS®, Brasil.

Baño de Agua Digital VWR® 2L 115V, Polyscience, USA.  
Baño ultrasónico de agua, Branson, USA.  
Calorímetro Diferencial de Barrido DSC Q10, TA Instruments, USA.  
Desintegrador BJ-2, VANGUARD Pharmaceutical Machinery Inc., USA.  
Dispensador Extratur® Q252-28, QUIMIS®, Brasil.  
Espectrofotómetro Genesys™ 10S UV-Vis, Thermo Scientific, USA.  
Evaporador Rotativo R-210, BÜCHI®, Suiza.  
Liofilizadora de mesa, LABCONCO, USA.  
Multímetro HI2221-02, HANNA® Instruments, Italia.  
Recirculador FC 10, SEV-PRENDO, México.  
Ultracentrífuga Optima™ LE-80K, Beckman, USA.  
Ultrasonicador BRANSON® 3510, USA.  
ULTRA-TURRAX® T25, IKA, Alemania.  
Viscosímetro BROOKFIELD AMETEK LVDV-E, USA.  
Viscosímetro Rotativo Microprocesado Q860M, QUIMIS®, Brasil.  
Zetasizer® Nano ZS90, Malvern, Inglaterra.

- **Materiales**

Filtros Millex®-GV 2.5 cm de diámetro y poro de 0.22 µm, Millipore®, MERCK.  
Material de cristalería en general.  
Membranas de diálisis, Spectra / Por® Dialysis, MWCO: 6 – 8000, Spectrum Laboratories, Inc., USA.  
Portafiltros de teflón Millipore® de 2.5 cm de diámetro con adaptador para jeringa.  
Tubos para centrifuga de policarbonato 25x89 mm, Beckman Coulter, USA.  
Tubos de polipropileno para centrifuga 50 mL.

- **Material biológico**

Mandíbulas de cerdo con encías intactas sin tratamiento térmico, obtenido del rastro Municipal de Tlalnepantla, ubicado en Av. Rio Lerma No. 5 Colonia San Javier Tlalnepantla, Tlalnepantla de Baz, Estado de México.

## 2. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

### 2.1. PREPARACIÓN DE LAS NANOPARTÍCULAS

#### 2.1.1. DETERMINACIONES PREVIAS

##### 2.1.1.1. DETERMINACIÓN DE LA SOLUBILIDAD DE TRICLOSÁN

La solubilidad del triclosán fue determinada saturando 10 mL de soluciones de Brij® 58 en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 a tres concentraciones: 0.5, 1.0 y 2.0 % [p/v]; las soluciones se mantuvieron en agitación magnética constante a 25°C y 37°C por 48 horas. Posteriormente se dejaron reposar y se filtraron las soluciones. Se realizaron dos diluciones (1 mL/10 mL) y los sistemas se leyeron en el espectrofotómetro a 283 nm. Las pruebas fueron realizadas por triplicado para cada sistema.

##### 2.1.1.2. ESPECTROS DE ABSORCIÓN

Se obtuvieron los espectros de absorción para la determinación de las longitudes de onda de máxima absorción ( $\lambda$ ) de los siguientes materiales:

- Solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8.
- Solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 con Brij® 58 al 1% [p/v].
- Ácido poli (D, L-láctico-co-glicólico (PLGA) en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 con Brij® 58 al 1% [p/v].
- Triclosán en una en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 con Brij® 58 al 1% [p/v].

Los barridos espectrofotométricos se leyeron en un rango de 200 a 400 nm. Para la cuantificación del estabilizante residual en las nanopartículas se determinó la longitud de onda máxima de absorción para el complejo colorido de alcohol polivinílico (PVAL) con ácido bórico ( $H_3BO_3$ ) 0.65M y la solución de yodo( $I_2$ ) 0.05M / yoduro de potasio (KI) 0.15M. El barrido se leyó desde los 400 hasta 800 nm.

##### 2.1.1.3. CURVAS DE CALIBRACIÓN

Las curvas de calibración para el triclosán en una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 con Brij® 58 al 1% [p/v] y para el complejo colorido PVAL- $H_3BO_3$ - $I_2$ -KI se prepararon por triplicado con más de 5 concentraciones cada una, leyéndose a longitudes de onda de 283 nm y 642 nm, respectivamente. El sistema blanco empleado en la curva de calibración del complejo colorido PVAL- $H_3BO_3$ - $I_2$ -KI fue preparado de la siguiente forma: 5mL de agua desionizada, 2 mL de  $H_3BO_3$  0.65M y 1 mL de  $I_2$  0.05M / KI 0.15M. Para los demás sistemas de la curva se mantuvieron las mismas proporciones de  $H_3BO_3$  y  $I_2$ /KI, se manejaron diferentes concentraciones de la solución acuosa de PVAL, empleando siempre 1 mL de esta solución y 4 mL de agua desionizada con 2 mL de  $H_3BO_3$  0.65M y 1 mL de  $I_2$  0.05M / KI 0.15M para la formación del complejo.

2.1.2. PREPARACIÓN DE NANOPARTÍCULAS POR EL MÉTODO DE EMULSIFICACIÓN-DIFUSIÓN

Las nanopartículas cargadas con triclosán se prepararon mediante el método de emulsificación-difusión (**Imagen 21.**) conforme a lo reportado por Quintanar-Guerrero et. Al (1998). Se saturaron mutuamente el solvente orgánico (acetato de etilo) y el agua desionizada en un embudo de separación, agitando suavemente y manteniendo en contacto ambos líquidos por 30 minutos, asegurando así el equilibrio termodinámico de las fases. Posteriormente el solvente orgánico saturado fue empleado para disolver el polímero (PLGA) y el principio activo (triclosán); y el agua saturada fue empleada para disolver el estabilizante (PVAL al 0.5%).

La solución orgánica saturada se emulsificó en la solución acuosa saturada, la emulsificación se realizó empleando un agitador tipo rotor-estator a 6000 rpm durante 10 minutos. Seguidamente, a la emulsión orgánica (o/w) formada se le adicionó agua desionizada en agitación continua para conseguir la difusión del solvente orgánico y provocar la agregación del polímero, se mantuvo bajo las mismas condiciones por 5 minutos más.

La suspensión de nanopartículas se colocó en un rotaevaporador para inducir el desplazamiento del solvente orgánico bajo presión reducida. La suspensión fue concentrada hasta un volumen de 50 mL e inmediatamente fue centrifugada a 20 000 rpm durante 20 minutos en una ultracentrífuga. El pellet resultante se resuspendió en agua desionizada y se centrifugó nuevamente, este proceso de “limpieza” fue realizado en dos ocasiones más. El pellet del último centrifugado fue resuspendido en agua desionizada. Esta suspensión fue congelada a -20°C en un enfriador de inmersión y posteriormente fue liofilizada a -40°C y 130 µBar durante 48 horas.

Finalmente, las nanopartículas liofilizadas se mantuvieron almacenadas en un desecador. En la **Tabla 15.**, se indican los lotes preparados mencionando los materiales y cantidades empleados.

Tabla 15. Composición de los lotes de nanopartículas preparados.

Lote	Polímero	Solvente	Triclosán [mg]	Polímero [mg]	Porcentaje de Triclosán [%]	Solvente saturado [mL]	Solución PVAL al 0.5% [mL]	Agua desionizada [mL]
1	PLGA	Acetato de etilo	120	400	23.07	20	40	160
2	PLGA	Acetato de etilo	200	400	33.33	20	40	160

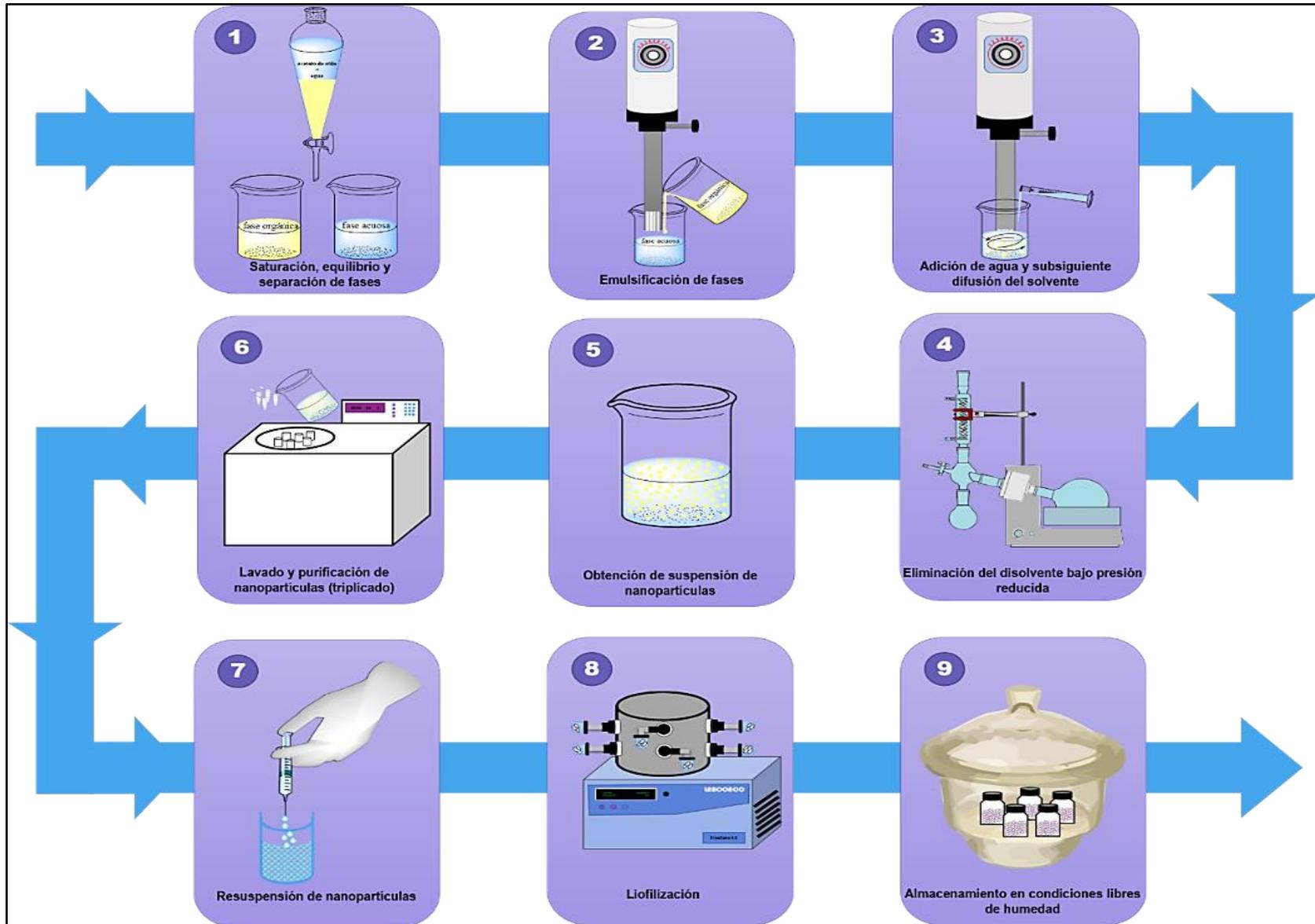


Imagen 21. Representación esquemática del método de preparación de las nanopartículas (emulsificación-difusión).

## 2.2. CARACTERIZACIÓN DE LAS NANOPARTÍCULAS DE PLGA CON TRICLOSÁN

### 2.2.1. TAMAÑO DE PARTÍCULA E ÍNDICE DE POLIDISPERSIÓN

El tamaño de partícula e índice de polidispersión de las nanopartículas obtenidas se determinaron empleando la técnica de dispersión de luz dinámica mediante el uso de un analizador de tamaño de partícula (Zetasizer Nano S<sup>®</sup> ZS90 Malvern, UK). Se prepararon diluciones de una suspensión acuosa de nanopartículas liofilizadas. Las determinaciones se realizaron por triplicado para cada lote a una temperatura de 25°C, con un ángulo de incidencia de 90° y un tiempo de lectura de un minuto. Las determinaciones se realizaron por triplicado para cada lote con tres corridas por cada determinación.

### 2.2.2. POTENCIAL ZETA

El potencial zeta se determinó mediante la técnica de microelectroforesis de láser Doppler en un equipo Zetasizer Nano S<sup>®</sup> ZS90 (Malvern, UK) que emplea un gas láser de He/Ne con una longitud de 633 nm. Se prepararon diluciones de una suspensión acuosa de nanopartículas liofilizadas. Las determinaciones se realizaron por triplicado para cada lote a una temperatura de 25°C, con un ángulo de inclinación de 90° y empleando la aproximación de Smoluchowski.

### 2.2.3. CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO: estado cristalino de las nanopartículas.

Para evaluar la cristalinidad y las interacciones entre los componentes de las nanopartículas liofilizadas se analizaron por calorimetría diferencial de barrido (DSC). Empleando un calorímetro (DSCQ10, TA Instruments, USA) se pesaron muestras de 2-4 mg de cada uno de los componentes y de los lotes preparados en celdas de aluminio herméticas, las cuales fueron selladas y colocadas en el equipo que fue previamente calibrado con un estándar de indio y ajustado (línea base). Los termogramas se corrieron de 0 a los 400°C, con una velocidad de calentamiento de 10°C/minuto y bajo un flujo de nitrógeno de 50 mL/minuto.

### 2.2.4 CUANTIFICACIÓN DE TRICLOSÁN EN LAS NANOPARTÍCULAS

La cuantificación de triclosán se determinó espectrofotométricamente; se pesaron 10 mg de nanopartículas liofilizadas y se digirieron en 5 mL de hidróxido de sodio 0.1N (NaOH 0.1 N) en un pesafiltro manteniéndose en agitación magnética por 48 horas a temperatura ambiente. Posteriormente el sistema fue neutralizado con ácido clorhídrico 1 N (HCl) y filtrado a través de filtros de tamaño de poro de 0.22µm (Millipore<sup>®</sup>, USA) y se llevó a un volumen de aforo de 10 mL con solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 con Brij<sup>®</sup> 58 al 1% [p/v]. Se determinó la absorbancia a una longitud de onda de 283 nm y ésta fue interpolada en la curva de calibración correspondiente para obtener el valor de concentración del sistema. Se realizaron diluciones correspondientes en aquellos casos en donde las lecturas de absorbancia eran demasiado altas para ser interpoladas en la curva de calibración. Las determinaciones se realizaron por sextuplicado para cada lote.

### 2.2.5. CUANTIFICACIÓN DE ALCOHOL POLIVINÍLICO RESIDUAL EN LAS NANOPARTÍCULAS

Se pesaron 10 mg de nanopartículas liofilizadas en un pesafiltro y se digirieron en 5 mL de hidróxido de sodio 0.1N (NaOH 0.1 N) manteniéndose en agitación magnética por 48 horas a temperatura ambiente. Posteriormente el sistema fue neutralizado con ácido clorhídrico 1 N (HCl) y filtrado a través de filtros de tamaño de poro de 0.22 $\mu$ m (Millipore<sup>®</sup>, USA) llevándose a un volumen de aforo de 10 mL con agua desionizada. Se tomó 1 mL del sistema filtrado y se llevó a un volumen de aforo de 5 mL con agua desionizada, éste segundo sistema se mezcló con 2 mL de H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> 0.65M y 1 mL de I<sub>2</sub> 0.05M / KI 0.15M para la formación del complejo colorido. Se determinó la absorbancia del sistema leyéndose en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 642 nm, el valor obtenido se fue interpolado en la curva de calibración correspondiente para obtener la concentración del sistema.

Se realizaron diluciones correspondientes en aquellos casos en donde las lecturas de absorbancia eran demasiado altas para ser interpoladas en la curva de calibración. Las determinaciones se realizaron por sextuplicado para cada lote. El método espectrofotométrico fue validado en términos de linealidad.

### 2.2.6 PERFILES DE LIBERACIÓN *in vitro*

Para los estudios de liberación se empleó la técnica de membranas de difusión o bolsas de diálisis, en la cual las nanopartículas liofilizadas son suspendidas en un volumen conocido de medio de disolución y colocadas dentro de la bolsa de diálisis que se sumerge en un contenedor que contiene el mismo medio de disolución, manteniendo condiciones *sink*.

A determinados intervalos de tiempo se toman muestras para determinar la cantidad de fármaco liberado y se repone el volumen retirado, manteniendo siempre el volumen inicial. Las membranas de diálisis (Spectra / Por<sup>®</sup> Dialysis, MWCO: 6 – 8000, Spectrum Laboratories, Inc., USA) fueron hidratadas por 12 horas. Se resuspendió una cantidad conocida de nanopartículas liofilizadas en 5 mL de una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 con Brij<sup>®</sup> 58 al 1% [p/v] y ésta fue depositada dentro de la bolsa de diálisis. Una vez cerrada la bolsa, fue sumergida en un sistema bajo condiciones *sink* con 50 mL de solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 con Brij<sup>®</sup> 58 al 1% [p/v], manteniéndose bajo agitación horizontal en un baño de agua (Baño Dubnoff<sup>®</sup> Microprocesado), a una temperatura de 37°C  $\pm$  0.5°C. Se tomaron muestras de 1 mL, reponiendo en cada tiempo el volumen retirado con medio de disolución fresco. Se determinó la absorbancia de cada muestra a una longitud de onda de 283 nm. Esta prueba fue realizada por triplicado para cada lote (**Imagen 22.**).

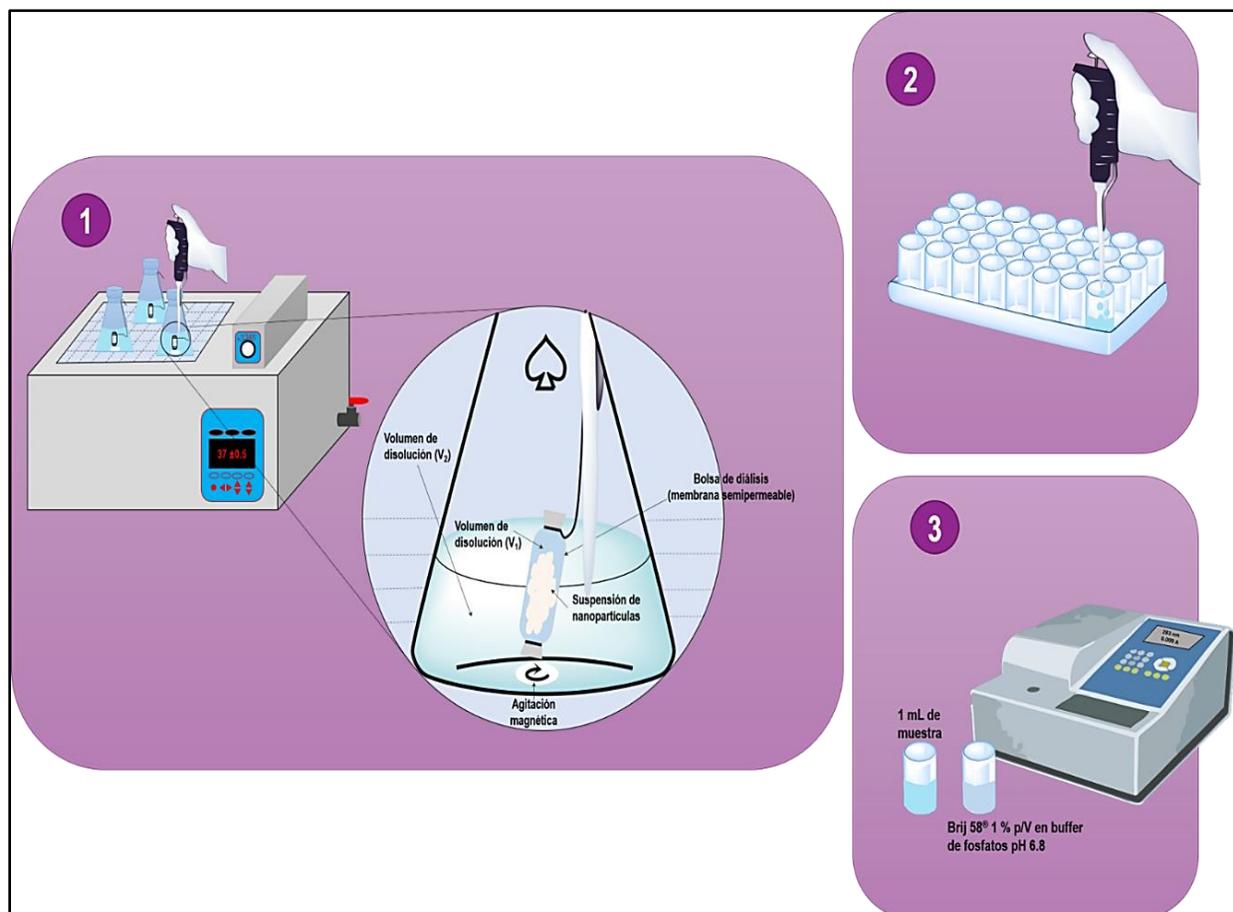


Imagen 22. Representación esquemática de la metodología empleada para los perfiles de liberación in vitro.

### 3. GELES DE PLURONIC® F127 Y CARBOPOL® 974P NF

#### 3.1. PREPARACIÓN DE GELES DE PLURONIC® F127 Y CARBOPOL® 974P NF.

Los geles de Pluronic® F127 (15-20, 25 y 30% p/p) fueron preparados usando el método en frío (Schmolka, 1972). La cantidad requerida de Pluronic® F127 fue mezclada gradualmente con agua destilada a  $5^{\circ}\text{C}$  bajo agitación mecánica a 500 rpm empleando un agitador de velocidad variable, la temperatura del agua se mantuvo a  $5 \pm 1^{\circ}\text{C}$  durante la preparación. La dispersión fue almacenada en refrigeración a  $4^{\circ}\text{C}$  por 24 horas hasta convertirse en un líquido transparente y libre de burbujas.

Los geles de Carbopol® 974P NF (0.25, 0.5, 1.0, 1.5 y 2.0 % p/p) fueron preparados usando el método reportado por Barry y Meyer (1979), una cantidad apropiada de Carbopol® 974P NF fue adicionada gradualmente en agua destilada bajo agitación mecánica constante a 2000 rpm empleando un agitador de velocidad variable, subsecuentemente fue neutralizada con trietanolamina al 10% [v/v]. La dispersión se mantuvo a temperatura ambiente por 24 horas para asegurar su completa humectación y remoción de burbujas de aire atrapadas.

### 3.1.1. ATRIBUTOS SENSORIALES

Se evaluaron las características sensoriales de cada uno de los sistemas preparados, se tomó una muestra representativa de cada sistema y se evaluaron las siguientes propiedades:

- Color: visualmente se determinó la presencia de algún color en los sistemas, en un portaobjetos limpio se colocó una muestra y se cubrió con otro portaobjetos, haciendo ligera presión sobre éstos, se colocó en sobre un fondo blanco y se empleó luz natural como fuente de luz.
- Transparencia: en un portaobjetos limpio se colocó una muestra y se cubrió con otro portaobjetos, haciendo ligera presión sobre éstos, se evaluó visualmente a la luz natural contra un fondo blanco y un fondo oscuro de manera alternada.
- Aspecto: en una caja Petri se colocó una muestra representativa y se evaluó visualmente a primera impresión la homogeneidad y uniformidad de los sistemas.
- Olor: en un frasco de vidrio limpio se colocó una muestra y se mantuvo cerrado por 60 minutos, posteriormente se abrió y se determinó la presencia o ausencia de olor.
- Textura: sobre piel humana limpia y libre de humectantes se colocó una muestra de gel y se extendió sobre ésta para la determinación de aquellos atributos de textura como respuesta al contacto.
- Consistencia: una cantidad representativa se colocó en un vial de vidrio el cual se giró en un ángulo de 180°, se observó la presencia o ausencia de fluidez de la muestra.

### 3.1.2. pH

El pH de los sistemas mucoadhesivos fue determinado usando un potenciómetro una vez transcurridas 24 horas desde su elaboración. Las lecturas se hicieron directamente sobre los sistemas a temperatura ambiente (25°C). Las determinaciones se hicieron por triplicado para cada sistema.

### 3.1.3. EXTENSIBILIDAD

Se determinó la capacidad de extensibilidad o “propagación” de cada sistema con auxilio de una jeringa desechable de punta curva de 12 mL. Se depositó la cantidad de 1 mL de gel en el centro de una caja Petri de vidrio redonda (10 cm diámetro). La caja fue cubierta con la tapa de la misma caja de manera invertida, posteriormente se colocó en la parte superior de la placa 1 Kg de peso en su centro (sin deslizamiento de las placas) durante 10 min. El gel se extendió sobre las placas y se registró el diámetro del área extendida después del tiempo establecido.

### 3.1.4. TEMPERATURA DE TRANSICIÓN SOL - GEL (Pluronic® F127)

La temperatura de transición sol -gel se evaluó mediante una modificación de la técnica de Miller y Donovan (1982). En viales de vidrio de 10 mL se colocaron 5 mL de muestra a temperatura de congelador (- 4°C), los viales se sumergieron en un baño de agua analizando su comportamiento térmico cuando se varió la temperatura desde los 5°C hasta los 40°C. La temperatura del baño incrementó cada 2°C, dejándose equilibrar durante 1 minuto en cada nuevo ajuste. Para determinar la gelificación, las muestras se inclinaban en un ángulo de  $\approx 45^\circ$ , cuando el menisco ya no registraba movimiento se registraba la temperatura. Cada muestra fue medida por triplicado.

### 3.1.5. VISCOSIDAD.

La viscosidad de los sistemas mucoadhesivos fue medida usando un viscosímetro digital Brookfield modelo LVDV-E empleando husillos del número 61, 62 y 64, acordes con la viscosidad aparente del sistema. Se determinó la viscosidad a diferentes velocidades de cizalla y a dos temperaturas: 25 y 37°C.

### 3.1.6. DETERMINACIÓN DE BIOADHESIVIDAD *in vitro*.

Para la realización de estas pruebas se emplearon mandíbulas de cerdo recuperadas del rastro después del sacrificio de los animales y antes de ser tratadas con agua caliente para evitar el daño a los tejidos. Se eliminó la presencia de alimento que aún se encontraba entre las piezas dentales utilizando un cepillo dental, así mismo se desechó la presencia de músculo y/o tejido adiposo empleando material de disección. Durante el proceso las mandíbulas se hidrataron en todo momento con solución salina fisiológica (NaCl 0.9%). Las mandíbulas se mantuvieron en congelación hasta ser utilizadas, por un lapso no mayor de una semana. Cada vez que fueron usadas las mandíbulas, éstas fueron descongeladas a temperatura ambiente 1 hora antes de la realización de alguna prueba y se mantuvieron hidratadas con solución salina fisiológica (NaCl 0.9%) hasta el momento de su manipulación.

#### 3.1.6.1. TIEMPO DE RESIDENCIA: método 1 (plano inclinado).

Se hizo una modificación al método empleado por Nakamura y colaboradores (1996); el cual mide la distancia recorrida por la muestra que es colocada sobre una superficie adhesiva en un determinado ángulo de inclinación. La modificación realizada a este método consistió en cambiar la superficie adhesiva (plato de agar) por mandíbulas de cerdo en donde los sistemas mucoadhesivos fueron colocados directamente sobre las encías (encía bucal posterior mandibular). Se diseñó un modelo de retención en el cual las mandíbulas fueron montadas sobre una placa de acrílico y ésta se encontraba adherida a un sistema que permitía la libre regulación del ángulo de inclinación (**Imagen 23.**).

Para hidratar las encías, se permitió un tiempo de equilibrio de 10 minutos en solución salina fisiológica antes de colocar la muestra de gel. Posterior a ese tiempo se fijaron las mandíbulas en el modelo con un ángulo de inclinación de 0°, se colocó una muestra de gel (1mL) sobre las encías auxiliándose con una jeringa y se mantuvo un tiempo de contacto de 5 minutos hidratando cada 30 segundos con 1 mL de solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8. Una vez concluido el tiempo de contacto el ángulo de inclinación se llevó a 30° (Gill & Naini, 2013) y el modelo fue colocado dentro de un recipiente que contenía solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 a 37°C±0.5°C con volumen suficiente de para cubrir en su totalidad el sistema y bajo agitación magnética (**Imagen 24.**). Se registró el tiempo y la distancia que transcurrió desde el inicio de contacto con el medio. La prueba se ejecutó en un tiempo de 2 horas para cada determinación y se realizaron por triplicado empleado una cara de la mandíbula por muestra.

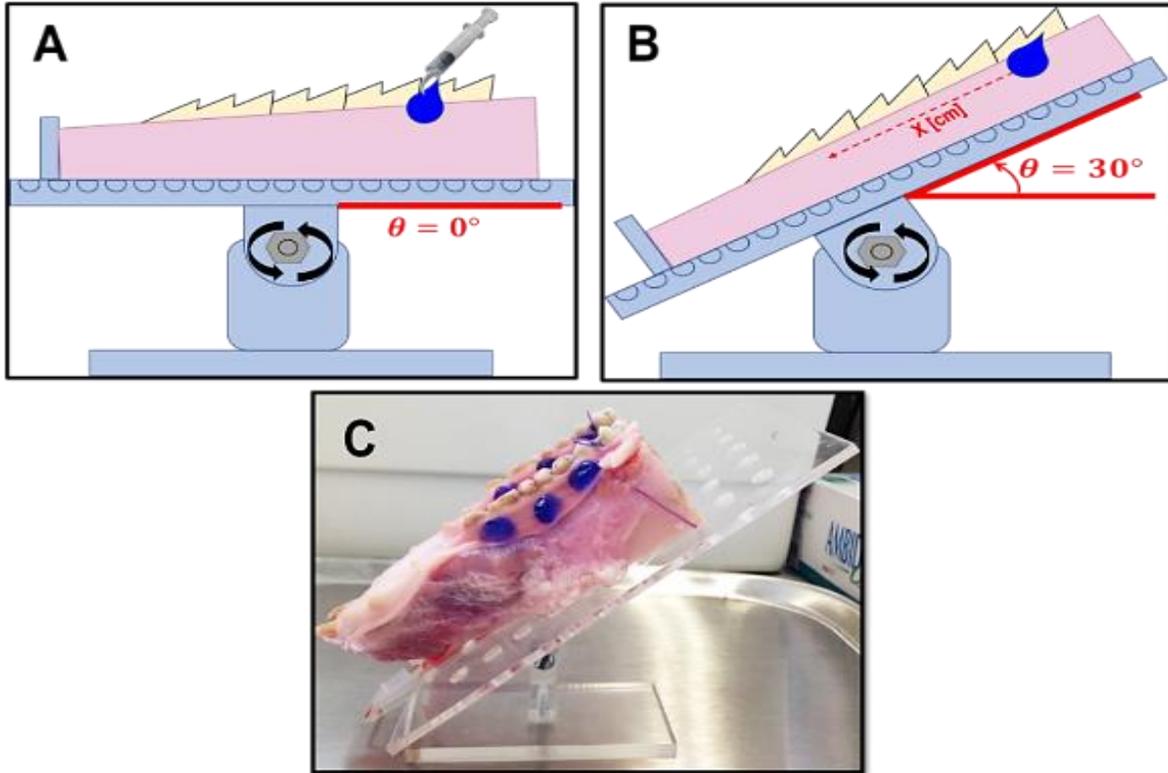


Imagen 23. Representación esquemática de la determinación de tiempo de residencia mediante el método de plano inclinado: A. Colocación de la muestra en un ángulo de inclinación de cero grados. B. El ángulo de inclinación se lleva a 30°(representación). C. Fotografía tomada durante la prueba.

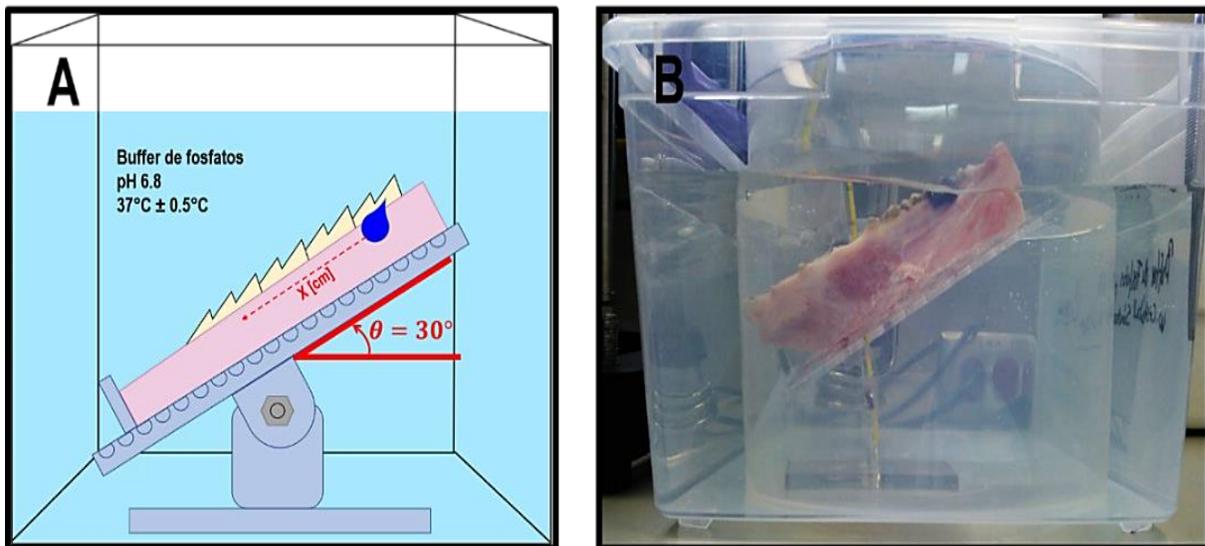


Imagen 24. Representación esquemática de la determinación de tiempo de residencia mediante el método de plano inclinado (continuación): A. Montaje de la mandíbula con la muestra en un ángulo de 30°sumergida en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8. B. Fotografía tomada durante la prueba.

## 3.1.6.2. TIEMPO DE RESIDENCIA: método 2 (aparato de desintegración modificado).

El segundo método para la determinación del tiempo de residencia *in vitro* se realizó empleando el aparato de desintegración que marca la USP como prueba para evaluar tabletas. Se realizó una adaptación al aparato sustituyendo la canastilla de desintegración convencional por una canastilla cuadrada de acrílico con el tamaño suficiente para colocar una mandíbula porcina completa (**Imagen 25.**). El medio de desintegración estuvo compuesto por una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 el cual se mantuvo a una temperatura de  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ . Las mandíbulas de cerdo con las encías intactas se fijaron en la canastilla, posteriormente se colocó una muestra de gel sobre las encías auxiliándose con una jeringa y se mantuvo un tiempo de contacto de 5 minutos hidratando cada 30 segundos con 1 mL de solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8. Una vez concluido el tiempo de contacto la canastilla se fijó verticalmente al aparato y se dejó que la canastilla se moviera hacia arriba y hacia abajo para que la canastilla se sumergiera completamente en la solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 en el punto más bajo y fuera en el punto más alto. Conjuntamente, se realizó la misma prueba a una muestra comercial de gel periodontal (Perioxidin<sup>®</sup>, gel dental bioadhesivo, LACER, S.A., España) bajo las mismas condiciones que los sistemas en estudio. El tiempo necesario para completar erosión o desprendimiento del gel de la encía se registró. Las determinaciones se realizaron por triplicado empleando una cara de la mandíbula por muestra.

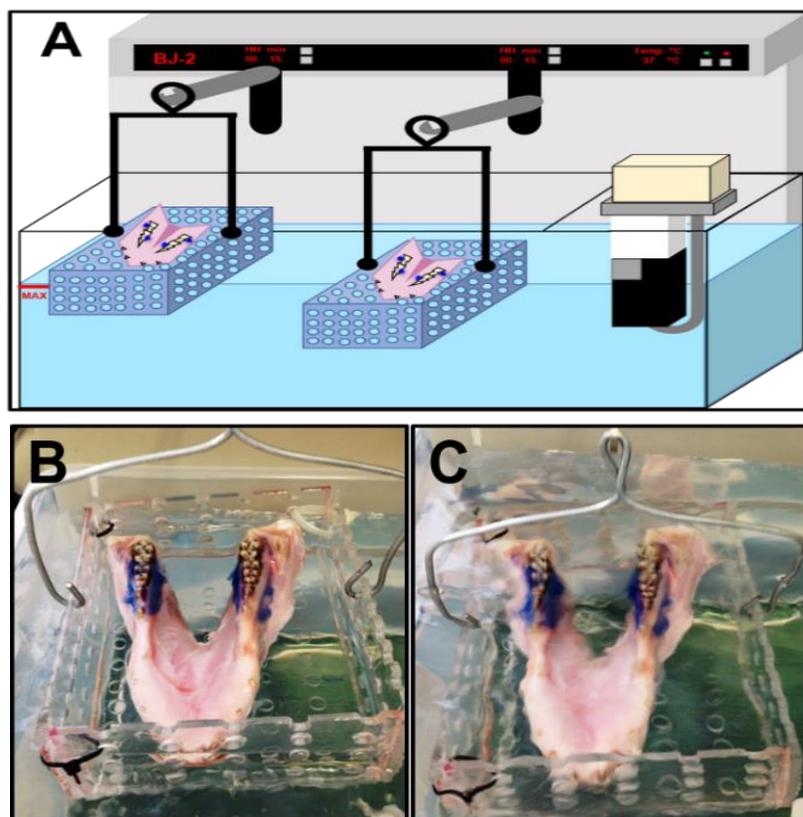


Imagen 25. Representación esquemática de la determinación de tiempo de residencia empleando el aparato de desintegración modificado. A. Montaje de las mandíbulas en el aparato de desintegración. B— C. Fotografías tomadas durante la prueba.

### 3.1.7. ANÁLISIS DE PERFIL DE TEXTURA

La determinación de tiempo de residencia *in vivo* por ambos métodos (plano inclinado y aparato de desintegración modificado) para ambos geles (Carbopol® 974P y Pluronic® F127) fue una prueba exploratoria para la selección de aquellos sistemas con mejores tiempos de residencia. A los sistemas seleccionados se les evaluaron sus propiedades mecánicas mediante análisis de perfil de textura.

Un análisis de propiedades de textura (dureza, cohesividad, elasticidad y firmeza) fue realizado utilizando un texturómetro (Texture Analyzer CT3, Brookfield, EU) acoplado a una celda de carga de 25 Kg y una sonda cilíndrica (TA10) en el modo análisis de perfil de textura (APT). Previo al análisis, cada formulación se transfirió a un vaso de precipitado de 25 mL y se mantuvo en un baño de agua ultrasónico para eliminar burbujas de aire durante 20 minutos. Mediante una prueba de penetración, con una carga de activación de 0.50 N la sonda penetra en la muestra a una velocidad de 1 mm/s con retorno automático y con una profundidad de 10 mm.

A través del software TexturePro CT V1.4 Build 17 (Brookfield Engineering Labs, Inc.), se obtuvo un gráfico de fuerza frente a tiempo a partir del cual se pudieron deducir los parámetros mecánicos en estudio. Las determinaciones se realizaron por triplicado para cada sistema (**Imagen 26.**).

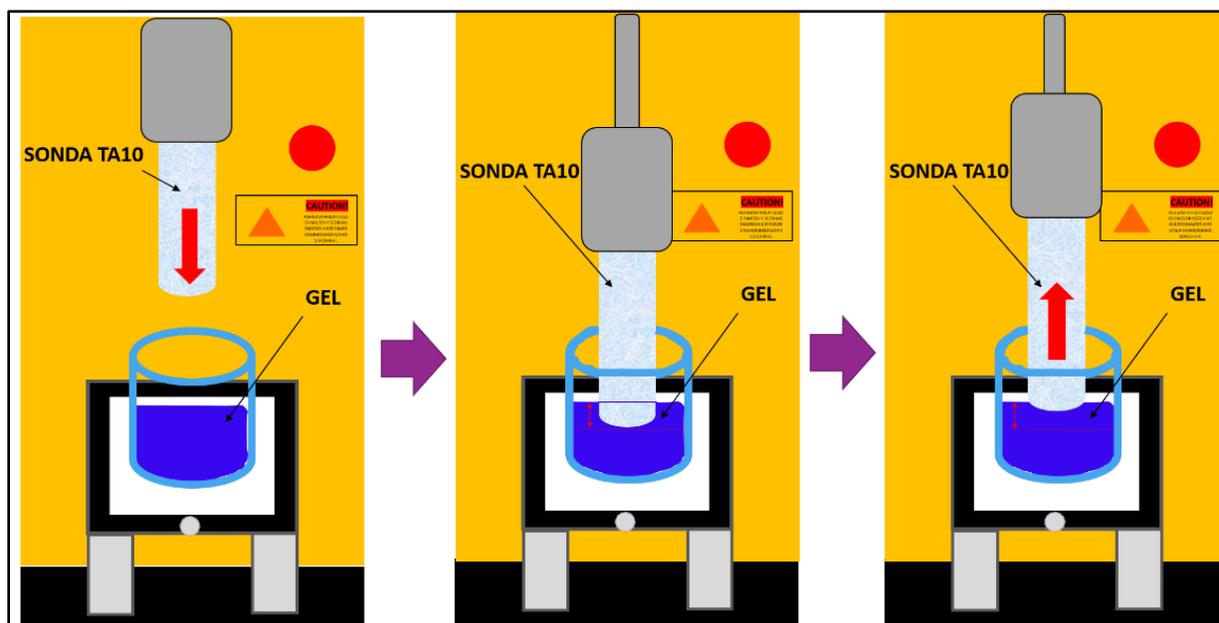


Imagen 26. Representación esquemática del análisis de perfil de textura empleando un texturómetro (Texture Analyzer CT3, Brookfield) para evaluar las propiedades mecánicas de los geles.

## 4. INCLUSIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO Y NANOPARTÍCULAS EN GELES MUCOADHESIVOS

Después de evaluar aquellos parámetros que propios de las formulaciones semisólidas, se seleccionaron los sistemas que presentaron aquellas características adecuadas para ser un sistema de administración periodontal. El lote de nanopartículas con mejor rendimiento (Lote 2, 23.1 % triclosán cargado) fue seleccionado para incorporarse en estos y se compararon con aquellos sistemas que contenían solamente fármaco.

El sistema seleccionado de Carbopol® 974P NF se preparó como se indicó en el punto 2.3 de la metodología experimental. Una vez que el gel estaba neutralizado, se incorporó una suspensión de nanopartículas (10 mL). Se pesaron 20 mg de nanopartículas y se resuspendieron en 10 mL de agua desionizada en ultrasonido a una potencia de 50 W y amplitud de 70% por 60 segundos. Posteriormente la suspensión fue incorporada al gel y se mantuvo bajo agitación mecánica constante a 500 rpm empleando un agitador de velocidad variable por 10 minutos. La dispersión se mantuvo a temperatura ambiente por 24 horas para asegurar su completa humectación y remoción de burbujas de aire atrapadas.

El sistema seleccionado de Pluronic® F127 fue preparado como se indicó en el punto 2.3 de la metodología experimental. Posteriormente se incorporaron 20 mg de nanopartículas previamente resuspendidas en 10 mL de agua desionizada fría (5°C) con ultrasonido a una potencia de 50 W y amplitud de 70% por 60 segundos. Consecutivamente la suspensión fue incorporada al gel y se mantuvo bajo agitación mecánica constante a 500 rpm empleando un agitador de velocidad variable por 2 minutos. Finalmente, la dispersión fue almacenada en refrigeración a 4°C por 24 horas hasta convertirse en un líquido transparente y libre de burbujas.

Para aquellos sistemas donde se incorporó principio activo, se pesaron 10 mg de triclosán y se disolvieron en 10 mL de una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 con Brij® 58 al 1% [p/v] bajo agitación magnética por 30 minutos. Una vez disuelto en su totalidad, se incorporó a los respectivos geles que fueron preparados de acuerdo a lo indicado en el punto 2.2 de la metodología.

Los sistemas preparados fueron caracterizados con base a sus atributos sensoriales, propiedades fisicoquímicas (tamaño de partícula, índice de polidispersión, potencial zeta, pH, extensibilidad, temperatura de transición sol-gel y viscosidad) y propiedades mecánicas.

Aquellos sistemas que presentaron propiedades mecánicas idóneas para ser empleados como un gel oral adhesivo fueron sometidos a la prueba de bioadhesividad *ex vivo*.

### 4.1. BIOADHESIVIDAD *ex vivo*.

La evaluación de bioadhesividad *ex vivo* se realizó mediante la determinación de fuerza de adhesividad, trabajo de adhesión y adhesividad utilizando un texturómetro (Texture Analyzer CT3, Brookfield, EU) acoplado a una celda de carga de 25 Kg y una sonda (TA5) en el modo análisis de perfil de textura (APT).

Se utilizaron segmentos de mucosa gingival con dimensiones que se mantuvieron mayormente constantes (ancho x largo: 2 cm x 7 cm) como superficie biológica de contacto, los cuales fueron humectados previamente por 1 minuto en una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 a  $37^{\circ} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ . La mucosa humectada se colocó en una placa de acero inoxidable diseñada para asegurar la sujeción del tejido y evitar que este se desplazará durante la evaluación. La placa se colocó sobre la mesa base (accesorio) y a continuación se adicionó nuevamente 1 mL de medio. Finalmente, una muestra de gel de 1.5 mL se colocó en la sonda.

El ensayo comienza con una carga de activación de 0.50 N (fuerza de aplicación de un gel oral usando el dedo (Zaman, Martin, & Rees, 2008)) y la sonda bajando a una velocidad de 10 mm/s. El gel entra en contacto con el tejido embebido de medio por un tiempo de 60 segundos, después de este tiempo, la sonda sube y separa el gel de la superficie. Los parámetros se calcularon a través de la fuerza gráfica obtenida en función del tiempo con ayuda del software TexturePro CT V1.4 Build 17 (Brookfield Engineering Labs, Inc.) Las mediciones se realizaron por quintuplicado para cada sistema. Se tomo como control positivo un gel comercial y como control negativo una hoja de papel (**Imagen 27**).

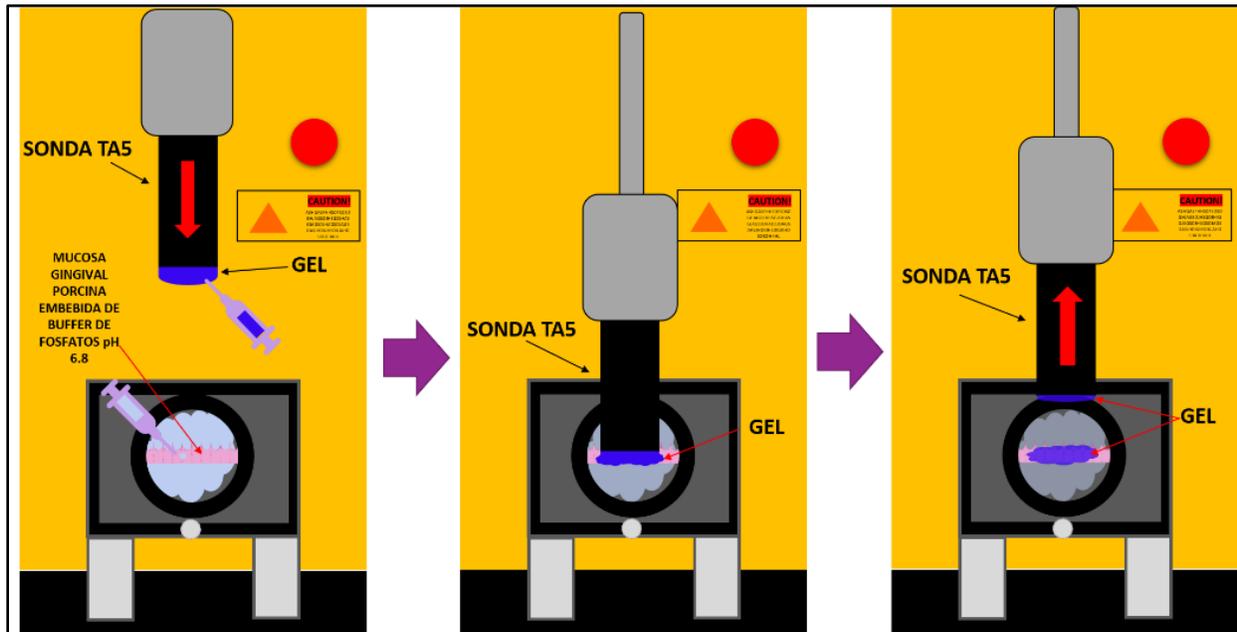


Imagen 27. Representación esquemática de la prueba de bioadhesividad ex vivo empleando mucosa gingival porcina.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 1. OBTENCIÓN DE NANOPARTÍCULAS

En esta etapa se determinó la solubilidad del triclosán en un medio tamponado; con el fin de evitar que existieran variaciones del pH como consecuencia del carácter ácido-base de la molécula; así mismo, se prepararon dos lotes de nanopartículas bajo las mismas proporciones que Piñón-Segundo estableció previamente (2000) (2003) (2008). Los lotes preparados fueron aquellos con mayor porcentaje de triclosán cargado (23% y 33%), puesto que éstos presentaron un mayor porcentaje en eficiencia de proceso y eficiencia de encapsulación. El triclosán es un antimicrobiano fácilmente soluble en solventes orgánicos no polares y/o tensoactivos, su solubilidad depende, en cierta forma, del pH del medio en el que se encuentre disuelto. Las nanopartículas obtenidas están destinadas al tratamiento de la enfermedad gingival, al actuar como vehículos para la administración, protección y biodireccionamiento del triclosán. Las nanopartículas poseen la capacidad de penetrar en epitelios y liberar el fármacos en un medio específico, siendo una solución amortiguadora de fosfatos el medio de trabajo que se empleó en esta investigación, tomándose en cuenta el valor de pH del fluido crevicular gingival en estado de enfermedad, siendo éste de 6.5 a 7.2 (Bickel & Cimasoni, 1985), considerándose valor promedio: 6.8.

La solubilidad fue determinada en una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 con Brij® 58 a diferentes concentraciones: 0.5, 1.0 y 2.0 % [p/v]. El Brij® 58 es un tensoactivo no iónico ampliamente empleado en formulaciones cosméticas y farmacéuticas, la adición de Brij® 58 tuvo la finalidad de incrementar la solubilidad del triclosán de tal forma que se aseguraran las condiciones *sink* durante los estudios de liberación *in vitro*. Las determinaciones de solubilidad se realizaron a temperatura ambiente y a  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ . Los resultados de solubilidad promedio se muestran en la **Tabla 16**.

Tabla 16. Solubilidad experimental de triclosán en tres concentraciones de Brij® 58 determinadas a temperatura ambiente y  $37^\circ\text{C}$ .

Temperatura [°C]	Concentración de tensoactivo [% p/v]	Solubilidad promedio [mg/mL]	Desviación Estándar [mg/mL]
25	Brij® 58 0.5% [p/v] en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8	2.480	0.064
	Brij® 58 1.0% [p/v] en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8	5.291	0.129
	Brij® 58 2.0% [p/v] en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8	5.676	0.074
37	Brij® 58 0.5% [p/v] en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8	2.420	0.042
	Brij® 58 1.0% [p/v] en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8	5.107	0.383
	Brij® 58 2.0% [p/v] en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8	5.067	0.383

Se realizó un análisis de varianza para los resultados obtenidos con el fin de saber si los efectos: temperatura y concentración del tensoactivo, son estadísticamente significativos. A través de este análisis (**Tabla 17.**) podemos observar que el valor de  $F_{calculada}$  para los factores temperatura y concentración son mayores que la  $F_{crítica}$ , indicando que ambos tienen incidencia en la respuesta, sin embargo, los valores de la probabilidad nos muestran que el factor concentración del surfactante tiene un efecto de mayor incidencia y es estadísticamente significativo en la solubilidad del triclosán ( $p < 0.05$ ).

Tabla 17. Análisis de varianza para la respuesta solubilidad experimental del triclosán.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	Fc	Probabilidad	Valor crítico para F
A: Temperatura	0.364	1	0.364	<b>6.78</b>	<b>0.02</b>	<b>4.78</b>
B: Concentración del tensoactivo	32.245	2	16.123	<b>300.57</b>	<b>5.62E-11</b>	<b>3.88</b>
Interacción (AB)	0.249	2	0.124	<b>2.32</b>	<b>0.14</b>	<b>3.88</b>
Dentro del grupo	0.644	12	0.054			
Total	33.502	17				

El sistema Brij®58 al 1.0% [p/v] a 37 °C fue en el que presentó el triclosán mayor solubilidad, en comparación con el sistema con 2.0% [p/v] de tensoactivo, es bien sabido que la solubilidad se ve afectada por factores como la temperatura, el tipo de solvente, pH, la fuerza iónica, etc.; en tensoactivos no iónicos, como lo es el Brij®58, la concentración crítica micelar varía con la temperatura y la adición de sales. Por un lado, el aumento en la temperatura causa la reducción en la hidratación del grupo hidrofílico oxietileno, lo que favorece la micelización; por otro lado, según Mackay (1987), la adición de sales tiene un efecto en el punto de enturbiamiento o “cloud point” en la solubilización de moléculas orgánicas en soluciones de tensoactivos no iónicos por deshidratación. Con base en los resultados obtenidos, si bien, se alcanza una mayor solubilidad con el sistema Brij®58 al 2.0% [p/v], se decidió trabajar con el sistema Brij®58 al 1.0% [p/v], ya que la diferencia entre solubilidades del triclosán entre ambos sistemas a 37 °C es similar, como se puede observar en el **Gráfico 2**.

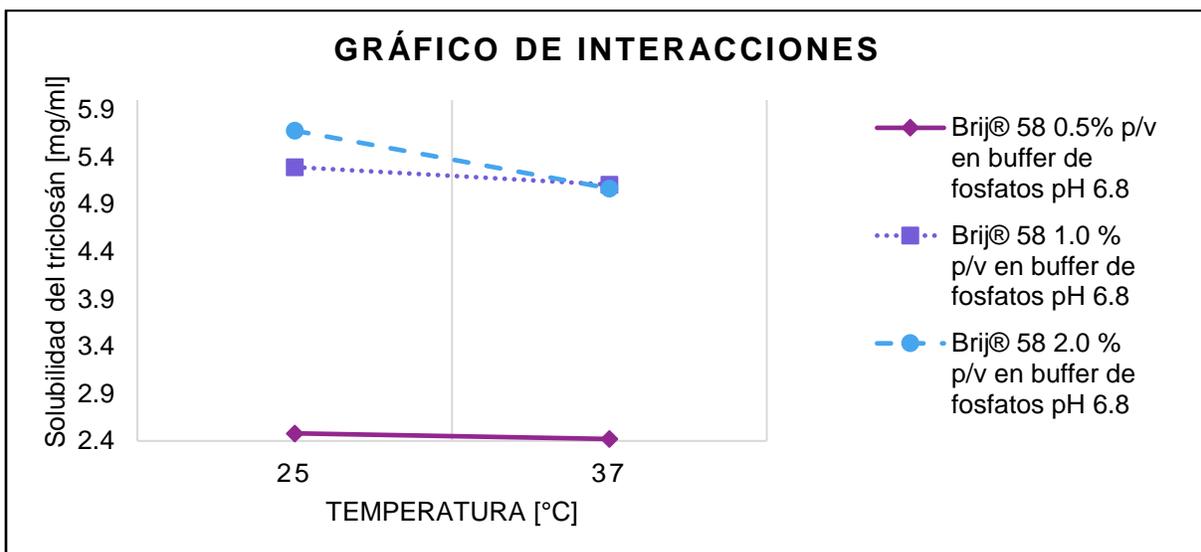


Gráfico 2. Interacciones entre los factores temperatura y concentración de tensoactivo para solubilidad del triclosán (medias ajustadas).

La preparación de nanopartículas de PLGA-triclosán se realizó a través del método de emulsificación-difusión propuesto por Quintanar-Guerrero y colaboradores (1998). Este método requiere de dos fases: una fase acuosa y una fase orgánica; en la fase orgánica el polímero es disuelto en un solvente orgánico parcialmente miscible en agua (acetato de etilo, en este caso), el cual fue previamente saturado en agua para lograr un equilibrio termodinámico entre las fases; en la fase acuosa saturada con solvente orgánico es disuelto el agente estabilizante. Durante la preparación, la fase orgánica es adicionada a la fase acuosa y mediante agitación se forma una emulsión. La emulsión resultante es diluida con agua para permitir la difusión del disolvente orgánico presente en los glóbulos de la fase dispersa hacia la fase acuosa conllevando así a la formación de nanopartículas. Cabe señalar que los principios activos que pueden ser encapsulados a través de este método deben ser insolubles en agua; el triclosán es un antimicrobiano no catiónico insoluble en agua, pero soluble en solventes orgánicos, su uso en dentífricos reduce la formación de placa dentobacteriana, reduce y/o inhibe signos de inflamación causados por la gingivitis y retarda la progresión hacia la periodontitis (Makarovsky, y otros, 2011). Por otro lado, varios polímeros se han investigado para formular nanopartículas biodegradables, el ácido poli (D, L-láctico-co-glicólico) (PLGA) y el ácido poli láctico (PLA) son los polímeros más empleados y aprobados por la FDA debido a su biodegradabilidad y biocompatibilidad que presentan. El PLGA en el organismo es degradado en ácido láctico y ácido glicólico, que mediante hidrólisis ingresan al ciclo del ácido tricarboxílico, son metabolizados y eliminados como dióxido de carbono y agua (Peppas Brannon, 1995) (Makadia & Siegel, 2011), motivo por el cual no necesita ser removido una vez que es administrado. Los lotes de nanopartículas preparados en este trabajo de tesis fueron liofilizados y posteriormente caracterizados de acuerdo a su tamaño de partícula, índice de polidispersión y potencial Z para describir físicamente a las nanopartículas y predecir la estabilidad química de éstas en suspensión. Los resultados obtenidos en estos análisis se muestran en la **Tabla 18**.

Tabla 18. Tamaño de partícula e índice de polidispersión promedio para las nanopartículas de PLGA con triclosán.

Lote	Cantidad de triclosán [mg]	Muestra	Tamaño de partícula [nm]	Índice de polidispersión	CV
1	120	L1a	488.667	0.388	0.488
		L1b	576.533	0.429	0.487
		L1c	595.233	0.474	0.486
		<b>Promedio [nm]</b>	<b>553.478</b>	<b>0.430</b>	<b>0.487</b>
	<b>Desviación Estándar [+/-nm]</b>	<b>±66.347</b>			
2	200	L2a	489.000	0.182	0.494
		L2b	508.433	0.180	0.494
		L2c	520.700	0.250	0.492
		<b>Promedio [nm]</b>	<b>506.044</b>	<b>0.204</b>	<b>0.494</b>
	<b>Desviación Estándar [+/-nm]</b>	<b>±15.440</b>			

De acuerdo con los resultados obtenidos, ambos lotes presentan un tamaño submicrónico con valores promedio menores a 600 nm. En la **Tabla 18**., se observa que el valor de la desviación estándar del Lote 1 es el equivalente al 12% del tamaño de partícula, indicando que la dispersión entre las mediciones es amplia.

Es importante mencionar que para al realizar mediciones de tamaños de partícula empleando la técnica de dispersión de luz dinámica es fundamental asegurar la completa dispersión de las partículas, una muestra que está demasiado diluida puede no dar eventos suficientes de dispersión para una medición adecuada, mientras que una muestra altamente concentrada da lugar a eventos de dispersión múltiple (Lazzari, y otros, 2012).

En lo concerniente a los resultados del Lote 1, posiblemente la suspensión presentaba cierta tendencia a la agregación, por lo que al incidir la luz laser en las partículas que no se encontraban lo suficientemente dispersas se obtuvieron fluctuaciones de intensidad registradas. El polímero empleado en esta investigación posee un peso molecular de 24 a 38 000 Da y una viscosidad inherente de 0.35-0.45 [dL/g] (Ellis & Smith, 2009), éstas dos características propias del polímero le brindan una viscosidad mayor en la fase orgánica, lo que implica un esfuerzo cortante bajo y la difusión de solvente orgánico hacia la fase acuosa (durante el proceso de elaboración) es lenta, conduciendo a la formación de gotas de la emulsión orgánica de mayor tamaño, y produciendo nanopartículas de talla grande.

El tamaño de las nanopartículas es un factor crucial para determinar sus interacciones con las células, su distribución en el sistema biológico, la capacidad para extravasarse de los vasos sanguíneos y también su eliminación de la circulación depende de su tamaño, no obstante, el objetivo de éste sistema de entrega es la administración prolongada directamente en el sitio de acción, Hans & Lowman (2006) indican que si el objetivo del sistema requiere una disolución prolongada, o dirigirse al sistema fagocítico mononuclear (MPS), son preferibles partículas con tu tamaño alrededor de 500 a 800 nm. En los **Gráficos 3.**, y **4.**, se puede observar la distribución de tamaño de partícula promedio para ambos lotes. En el *Anexo 3 punto 3.1 (3.1.1 y 3.1.2)* se muestran los resultados y los gráficos obtenidos por corrida para cada determinación de tamaño de partícula.

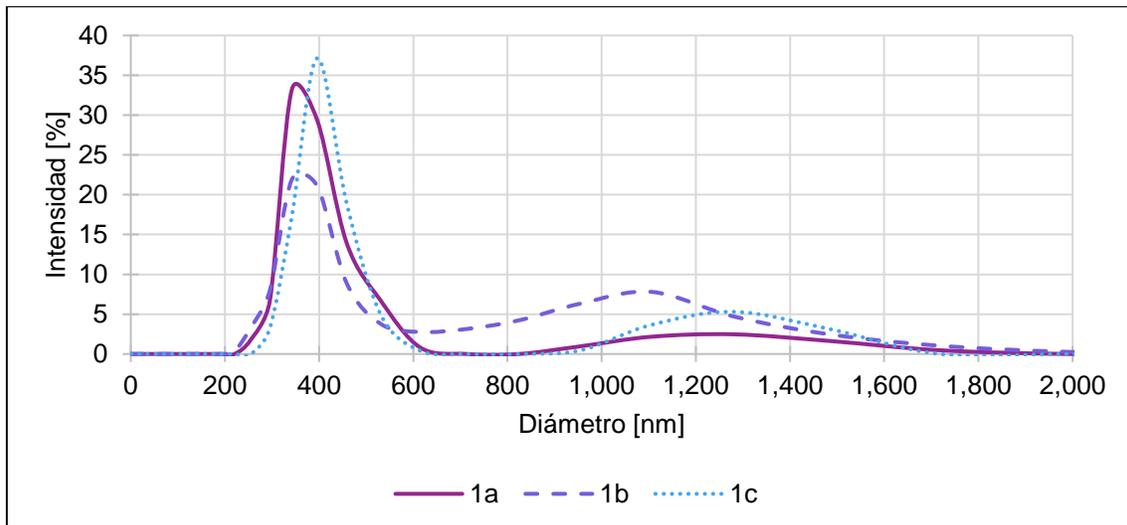


Gráfico 3. Distribución del tamaño de partícula promedio de nanopartículas de PLGA con triclosán (Lote 1).

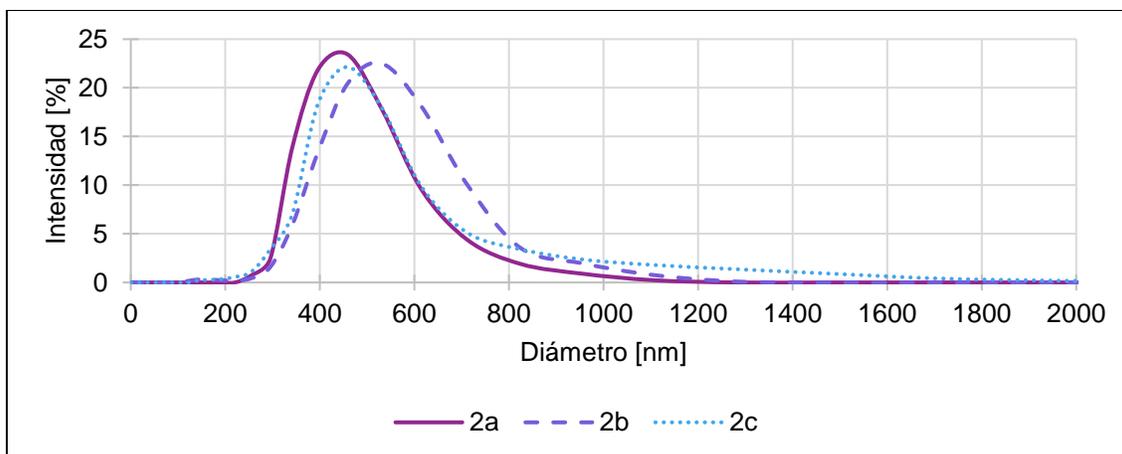


Gráfico 4. Distribución del tamaño de partícula promedio de nanopartículas de PLGA con triclosán (Lote 2).

Un parámetro que expresa el grado de dispersión y variación en los tamaños de partícula en una población de partículas es el índice de polidispersión (PDI), frecuentemente el tamaño de una población de partículas tiende a ser una distribución monodispersa. Cuanto mayor es el PDI, más amplia es la distribución del tamaño y menos homogénea es; un valor de PDI de 0.0 a 0.4 indica una distribución monodispersa estrecha, valores mayores a 0.4 hasta 0.7 indican una distribución moderadamente polidispersa (Malvern Panalytical, 2018). Acordé con lo anterior, las nanopartículas obtenidas muestran una distribución moderadamente polidispersa y relativamente homogénea para el Lote 1 y para el Lote 2 una distribución monodispersa.

El potencial Z es un parámetro con el cual se puede predecir la estabilidad de una dispersión, mide la carga superficial de la partícula con respecto al medio en el que se encuentra inmerso; valores de potencial Z fuera del rango +30 a -30 mV nos indican que las fuerzas repulsivas entre las partículas con carga similar previenen la agregación (Shi & Chiu Li, 2013). Acorde al potencial Z encontrado, se obtuvieron valores promedio de -10.777 mV y -17.567 mV (Tabla 19., ver Anexo 3 punto 3.2) para ambos lotes. La carga negativa de las nanopartículas se debe a la naturaleza del PLGA, ya que éste posee grupos carboxílicos en los extremos de la cadena polimérica que se ionizan al estar en contacto con el agua. Según Stolnik y colaboradores (1995), el potencial Z de nanopartículas de PLGA sin estabilizante es de -45 mV, la adición éste disminuye el valor del potencial Z, ya que el PVAL forma una capa en la superficie de las nanopartículas protegiendo y ocultando la carga superficial del PLGA, Yang y colaboradores (2000) mencionan que el recubrimiento de nanopartículas con algunos polímeros anfífilicos normalmente disminuye el potencial Z.

Tabla 19. Potencial zeta promedio para las nanopartículas de PLGA con triclosán.

Lote	Cantidad de triclosán [mg]	Muestra	Potencial zeta [mV]	Promedio [mV]	Desviación estándar [±mV]
1	120	L1a	-0.331	<b>-10.777</b>	15.921
		L1b	-31.933		
		L1c	-0.066		
2	200	L2a	-15.367	<b>-17.567</b>	6.004
		L2b	-12.267		
		L2c	-25.067		

Los valores de potencial Z correspondientes al Lote 1 se encuentran altamente relacionados al tamaño de partícula del mismo lote, al no existir una cantidad suficiente de fuerzas repulsivas en la suspensión, poca dispersión o agregación se hizo presente en las nanopartículas, dando como resultado partículas de mayor tamaño que el Lote 2. De acuerdo con la clasificación que proporcionan Shi y Chiu Li (2013), con respecto a la estabilidad de suspensiones coloidales, podemos decir que la suspensión no es completamente estable y comienza el proceso de aglomeración con agregados de 2 a 100 coloides (-11 a -20 mV), no obstante, la estabilidad de una suspensión empleando PVAL como estabilizante no se basa únicamente en la reducción de potencial electroestático, otros criterios de estabilización incluyen: a) cobertura completa de las gotas, b) el anclaje firme en la interfase, c) la formación de una película gruesa y d) la conformación óptima de las cadenas de polímero en la fase externa (Galindo, Allemann, Fessi, & Doelker, 2004). Se realizó también, un análisis por calorimetría diferencial de barrido (DSC), el cual nos permitió definir estado físico del triclosán y el PLGA en las nanopartículas, y las posibles interacciones triclosán-PLGA dentro de la red polimérica de las nanopartículas. El análisis fue realizado para cada uno de los materiales empleados para la formación de las nanopartículas: PLGA, PVAL y triclosán, así como de los sistemas preparados: Lote 1 (PLGA-120 mg triclosán) y Lote 2 (PLGA-200 mg triclosán). En la **Imagen 28.**, se muestran los termogramas obtenidos de cada componente.

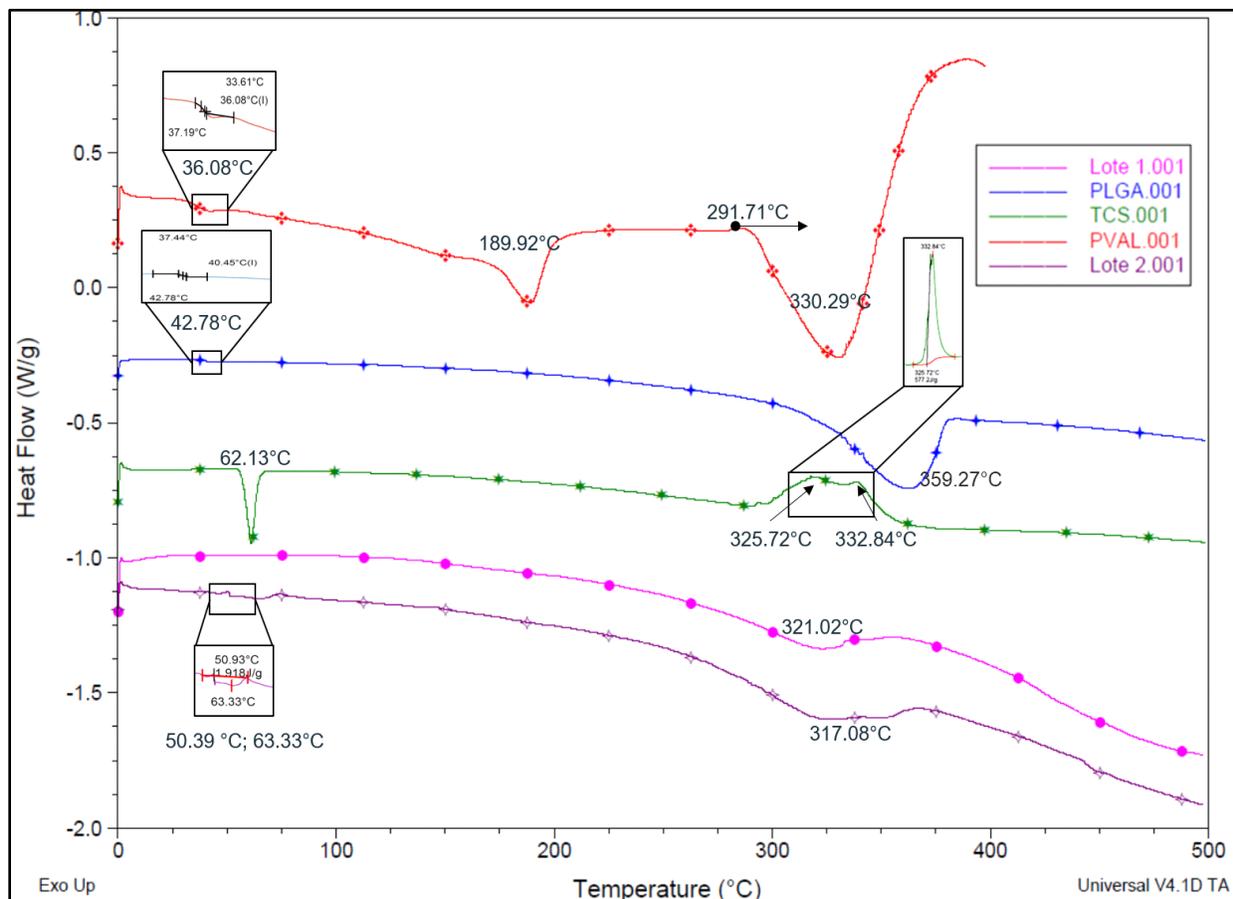


Imagen 28. Termogramas en DSC para triclosán, PLGA, PVAL y sistemas nanoparticulados: Lote 1 (12.3%) y Lote 2 (23.1%).

El alcohol polivinílico (PVAL) exhibió tres eventos térmicos, el primer evento se atribuye a la transición vítrea del polímero y se presentó a los 36.08 °C. Un segundo pico ancho endotérmico se observó a los 189.92 °C, el cual probablemente sea referido al punto de fusión del polímero, Rowe (2009) señala que el punto de fusión se encuentra entre 180 y 190 °C para grados de PVAL parcialmente hidrolizados. La tercera señal endotérmica se asocia a la degradación del polímero, comenzando desde los 291.71 °C y teniendo como punto máximo los 330.29 °C; Koshy y (2017) colaboradores indican que dos picos endotérmicos se asocian con la degradación de la cadena lateral y su ruptura del enlace carbono-oxígeno (~250 – 400°C) y con la degradación de la cadena principal del polímero y su ruptura del enlace carbono-carbono (~485 – 502°C).

Por otro lado, el PLGA indicó un pico endotérmico a los 42.78°C, correspondiente a la temperatura de transición vítrea (T<sub>g</sub>), la cual va de 40 a 69 °C, dependiendo del peso molecular y el porcentaje de monómeros de ácido láctico D, L (Escalona Rayo, 2017). El segundo pico endotérmico corresponde a la degradación térmica del polímero (359.27 °C), los copolímeros del PLGA son materiales termoplásticos que exhiben una estabilidad térmica adecuada en ausencia de humedad, razón por la cual pueden fundirse para producir dispositivos médicos y sistemas de administración de fármacos; sin embargo, después de un calentamiento prolongado por encima de 200 °C se degrada a ácido láctico y ácido glicólico bajo nitrógeno o al vacío (Fuentes Vázquez, 2017). El triclosán muestra un pico endotérmico agudo a los 62.13 °C, correspondiente al punto de fusión. Los siguientes dos picos exotérmicos corresponde a procesos de cristalización del triclosán, como se mencionó anteriormente, el triclosán posee una estabilidad térmica relativamente buena hasta 200 °C, posterior a esa temperatura comienzan procesos de degradación (Bhargava & Leonard , 1996).

Con lo que respecta a los sistemas de nanopartículas, en el Lote 1 no se observó alguna endoterma de fusión por parte del polímero y/o el triclosán, indicando la ausencia de cristalinidad y asegurando el entrapamiento del fármaco en la formulación; además, se confirma que el activo se encuentra disperso molecularmente o en estado amorfo dentro de la matriz polimérica. En cuanto al Lote 2 se muestran dos eventos, el primero a los 50.39 °C y el segundo a los 63.33°C referidos al desplazamiento de la T<sub>g</sub> del PLGA, Bouissou y colaboradores (2006) evidenciaron que el desplazamiento de la T<sub>g</sub> del PLGA en sistemas nanoparticulados son asociados a cambios por cristalización, agregación, reacomodo y/o interacción de las moléculas del PLGA al generarse las nanopartículas. Igualmente, la T<sub>g</sub> se ve afectada por la presencia de plastificantes, Piñón Segundo (2003) demostró que el triclosán funge como un plastificante no convencional que favorece la unión entre las nanoesferas de PLGA. En ambos lotes se observaron eventos a los 321.0.2 °C y 317.08 °C, estas señales pueden ser asociadas con la degradación del estabilizante, constatando que el PVAL se encuentra adsorbido en la superficie de las nanopartículas aún después de procesos de purificación, por lo cual es de gran importancia su cuantificación.

La técnica de emulsificación – difusión es uno de los métodos más utilizados para la obtención de nanopartículas de PLA y/o PLGA y, el alcohol polivinílico es comúnmente utilizado para estabilizar la emulsión formada, cada glóbulo de la emulsión es capaz de producir varias partículas, las cuales son formadas por un fenómeno interfacial durante la difusión del solvente, moléculas de polímero son transportadas hacia el agua o fase acuosa, formando regiones locales de supersaturación a partir de las cuales son formados nuevos agregados poliméricos (**Imagen 29.**).

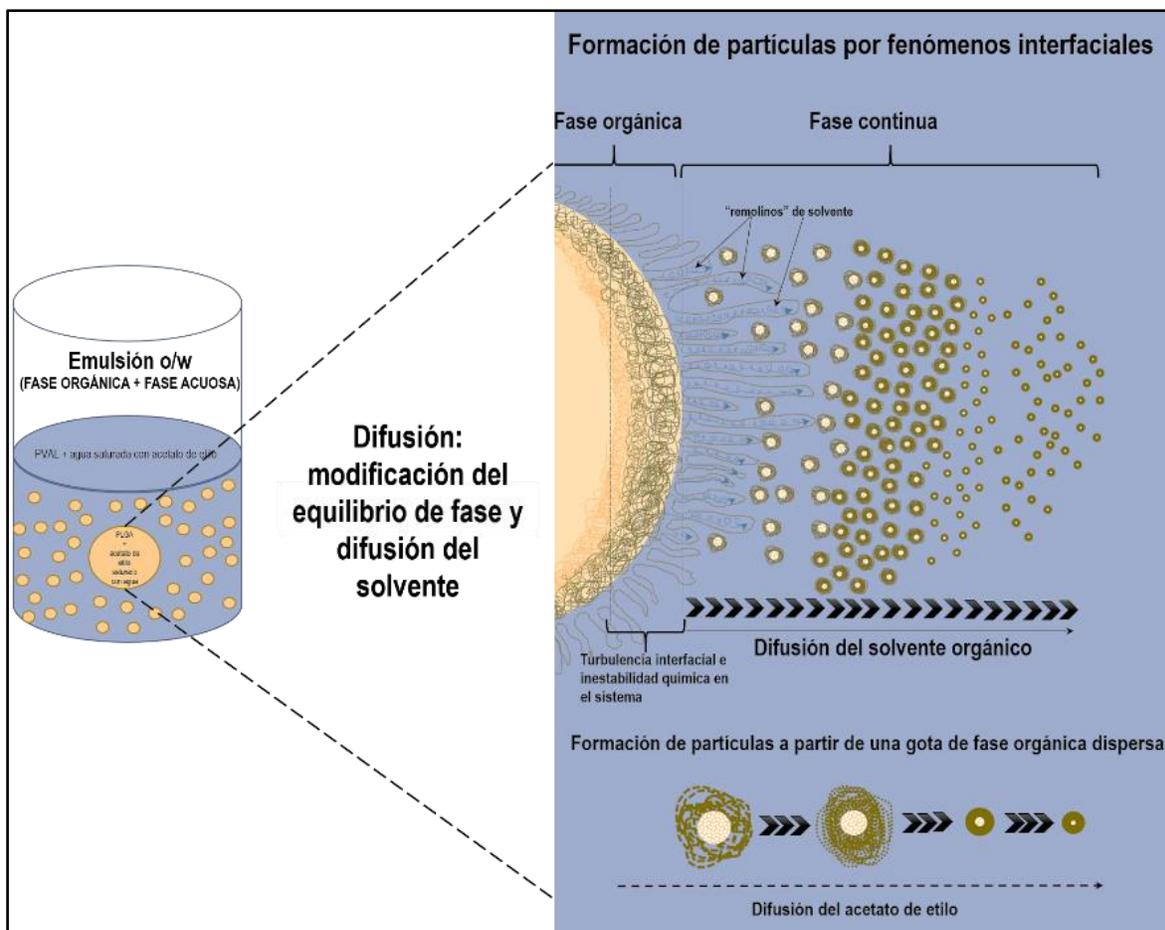


Imagen 29. Representación esquemática del mecanismo relacionado con la formación de partículas mediante el método de emulsificación-difusión. Modificado de Piñón Segundo, y otros, 2017; Mora Huertas, Fessi, & Elaissari, 2011.

La presencia de un agente estabilizante es primordial para evitar la coalescencia de las "protonanopartículas" formadas; sí el estabilizante permanece en la interfase líquido-líquido durante el proceso de difusión y sí su efecto protector es adecuado, entonces se formarán las nanopartículas después de la completa difusión del solvente. El alcohol polivinílico ha mostrado ser un coloide protector que se adsorbe en la superficie de las nanopartículas haciéndolo difícil de eliminar, a pesar de los lavados repetidos con agua (Quintanar Guerrero, Ganem Quintanar, Allémann, Fessi, & Doelker, 1998).

La fracción de PVAL que permaneció asociada a las nanopartículas fue cuantificada con base al método analítico validado por Raygoza Trejo y colaboradores (1995), basado en un método espectrofotométrico para la determinación de alcohol polivinílico en formulaciones de revestimiento de papel (Finley, 1961), el método se fundamenta en la formación de un complejo helicoidal (color verde) producido por la reacción de alcohol polivinílico con yodo en presencia de ácido bórico. La curva de calibración elaborada para el complejo PVAL-H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>-I<sub>2</sub>-KI se leyó a 642 nm y se evaluó su linealidad (ver Anexo 2 punto 2.1 (2.1.1. y 2.1.2.)).

Se obtuvo un coeficiente de determinación mayor de 0.98 y un coeficiente de variación de 1.076%, sin embargo, al realizar la prueba del intercepto se encontró que ésta es diferente de cero, esto puede atribuirse a que durante la lectura de los sistemas la estabilidad del complejo se vio afectada en tiempo, Raygoza y colaboradores indican que la estructura helicoidal de complejo colorido PVAL-H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>-I<sub>2</sub>-KI tiene un tiempo óptimo estable por 15 minutos, pese a lo anterior la curva pudo ser empleada para los fines provistos ya que el valor de la ordenada al origen es próximo a cero; los valores obtenidos de la cuantificación se muestran en la **Tabla 20**.

Tabla 20. Porcentaje de estabilizante residual (PVAL) para las nanopartículas de PLGA con triclosán.

Lote	Cantidad de triclosán [mg]	Muestra	PVAL residual [%]	Promedio [%]	Desviación estándar [±%]	Coefficiente de Variación [%]
1	120	L1a	0.433	0.506	0.064	12.652
		L1b	0.532			
		L1c	0.554			
2	200	L2a	0.659	0.618	0.039	6.326
		L2b	0.582			
		L2c	0.612			

Para ambos lotes se obtuvieron resultados de PVAL residual menores al 2%, Piñón-Segundo (2003) obtuvo valores menores al 4% para nanopartículas de PLGA, PLA y CAP cargadas con triclosán; Reyes & Rivera (2015) y Almonaci (2016) emplearon PVAL como estabilizante al 0.5% [p/v] reportando valores de PVAL residual de 0.42 y 0.80%, y 3.54%, respectivamente. El resultado alcanzado se considera adecuado, demostrando que los procesos de lavado de las nanopartículas fueron los suficientes para eliminar la mayor cantidad de PVAL no adsorbido. Los estabilizadores influyen directamente en las propiedades fisicoquímicas de las nanopartículas, así como en el perfil de liberación del fármaco y la eficiencia de encapsulamiento de este.

Durante esta investigación se empleó espectrofotometría UV/Vis para la cuantificación del principio activo presente en las nanopartículas. La espectrofotometría sigue considerándose, merecidamente, como uno de los métodos clásicos en el análisis farmacéutico “moderno”, las aplicaciones cuantitativas y cualitativas de ésta, es en muchos casos un medio importante para la identificación de compuestos farmacéuticos; esta posibilidad sigue siendo ampliamente aplicada incluso en revisiones recientes de farmacopeas debido a la facilidad y accesibilidad en la preparación de las muestras, así como en la rapidez de los análisis. Se estableció la metodología analítica más apropiada para la cuantificación del triclosán, la validación de esta y finalmente la determinación de la eficiencia de encapsulación. El espectro de absorción para el triclosán en una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 con Brij®58 al 1.0% [p/v] se incluye en el *Anexo 1 punto 1.1*. La curva de calibración para el triclosán se leyó a la longitud de onda de máxima absorción de 283 nm. La validación de las curvas de calibración es fundamental para asegurar que los resultados obtenidos por determinado método son confiables, es así como con fundamentos estadísticos se demuestra que el método es el adecuado para los fines previstos. La curva de calibración para triclosán fue validada en términos de linealidad, precisión, exactitud, límites de detección y cuantificación (*Anexo 1 punto 1.1 (1.1.1 – 1.1.6)*). Los valores para la aceptación de parámetros de validación (**Tabla 21**.) estuvieron de acuerdo con la Guía de Validación de Métodos Analíticos del CNQFBM, AC (CNQFBM, 2002).

Tabla 21. Parámetros de validación del método analítico evaluados en la curva de calibración para la cuantificación de triclosán en las nanopartículas.

Parámetro	Especificación de acuerdo con la Guía de Validación de Métodos Analíticos	Resultado obtenido	Estatus
Selectividad	La respuesta del método solo se deberá al analito. IC(β1), no debe incluir el cero.	<b>El triclosán es el único analito que absorbe.</b> IC <sub>inf</sub> =0.01676 IC <sub>sup</sub> =0.01689	Conforme a la especificación.
Linealidad	r ≥ 0.98	<b>0.99997</b>	Conforme a la especificación.
	r <sup>2</sup> ≥ 0.98	<b>0.99995</b>	
	C.V. ≤ 2%	<b>0.90516 %</b>	
Precisión	S C.V. ≤ 1.5%	<b>0.00012</b> <b>0.6885 %</b>	Conforme a la especificación.
Exactitud	C.V. del porcentaje de recobro ≤ 2% método espectrofotométrico.	<b>0.71790 %</b>	Conforme a la especificación.
	% de recobro 97-103 método espectrofotométrico.	<b>101.22%</b> <b>103.18%</b> <b>103.40%</b>	
Repetibilidad	El valor de C.V. en ambos días debe ser menor al 2%.	<b>Día 1=2.10212 %</b> <b>Día 2=1.86460 %</b>	Conforme a la especificación.
Límites de cuantificación y detección	r <sup>2</sup> ≥ 0.98	<b>L.C. = 0.03344 [mcg/mL]</b> <b>L.D.= 0.01104[mcg/mL]</b> <b>0.999990</b>	Conforme a la especificación.

Se realizó el respectivo análisis de varianza para la curva de calibración, se encontró que el valor de  $F_{calculada}$  es mayor que  $F_{crítica}$ , por lo que de acuerdo con el criterio de aceptación se rechaza  $H_0$ , lo que indica que existe una relación estadísticamente significativa entre la concentración del triclosán y su absorbancia, el coeficiente de correlación (0.99997) indica la relación relativamente fuerte entre las variables, y el coeficiente de determinación (0.99995) es cercano a 1, indicativo de linealidad de la curva. El porcentaje para el coeficiente de variación fue menor del 2% establecido en los parámetros de validación, lo que indica que la dispersión del conjunto de datos de la curva es baja, considerando lo anterior se pudo determinar la concentración de muestras que se encontraban en un intervalo de concentraciones que comprendían de 8.1 a 81 [mcg/mL]. Conjuntamente, los resultados obtenidos nos permiten asegurar que el método propuesto para la cuantificación de triclosán es adecuado para los fines propuestos. Para el cálculo del porcentaje de triclosán en las nanopartículas y la eficiencia de encapsulación para cada lote, se emplearon las ecuaciones propuestas por Leroux en 1995 (**Ecuación 1., y 2.**, (Leroux , Alléman , Doelker, & Gurny , 1995)):

**Ecuación 1.**

$$Triclosán\ cargado[\%] = \left( \frac{Cantidad\ de\ triclosán\ en\ las\ nanoesferas}{Cantidad\ de\ nanoesferas} \right) \times (100)$$

**Ecuación 2.**

$$Eficiencia\ de\ encapsulación\ [\%] = \left( \frac{\% \text{ triclosán cargado}}{(\% \text{ triclosán inicial})(1 - fracción\ de\ PVA\ residual)} \right) \times (100)$$

Como se mencionó anteriormente, el PVAL se encuentra adsorbido en la superficie de las nanopartículas, por lo que es necesario introducir un factor de corrección (**Ecuación 2.**) para evitar la sobreestimación de la eficiencia de encapsulamiento. En la **Tabla 22.**, se exponen los valores obtenidos del porcentaje de encapsulamiento del triclosán.

Tabla 22. Porcentaje de triclosán cargado en las nanopartículas de PLGA, eficiencia de encapsulación y eficiencia de proceso.

Lote	Cantidad de PLGA [mg]	Cantidad de triclosán [mg]	Triclosán inicial [%]	Muestra	Eficiencia de encapsulación [%]	Triclosán cargado [%]
1	400	120	23.160	L1a	54.676	12.597
				L1b	55.959	12.893
				L1c	54.736	12.611
				L1d	51.255	11.809
				L1e	49.458	11.395
				L1f	55.050	12.683
			<b>Promedio [%]</b> <b>Desviación estándar [±%]</b>	<b>55.123</b> <b>2.559</b>	<b>12.331</b> <b>0.589</b>	
2	400	200	33.549	L2a	84.597	28.560
				L2b	79.121	26.711
				L2c	86.622	29.244
				L2d	74.148	25.032
				L2e	77.033	26.006
				L2f	66.212	22.353
			<b>Promedio [%]</b> <b>Desviación estándar [±%]</b>	<b>77.956</b> <b>7.401</b>	<b>26.318</b> <b>2.498</b>	

De acuerdo con Mora (2010), los métodos con mejores resultados de encapsulación comprenden la nanoprecipitación y emulsificación – difusión con porcentajes mayores 70. Los valores de eficiencia de encapsulación promedio para los dos lotes preparados fueron de 55.1 y 77.9%, y los porcentajes de triclosán cargado fueron de 12.3 y 26.3, teniendo en cuenta lo obtenido, el Lote 1 presenta una baja eficiencia de encapsulación. El haber empleado un polímero de alto peso molecular (38 a 45 kDa) le proporcionó una mayor viscosidad a la fase orgánica, teóricamente debió conferirle una mejor distribución del fármaco en la matriz, sin embargo, al emplear altos volúmenes de agua durante la elaboración de las nanopartículas, por cuestiones de miscibilidad del acetato de etilo con el agua, el triclosán fue “arrastrado” fuera de los glóbulos de la emulsión hacia la fase externa circundante durante la etapa de difusión, disminuyendo así, la cantidad de triclosán para ser cargada en las nanopartículas.

Uno de los fines de estos sistemas nanoparticulados biodegradables obtenidos es que puedan ser usados para administrar agentes antimicrobianos directamente en el sitio de infección, es decir, dentro de la bolsa periodontal, por periodos prolongados y a concentraciones efectivas. A partir de estudios de liberación *in vitro* es posible caracterizar la velocidad y el mecanismo de liberación desde el sistema nanoparticulado, o en su caso, estimar los niveles de fármaco en el sitio de interés. Diversos métodos para evaluar la liberación de fármacos a partir de formas de dosificación de tamaño nanométrico se han desarrollado, por mencionar algunos: muestreo y separación, flujo continuo y/o membrana de diálisis.

El método empleado para efectuar los estudios de liberación del triclosán fue a través del método de diálisis; las nanopartículas son suspendidas en un determinado volumen, y son separadas a través de una membrana de diálisis de otra fase que se encuentra bajo condiciones *sink*. A determinados intervalos se toman muestras para determinar la cantidad de fármaco liberado y se restituye el volumen retirado, manteniéndose siempre el volumen inicial. Generalmente el volumen dentro de la bolsa debe ser significativamente menor que el medio de liberación. La premisa base de este método es que el fármaco que se libera del sistema nanoparticulado difunda rápidamente de un primer compartimiento a través de la membrana y entre al segundo compartimiento donde se efectúa el muestreo (D'Souza, 2014). Los resultados obtenidos en este trabajo se muestran el **Gráfico 5**.

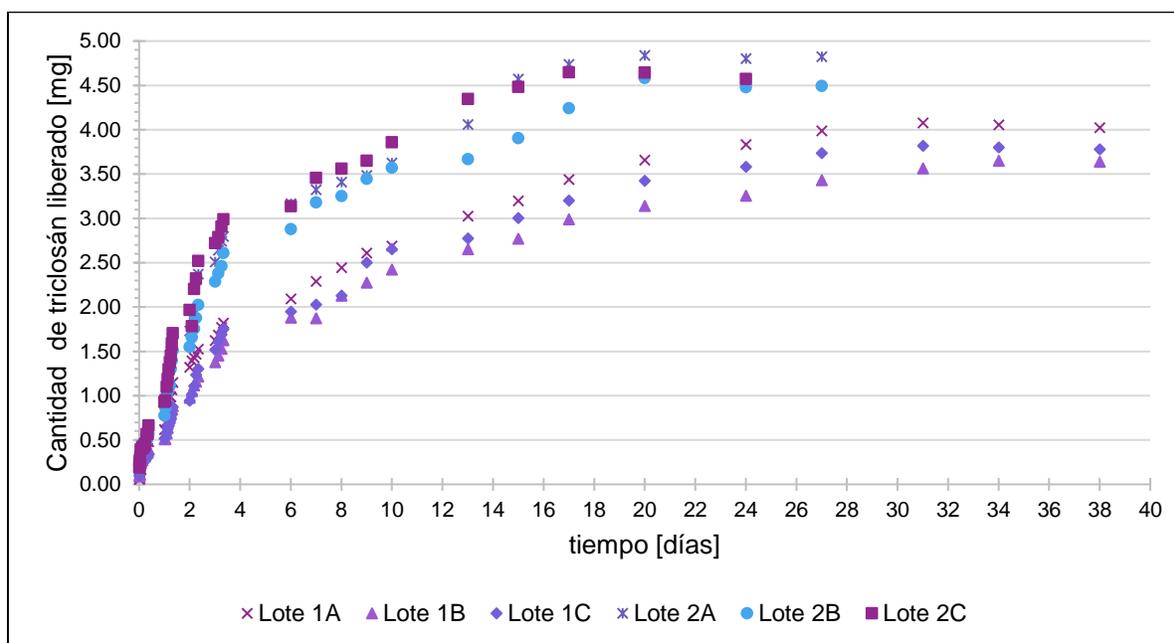


Gráfico 5. Cantidad de triclosán liberado *in vitro* desde nanopartículas de PLGA-triclosán: Lote 1 (12.3%) y Lote 2 (23.1%) en una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 con Brij® 58 al 1% [p/v].

Como primera instancia se evaluó el impacto de la membrana de diálisis en la cinética de liberación del triclosán a partir de las nanopartículas de PLGA obtenidas con el propósito de demostrar que esta no constituye una barrera transcendental para la difusión del triclosán. En el **Gráfico 6**. (ver Anexo 3 punto 3.3 para más detalle) se muestran los porcentajes de triclosán liberados de cada lote de nanopartículas respecto al porcentaje de triclosán cargado y el porcentaje de liberación de una solución de triclosán; los resultados muestran 38 días de liberación, de los cuales a los 24 días el triclosán cargado en el lote de nanopartículas con mayor carga (Lote 2) alcanzó su mayor porcentaje de liberación promedio ( $\pm 88\%$ ) y el lote con menor carga lo presentó a los 31 días ( $\pm 95\%$ ). Así mismo, es posible observar que la difusión del triclosán (solución de triclosán), a través de la membrana (triángulos morados ▲) es de más del 70% en 10 horas, lo que indica que la membrana de diálisis no representó una barrera a la difusión del triclosán, por lo tanto, la membrana empleada fue apropiada para la prueba de liberación. Los datos de la liberación del triclosán libre se ajustaron a dos modelos cinéticos: orden cero y primer orden; el mejor ajuste se obtuvo para el modelo de orden cero con un valor máximo promedio en su coeficiente de correlación ( $R^2$ ) de 0.9804 (ver Anexo 3 punto 3.4).

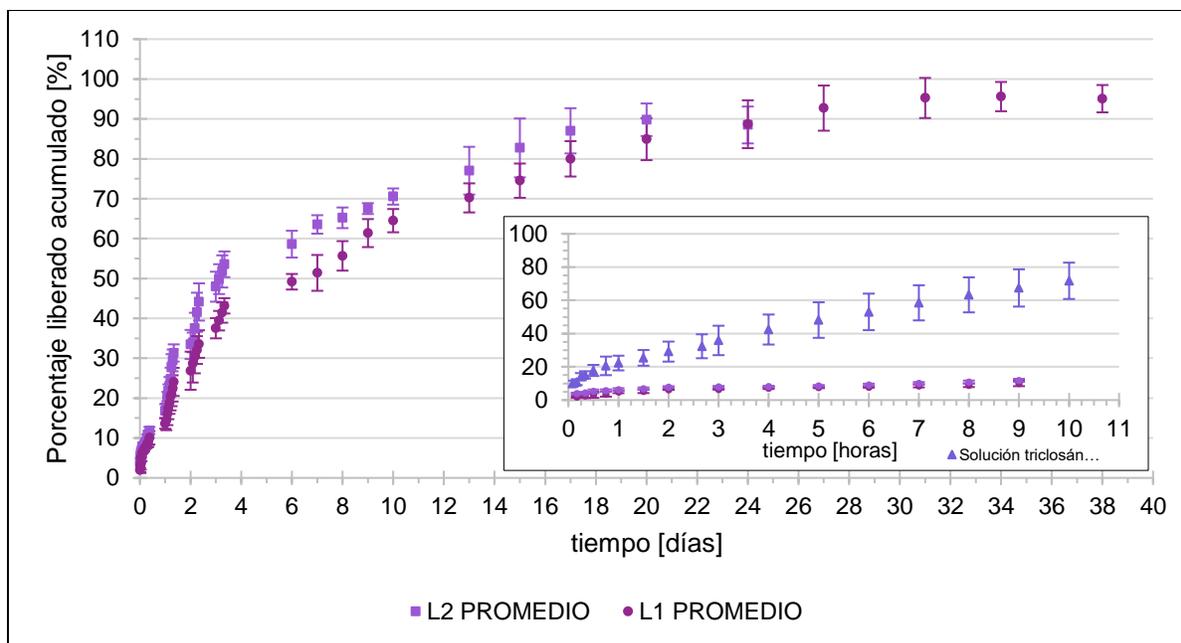


Gráfico 6. Perfil de liberación *in vitro* de triclosán encapsulado en las nanopartículas de PLGA-triclosán, considerando como 100% el triclosán cargado: Lote 1 (12.3%), Lote 2 (23.1%) y perfil de difusión de la solución de triclosán ( $n=3$ ).

Por otro lado, es posible observar las diferencias en las velocidades de liberación entre las nanopartículas de PLGA-triclosán y la velocidad de difusión del triclosán en solución, evidenciando que las nanopartículas poliméricas redujeron la velocidad de liberación del triclosán; el lote con menor proporción de triclosán se libera de manera más lenta que el de mayor proporción. Piñón-Segundo (2003) reportó que para nanoesferas de PLGA-triclosán con 33.33% de carga se liberó el 90% del total de triclosán en un tiempo de 20 minutos atribuyendo que lo anterior fue debido a la presencia de mayor carga de fármaco disperso en la matriz. En este trabajo de tesis, el periodo de liberación del triclosán fue mucho más extenso, logrando una liberación de hasta 5 semanas; esta diferencia sustancial puede atribuirse a que se emplearon diferentes métodos para evaluar la liberación *in vitro*, Piñón-Segundo evaluó un sistema que permitió el contacto directo del medio de disolución con las nanopartículas y los volúmenes de medio de disolución fueron mayores. Es importante mencionar que la liberación de fármacos de sistemas nanoparticulados a base de PLGA está influenciada por varios factores: peso molecular del polímero, relación de monómeros (ácido láctico – ácido glicólico), medio de liberación, tamaño de partícula, etc (Fredenberg, Wahlgren, Reslow, & Axelsson, 2017). De manera general, los perfiles de liberación del triclosán pueden ser divididos en tres periodos:

a) *periodo inicial "burst"*: Durante el cual el triclosán no encapsulado, que se encontraba adsorbido o enlazado débilmente en la superficie, fue liberado al medio en función de su solubilidad. La velocidad de liberación fue relativamente "alta" dentro de las primeras 48 horas con un porcentaje de liberación del  $\pm 25\%$  para el Lote 1 y de  $\pm 37\%$  para el Lote 2. Como la degradación del polímero es despreciable en estos puntos temporalmente "tempranos" (dentro de los primeros 2 días de la liberación del fármaco), la disolución y la difusión del fármaco son los procesos dominantes de transferencia de masa.

b) *periodo de liberación lenta*: El PLGA comenzó a hidratarse debido a la penetración del medio circundante en la matriz, por lo que el triclosán que se encontraba cerca de la superficie se liberó a una velocidad gradualmente decreciente. La velocidad de liberación de los sistemas de administración de fármacos controlados por difusión disminuye con el tiempo debido a las vías de difusión en aumento (las regiones cercanas a la superficie se agotan) (Crank, 1975). Recordemos que las características fisicoquímicas del sistema a través del cual difunde el triclosán cambian significativamente con el tiempo. Al contacto con el agua, los enlaces del PLGA comenzaron a escindirse hidrolíticamente, es decir, los enlaces éster se dividieron generando productos oligoméricos y monoméricos solubles, lo que conlleva a la formación de poros, en este proceso la difusión del triclosán y la hidratación/degradación del polímero fueron los procesos dominantes.

c) *periodo final de liberación*: El triclosán remanente en la matriz se liberó y el medio se mantuvo en un estado de equilibrio. Dado que las matrices de PLGA están sometidas a erosión masiva a valores de pH ácidos y neutros, puede tomar algún tiempo la degradación del polímero hasta una longitud crítica de cadena. En el **Gráfico 7.**, se muestran los porcentajes liberados para cada tiempo tomando como 100% la cantidad máxima liberada en el equilibrio ( $M_{\infty}$ ), en el *Anexo 3 punto 3.5* se muestra de manera más detallada la liberación para cada muestra.

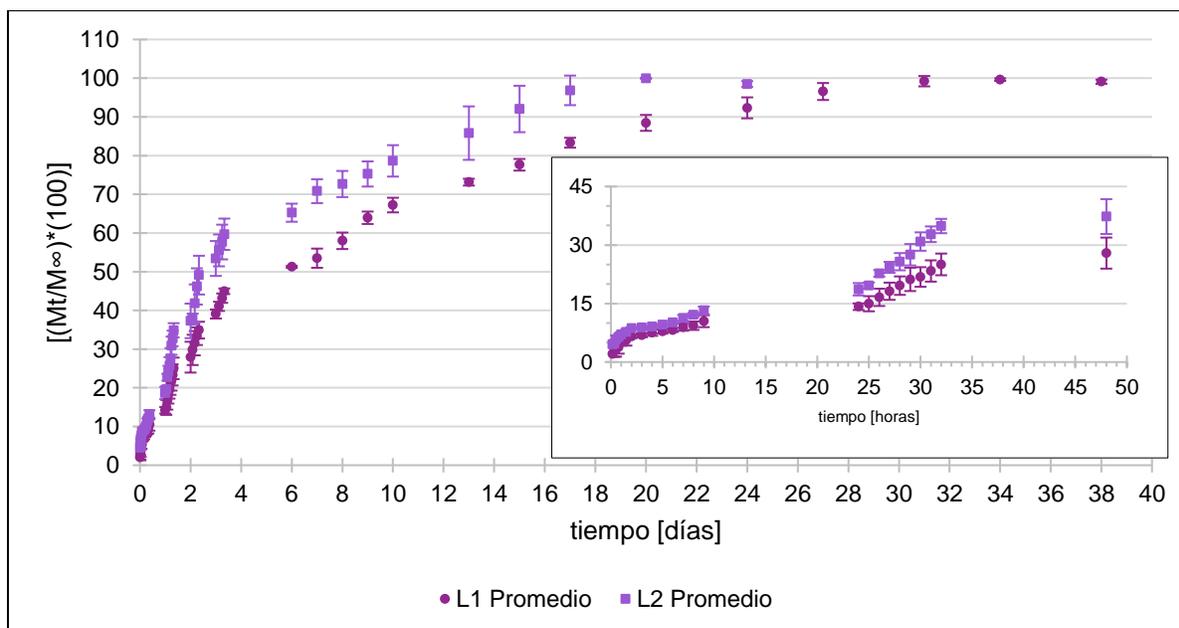


Gráfico 7. Perfil de liberación in vitro de triclosán encapsulado en las nanopartículas de PLGA-triclosán, considerando como 100% la cantidad máxima liberada; Lote 1 (12.3%) y Lote 2 (23.1%) ( $n=3$ ).

La liberación de fármacos encapsulados a partir de matrices poliméricas es necesaria para cumplir el objetivo terapéutico de liberación de fármaco para permitir un tratamiento eficaz de la enfermedad específica. En principio, la liberación puede controlarse mediante difusión, erosión y/o eventos mediados por ósmosis o, combinaciones de estos mecanismos.

Con la finalidad de caracterizar el posible mecanismo de liberación del triclosán de las nanopartículas, los datos se ajustaron a seis modelos (Costa & Sousa Lobo, 2011):

1. Modelo semi-empírico de Korsmeyer-Peppas ( $\frac{M_t}{M_\infty} = K_k t^n$ )
2. Modelo de Higuchi ( $\frac{M_t}{M_\infty} = K_H \sqrt{t}$ )
3. Modelo cinético de orden cero ( $M_t = M_\infty + K_0 \times t$ )
4. Modelo cinético de primer orden ( $\ln M_t = \ln M_\infty + K_1 \times t$ )
5. Modelo de Weibull ( $\log \left[ -\ln \left( 1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right) \right] = \beta \times \log t - \ln \alpha$ )
6. Modelo de Hixson-Crowell ( $\sqrt[3]{M_\infty - M_t} \times 100 = K_H \times t$ )

En la **Tabla 23.**, se muestran los parámetros obtenidos para cada modelo ajustado y su evaluación estadística. Los tratamientos de los datos y gráficos para cada modelo se incluyen en el Anexo 3 ver punto 3.6 y 3.7.

Tabla 23. Parámetros obtenidos de los modelos matemáticos empleados para describir la liberación del triclosán de nanopartículas poliméricas.

Lote	Modelo	Korsmeyer-Peppas ("n")			Higuchi ( $K_H$ mg/min <sup>1/2</sup> )			Orden cero ( $K_0$ mg/min)			
	Muestra	A	B	C	A	B	C	A	B	C	
1	Parámetro (K)	0.5807	0.4749	0.4353	0.0055	0.0050	0.0052	2.662E-05	2.353E-05	2.711E-05	
	R <sup>2</sup>	0.9855	0.9650	0.9156	0.9856	0.9841	0.9809	0.8552	0.8621	0.8769	
	Criterios de selección del modelo	R <sup>2</sup> ajustada	0.9851	0.9639	0.9131	<b>0.9853</b>	<b>0.9837</b>	<b>0.9804</b>	0.8515	0.8587	0.8738
		AIC	-136.2117	-118.6571	-92.1761	<b>-285.7799</b>	<b>-286.9355</b>	<b>-273.071</b>	-186.4411	-191.952	-192.9905
		PRESS	0.6891	1.1131	2.3588	<b>0.0547</b>	<b>0.0641</b>	<b>0.0712</b>	0.5694	0.5736	0.4973
	Modelo	Primer orden ( $K_1$ min <sup>-1</sup> )			Weibull ("b")			Hixson-Crowell ( $K_{HC}$ mg/min <sup>1/3</sup> )			
	Parámetro (K)	-8.088E-05	-7.098E-05	-8.128E-05	0.6661	0.5915	0.5715	-1.286E-04	-1.094E-04	-1.270E-04	
	R <sup>2</sup>	0.9718	0.9799	0.9722	0.9846	0.9580	0.9148	0.9748	0.9758	0.9798	
	Criterios de selección del modelo	R <sup>2</sup> ajustada	0.9711	0.9794	0.9715	0.9843	0.9571	0.9128	0.9742	0.9752	0.9793
		AIC	-166.8123	-185.1711	-166.95	-214.784	-183.4842	-151.131	-131.8418	-138.8445	-142.6935
PRESS		1.162	0.869	1.1857	0.2876	0.6682	0.1256	1.8684	1.7901	1.14647	
Lote	Modelo	Korsmeyer-Peppas ("n")			Higuchi ( $K_H$ mg/min <sup>1/2</sup> )			Orden cero ( $K_0$ mg/min)			
	Muestra	A	B	C	A	B	C	A	B	C	
2	Parámetro (K)	0.4309	0.4195	0.4600	0.0065	0.0063	0.0072	4.003E-05	3.888E-05	4.735E-05	
	R <sup>2</sup>	0.9189	0.9148	0.9347	0.9666	0.9670	0.9565	0.8335	0.8333	0.8097	
	Criterios de selección del modelo	R <sup>2</sup> ajustada	0.9161	0.9119	0.9323	<b>0.9657</b>	<b>0.9661</b>	0.9553	0.8292	0.8288	0.8047
		AIC	-88.8239	-88.8319	-83.9647	<b>-234.4637</b>	<b>-237.2354</b>	<b>-215.5568</b>	-170.2286	-172.4255	-158.0261
		PRESS	1.8837	1.8932	1.5032	<b>0.1054</b>	<b>0.1019</b>	<b>0.146</b>	0.5519	0.5403	0.6816
	Modelo	Primer orden ( $K_1$ min <sup>-1</sup> )			Weibull ("b")			Hixson-Crowell ( $K_{HC}$ mg/min <sup>1/3</sup> )			
	Parámetro (K)	-1.226E-04	-9.432E-05	-1.359E-04	0.5544	0.5384	0.5955	-2.048E-04	-1.743E-04	-2.327E-04	
	R <sup>2</sup>	0.9306	0.9666	0.9654	0.9208	0.9244	0.9363	0.9502	0.9374	0.9427	
	Criterios de selección del modelo	R <sup>2</sup> ajustada	0.9288	0.9657	<b>0.9644</b>	0.9187	0.9224	0.9346	0.9489	0.9357	0.9411
		AIC	-120.1147	-171.8215	-149.046	-149.8108	-154.1745	-112.9537	-93.1616	-96.3304	-86.4954
PRESS		2.5818	0.5839	0.9045	0.9343	0.8351	2.0885	3.7773	3.535	3.0105	

R<sup>2</sup> : Coeficiente de determinación; AIC: Criterio de Información de Akaike; PRESS: Suma de los Cuadrados de Error de Predicción.

La liberación de fármacos a partir de sistemas poliméricos nanoparticulados se suele considerar como una combinación de mecanismos de transporte Fickiano (difusión) y no Fickiano a través de las cadenas del polímero. En 1983 Korsmeyer y colaboradores (Korsmeyer, Doelker, Gurny, Buri, & Peppas, 1983) desarrollaron una ecuación semi-empírica que describe la liberación de fármacos de sistemas poliméricos, más tarde Ritger y Peppas en 1987 (Ritger & Peppas, 1987a) (Ritger & Peppas, 1987b) propusieron un modelo semi-empírico que describe la liberación de la fracción de una sustancia cuando el mecanismo predominante es una combinación de estos mecanismos (**Ecuación 3.**), estableciendo una relación entre la liberación y el tiempo:

**Ecuación 3.**

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n$$

Donde  $M_t$  es la cantidad de fármaco liberado al tiempo  $t$ ,  $M_\infty$  es la cantidad de fármaco liberado en el tiempo infinito,  $K$  representa una constante cinética y “ $n$ ” un exponente difusional que indica el probable mecanismo físico de transporte y el tipo de liberación. El valor de “ $n$ ” se relaciona con la geometría de la matriz y si el sistema es hinchable o no (Bruschi, 2015) (ver **Tabla 24.**). Para la determinación del exponente “ $n$ ” solamente deben tomarse en cuenta aquellos valores donde  $M_t/M_\infty < 0.6$ .

Tabla 24. Mecanismo de transporte y tipo de liberación de acuerdo con el valor del exponente de difusión “ $n$ ” en el modelo semi-empírico de Korsmeyer-Peppas.

Forma geométrica	Exponente de difusión		Mecanismo de liberación	Velocidad de liberación en función del tiempo
	Matriz hinchable	Matriz no hinchable		
Esférica	0.43	0.43	Difusión fickiana	Dependiente del tiempo $f(t^{1/2})$
	$0.43 < n < 0.85$	$0.43 < n < 1.0$	Transporte anómalo	Dependiente del tiempo $f(t^{n-1})$
	0.85	1.0	Transporte caso II	Independiente del tiempo
	$> 1.0$	$> 1.0$	Transporte Super caso II	Dependiente del tiempo $f(t^{n-1})$

En la **Tabla 24.**, se reportan los valores experimentales del exponente difusional obtenidos de la adaptación al modelo de Korsmeyer-Peppas. El menor valor propuesto para el exponente difusional es 0.43, los valores obtenidos para las liberaciones del lote con menor carga son mayores a 0.43 pero menores a 1.0 en sus tres muestras; para el lote con mayor carga solamente una de las tres muestras presentó un valor “ $n$ ” menor a 0.43 ( $B=0.4195$ ), los valores de “ $n$ ” indican que la liberación del triclosán siguió un transporte anómalo, es decir, la liberación del triclosán fue una combinación de difusión fickiana y transporte caso II, donde la velocidad de difusión del solvente y la relajación de las cadenas poliméricas poseen orden de magnitud similares y la liberación es dependiente del tiempo que implica procesos de difusión y erosión. Martínez-Pérez y colaboradores (2018) prepararon nanopartículas de PLGA cargadas con clotrimazol, sus perfiles de liberación ajustados sugieren que el mecanismo de liberación es difusional con valores en “ $n$ ” de 0.43. No obstante, se podría decir que existe, ligeramente, un predominio por el proceso de difusión, siendo confirmado por el mejor ajuste que obtuvieron los datos con el modelo de

Higuchi, empleando como criterios de selección del modelo: el coeficiente de determinación ajustado ( $R^2$ ), el criterio de información de Akaike (AIC) y el valor PRESS (Predicted Residual Error Sum of Squares).

En 1961, Higuchi publicó, probablemente, la más famosa y más frecuente ecuación matemática usada que describe la velocidad de liberación de fármacos de sistemas matriciales (**Ecuación 4.**). Además, en 1963 propuso el “mecanismo de medicación de acción sostenida” (Higuchi, 1963), lo que permitió desarrollar varios modelos teóricos para describir la liberación de fármacos solubles en agua y poco solubles incorporados en sistemas matriciales sólidos y semi-sólidos en diferentes geometrías. Higuchi describe la liberación del medicamento como un proceso controlado por difusión basado en la ley de Fick dependiente de la raíz cuadrada del tiempo (Costa & Sousa Lobo, 2011).

**Ecuación 4.**

$$f_t = Q = \sqrt{\frac{D\varepsilon}{\tau} \times (2C - \varepsilon C_s) \times C_s t}$$

Donde  $Q$  es la cantidad acumulada de fármaco liberado en el tiempo  $t$  por unidad de área,  $\varepsilon$  es la porosidad del sistema,  $\tau$  es el factor de tortuosidad,  $C$  es la cantidad inicial de fármaco contenido en el sistema,  $C_s$  es la solubilidad del fármaco en el medio y  $D$  es el coeficiente de difusión del fármaco en el medio. Es importante tener en cuenta que el modelo de Higuchi presenta determinadas limitaciones (Siepmann & Peppas, 2012):

1. La concentración inicial del fármaco en el sistema es mucho mayor que su solubilidad en el mismo.
2. La difusión es unidireccional.
3. El espesor del sistema es mucho más mayor que el tamaño de las moléculas de fármaco.
4. La hinchazón o disolución del sistema es insignificante.
5. La difusividad del fármaco es constante.
6. Durante todo el proceso de liberación las condiciones *sink* se mantienen constantes.

Considerando las limitaciones mencionadas, el mecanismo propuesto sugiere que las moléculas de triclosán disuelto en las nanopartículas de PLGA difunden hacia el medio circundante o medio de disolución. Debido a que existe un exceso de triclosán sólido en el sistema (nanopartícula) y está en contacto con el triclosán disuelto, se tiene lugar a una “disolución parcial” del triclosán sólido cercano a la superficie. Fortuitamente, el triclosán sólido se disuelve por completo y, es entonces cuando los niveles de triclosán disuelto en esta región del sistema están por debajo de la solubilidad de este. El proceso de hidratación relaja las cadenas de PLGA y mejora la difusión del triclosán que se encuentra alejado de la superficie. La tasa de absorción de agua (hidratación relativa) disminuye al amplificar la profundidad de penetración del medio (Siepmann & Peppas, 2011), la concentración de triclosán permanecerá constante mientras exista triclosán sólido en equilibrio con las moléculas de triclosán disuelto, el proceso se repetirá innumerables ocasiones hasta agotar el triclosán en la nanopartícula.

Los coeficientes de determinación ajustados obtenidos, posterior al análisis de regresión lineal, para este modelo son los que mayor valor presentaron, es decir, explican más del 96.6% (Lote 2)

y hasta un 98.5% (Lote 1) la variación de los datos (ver **Tabla 23**). Estos resultados son similares a los reportados por Alcalá y colaboradores (2013) donde prepararon sistemas nanoparticulados con el mismo polímero cargados con un péptido y una proteína, las cuales fueron infiltradas en microesferas porosas biodegradables, los perfiles de liberación que obtuvieron indicaron que los activos cargados se liberan por un mecanismo de difusión a través de un sistema tipo matricial. Wang, Duan, & Weng (2015) indicaron que nanopartículas de PLGA-triclosán liberaron el activo por difusión a través de la red polimérica y que la cantidad remanente indica una posible interacción entre el fármaco y el polímero.

Para determinar el tipo de cinética de liberación que siguen las liberaciones se analizaron los datos experimentales de acuerdo con una cinética de orden cero y de primer orden, los valores obtenidos se muestran en la **Tabla 23**. Como se observa los valores de  $R^2$  ajustada para una cinética de orden cero son menores del 0.88 para ambos lotes, recordemos que este modelo es aplicable únicamente a formas farmacéuticas que no se disgregan y que liberan el activo de manera lenta (asumiendo que el área que se expone al medio es constante y que nunca se alcanzan las condiciones de equilibrio). Las formas farmacéuticas que cumplen este perfil liberan la misma cantidad de activo por unidad de tiempo (Costa & Sousa Lobo, 2011).

Por otro lado, los valores de  $R^2$  ajustada, para una cinética de orden uno, son menores de 0.98 para el lote con menor carga de activo (Lote 1), no obstante, los valores en sus muestras  $B_{(0.9666)}$  y  $C_{(0.9654)}$  para el lote con mayor carga (Lote 2) son muy cercanos a los obtenidos para el modelo de Higuchi, lo que nos pone en interrogante cuál es el mejor modelo que explica la liberación de ese lote. Sí se toma en cuenta los tres criterios de selección ( $R^2_{ajus}$ , valor AIC y valor PRESS), cuando se comparan modelos con el mismo número de datos, el coeficiente de determinación ajustado ( $R^2_{ajus}$ ) es más significativo que el coeficiente de determinación ( $R^2$ ), si consideramos únicamente el valor de  $R^2$  y se adicionan nuevos parámetros al modelo;  $R^2$  permanecerá constante o aumentará, pero no nos indicará si los parámetros añadidos realmente mejoran el modelo; en otras palabras, el “mejor” modelo será el que posea el coeficiente de determinación ajustado más alto. Por otro lado, el Criterio de Información de Akaike (AIC) nos indica la bondad de ajuste basada en la máxima verosimilitud (Faraway, 2016); es decir, al comparar varios modelos para un conjunto dado de datos, se considera que el modelo asociado con el valor más pequeño brinda el mejor ajuste a ese conjunto. Considerando lo anterior, el modelo que presenta valores AIC más pequeños es el modelo de Higuchi (AIC = -215.5 hasta -237.2), descartando la probabilidad de ajuste a una cinética de Primer Orden (AIC= -140 hasta -233). Finalmente, los valores PRESS pequeños obtenidos para el modelo de Primer Orden (PRESS= 0.58 hasta 2.58) no son lo suficientemente pequeños como los obtenidos por el modelo de Higuchi (PRESS= 0.10 hasta 0.14), recordando que este valor es calculado con fin de evaluar la capacidad de predicción del modelo (Jones, 2002), mientras más pequeño sea el valor, mejor es la capacidad de predicción del modelo. Las formas farmacéuticas que siguen cinéticas de Primer Orden son aquellas que contienen un fármaco hidrosoluble en una matriz porosa y su liberación es proporcional a la cantidad de fármaco remanente (Mäder, Lehner, Liebau, & Plontke, 2018).

En relación con el modelo de Weibull, para ambos lotes se obtuvieron valores de  $R^2_{ajus}$  menores a 0.96 y valores mayores de AIC (-112 hasta -183). Este modelo es una función de distribución con la propiedad de describir los fenómenos y procesos asociados a un tiempo finito. Está basado en una función propuesta inicialmente por Weibull (1951), más tarde Langenbucher (1972) la adaptó para describir las curvas de liberación de fármacos, la ecuación (**Ecuación 5.**) se expresa en términos de la fracción del fármaco acumulado en la solución en el tiempo.

**Ecuación 5.**

$$\frac{X}{X_{\infty}} = 1 - \exp[-\alpha(t^{\beta})]$$

Donde, X es la cantidad de fármaco liberado al tiempo t,  $X_{\infty}$  es la cantidad de fármaco liberado en el tiempo infinito,  $\alpha$  es el parámetro de escala equivalente a la constante de velocidad de liberación aparente y  $\beta$  es el parámetro de “forma”. En esta ecuación,  $\alpha$  explica la velocidad del proceso y  $\beta$  explica la forma de la curva; cuando  $\beta = 1$  la curva es exponencial, si  $\beta > 1$  la curva es sigmoide o en forma de “S” con una curvatura ascendente delimitada por un punto de inflexión, y cuando  $\beta < 1$  la curva es parabólica con una pendiente inicial alta y un carácter exponencial constante (D’Souza, Faraj, & DeLuca, 2005). Tomando en consideración lo anterior, los valores para el parámetro  $\beta$  obtenidos con el ajuste a este modelo son mayores a 0.5 pero menores a 1 (0.53-0.66), lo cual indica que la curva de liberación presenta una pendiente inicial “alta” o efecto “burst” inicial correspondiente a la liberación del triclosán que se encuentra en la superficie de la nanopartícula y posterior a este evento la velocidad de liberación disminuye.

Finalmente, los valores de coeficiente de determinación ajustado obtenidos para el modelo propuesto por Hixson y Crowell fueron menores del 0.98 (0.979 - 0.935). En (1931) Hixson y Crowell descubrieron que el área regular de un grupo de partículas es proporcional a la raíz cúbica de su volumen, usando esta relación, propusieron la siguiente ecuación:

**Ecuación 6.**

$$\sqrt[3]{W_0} = \sqrt[3]{W_i} + K_{HC} \times t$$

Donde  $W_0$  es la cantidad inicial de fármaco en la forma de dosificación,  $W_i$  es la cantidad remanente de fármaco en la forma de dosificación al tiempo t y  $K_{HC}$  es la constante que relaciona la superficie y el volumen. Esta ecuación se aplica principalmente a tabletas, en las cuales la disolución de la forma de dosificación ocurre en planos paralelos a la superficie de esta, disminuyendo proporcionalmente con el tiempo, pero la forma geométrica inicial se mantiene constante (Dash, Murthy, Nath, & Crowdhury, 2010). Analizando lo anterior, este modelo no permite explicar la liberación del triclosán, dado que no hay una disminución de superficie de las nanopartículas debido a las propiedades de hidrofobicidad que presenta el PLGA con el medio circundante.

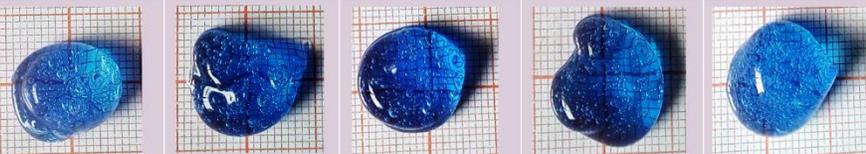
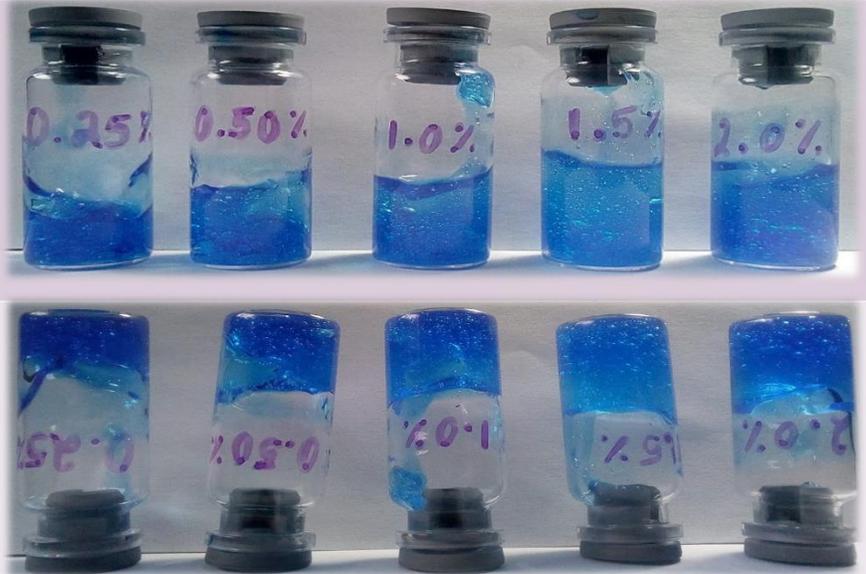
## 2. PREPARACIÓN DE GELES BIOADHESIVOS

Una vez desarrolladas y caracterizadas las nanopartículas, se procedió a la elaboración de geles bioadhesivos para su posible uso como sistemas de administración periodontal. Si bien, el proceso de elaboración de geles es fácil, de bajo costo y no requiere de equipos de “alta tecnología” para su obtención. Se consideraron dos tipos de polímeros bioadhesivos: Carbopol® 974P NF y Pluronic® F127, como se mencionó en la metodología experimental, se seleccionó el método en frío para la preparación de los geles de Pluronic® F127 en un rango de concentraciones que fueron desde el 15% hasta el 30% [p/p]. Con respecto a los geles de Carbopol® 974P NF se prepararon siguiendo el método establecido por Barry y Meyer (1979) en un rango de concentraciones de 0.25 % hasta 2.0 % [p/p].

Los carbómeros y los poloxámeros son geles que se usan comúnmente en productos cosméticos y farmacéuticos debido a su alta estabilidad y baja toxicidad. Entre los poloxámeros, el poloxámero 407 (Pluronic® F127) se ha usado ampliamente en formulaciones tópicas para administración de fármacos gracias a sus propiedades termosensibles, su alta capacidad de solubilización y sus buenas propiedades de liberación. Por otro lado, los carbómeros son polímeros de ácido acrílico de naturaleza hidrofílica, dado a las estructuras altamente reticuladas que forman, los hacen candidatos potenciales para su uso en formulaciones tópicas; recientemente su mayor uso se ha dado a las excelentes propiedades reológicas y mucoadhesivas que posee. El Carbopol® 974P NF y 971P NF no contienen residuos de benceno y están polimerizados en acetato de etilo, bajo esta razón son una alternativa toxicológicamente preferente al Carbopol® 934P o 940. Una vez obtenidos los geles fueron evaluados sus atributos sensoriales y caracterizados fisicoquímicamente. En las **Tablas 25.**, y **26.**, se pueden apreciar los resultados de cada atributo evaluado, además en el *Anexo 4 punto 4.1 y 4.2* se incluyen los resultados de transparencia y aplicación sobre piel.

Todos los geles de Carbopol® 974P NF se obtuvieron satisfactoriamente, durante la preparación de los sistemas se observó que el polímero se incorporó lentamente en el medio de dispersión, a pesar de lo anterior, los sistemas mostraron homogeneidad, estuvieron libres de agregados, aunque con presencia de burbujas. Ninguno de los sistemas presentó coloración propia, motivo por el cual fue necesario la incorporación del colorante azul de anilina (solución saturada) para obtener una mejor apreciación de los sistemas. Todos los sistemas exhibieron translucidez y consistencia semisólida, así como un aumento gradual de “firmeza visual”, la cual fue dependiente de la concentración del agente gelificante; sin embargo, está no fue un factor que afectará su aplicación y/o distribución sobre la piel.

Tabla 25. Atributos sensoriales evaluados para los geles de Carbopol® 974P NF.

	CARBOPOL® 974P				
CONCENTRACIÓN [% p/p]	0.25%	0.50%	1.00%	1.50%	2.00%
COLOR	Sin color propio.				
TRANSPARENCIA	Translúcido.				
ASPECTO	Homogéneo, ausencia de agregados, presencia de burbujas.				
OLOR	Ligeramente ácido.				
TEXTURA	De carácter untuoso, altamente viscoso.				
CONSISTENCIA	Semisólida con aumento gradual de firmeza.				
					
					

Los sistemas de Pluronic® F127 presentaron variabilidad entre cada sistema, los sistemas con concentraciones menores al 20% [p/p] presentaron transparencia, los sistemas restantes mostraron translucidez, es decir, la transmisión de luz se permitió más no la nitidez del fondo de contraste. Al igual que los geles de Carbopol® 974P NF, los sistemas desarrollados no poseen coloración propia. Todos los sistemas a temperatura de refrigeración ( $\approx 4^{\circ}\text{C}$ ) se comportaron como fluidos viscosos móviles, no obstante, a temperatura ambiente los sistemas con concentración mayor a 20% [p/p] se presentaron como geles translúcidos semi-sólidos. Concerniente a los factores de textura y consistencia se presentaron variabilidad con respecto a la concentración de los sistemas. Es importante señalar que la textura es un atributo que afecta el proceso y el manejo del producto, a su vez determina la vida útil y la aceptación de un producto por parte del consumidor, sin bien la textura del producto está determinada por las propiedades estructurales, mecánicas y de superficie que éste posea.

Tabla 26. Atributos sensoriales evaluados para los geles de Pluronic® F127.

	PLURONIC® F127							
CONCENTRACIÓN [% p/p]	15%	16 %	17%	18%	19%	20%	25%	30%
COLOR	Sin color propio.							
TRANSPARENCIA	Transparente					Translúcido		
ASPECTO	Homogéneo, ligera presencia de burbujas.					Homogéneo, presencia de burbujas.		
OLOR	Sin olor.							
TEXTURA	Lisa, líquido viscoso.							
CONSISTENCIA	Líquido ligeramente viscoso.					Líquido moderadamente viscoso.		Líquido altamente viscoso.
	Líquida fluida					Semisólida con carácter untuoso.		

Posterior a la evaluación visual y sensorial de cada sistema, se evaluaron propiedades fisicoquímicas: pH, temperatura de gelificación y viscosidad. El pH es una de las principales variables que pueden influir en la difusividad de los fármacos en vehículos semisólidos, el control de esta variable es crítico para la exitosa administración bucal de fármacos ionizables, así como para evitar posibles daños y/o irritaciones en el sitio de aplicación (mucosa gingival). Los sistemas de administración deben de poseer valores de pH que no sobrepasen la neutralidad de la saliva humana de 5.8 a 7.5 (Salamat-Miller , Chittchang, & Johnston, 2005). Los resultados obtenidos de la determinación de este parámetro se pueden observar en el **Gráfico 8.**, y en más específicamente en el *Anexo 4 punto 4.3 (4.3.1)*.

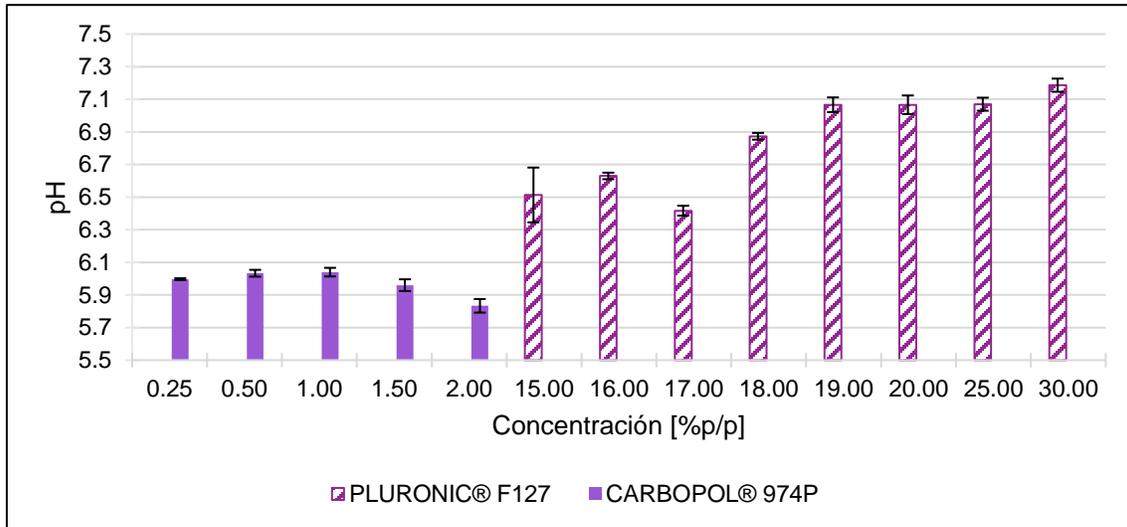


Gráfico 8. Valor de pH para cada sistema semisólido bioadhesivo preparado.

Si bien, el valor de pH de cada sistema no sobrepaso el intervalo de neutralidad de la saliva. Bruschi y colaboradores (2007) formularon geles de poloxámero 407 (15%) y Carbopol® 974P (0.25%) con extracto de *Propolis* para el tratamiento de enfermedades periodontales, los valores de pH que obtuvieron fueron de  $6.1 \pm 0.577$  y  $5.4 \pm 0.1527$ , respectivamente. Vale la pena señalar que el pH también puede influir en la carga superficial del moco, así como en ciertos grupos ionizables de los polímeros, que podrían afectar la intensidad de la mucoadhesión.

La caracterización de las propiedades mecánicas de las formulaciones semisólidas es solicitada cada vez más por organismos reguladores (FDA), las propiedades reológicas, las relaciones de esfuerzo de corte / velocidad de corte y los módulos viscoelásticos (pérdida, almacenamiento y modulo complejo) respaldan las afirmaciones de equivalencia estructural (Kryscio, y otros, 2017). La reología de los semisólidos es sensible a los cambios en su microestructura, cambios drásticos afectarán su aplicación y suministro del activo sobre el tejido en el cual es aplicado, lo que resultará en una variación en su rendimiento terapéutico. Las formulaciones diseñadas para la administración de fármacos dentro de la bolsa periodontal deben extenderse adecuadamente una vez que son colocadas en el sitio de interés, por tales motivos la evaluación de extensibilidad (spreadability) o capacidad de propagación fue requerida. Los resultados obtenidos de esta prueba se muestran en el **Gráfico 9.**; las fotografías de los sistemas se observan en el *Anexo 4 punto 4.1 y 4.2*, los resultados se muestran en el *Anexo punto 4.3.3*.

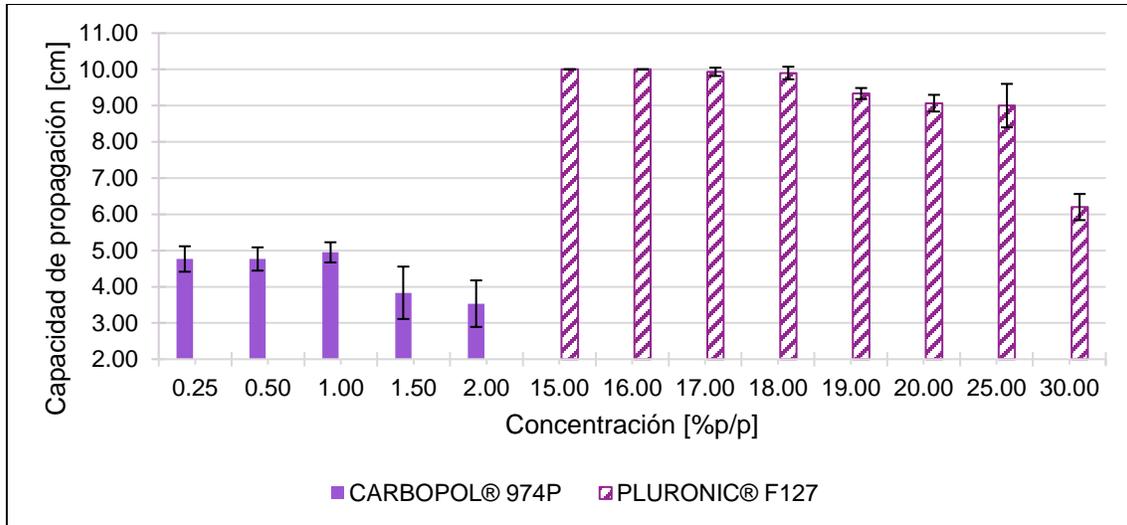


Gráfico 9. Capacidad de propagación para los lotes preparados de geles de Carbopol® 974P NF y Pluronic® F12.

Como se puede observar en el **Gráfico 9.**, la capacidad de propagación se vio afectada significativamente por el grado de concentración para ambos geles, indicándonos que altas concentraciones del polímero conducirá a un aumento en la viscosidad de la formulación disminuyendo así el comportamiento de dispersión del polímero en una superficie. Tamburic & Duncan (2015) sugirieron que la resistencia de los geles está relacionada con el grado de reticulación en la red polimérica, el Carbopol® 974P es un gel altamente reticulado que produce geles altamente viscosos, lo que explica entonces la poca capacidad de propagación presentada. Los sistemas preparados se encontraron en un rango de 4.77 – 3.53 cm. Los sistemas de Pluronic® F127, específicamente aquellos sistemas menores al 20% [p/p], presentaron diámetros de propagación mayores que los de mayor concentración (30% [p/p]), esto fue debido a que valores bajos de concentración disminuyen la repulsión entre las cadenas y por ende la reticulación entre éstas, aumentando la capacidad de propagación.

Con el objetivo de desarrollar un sistema de administración de fármacos adecuado para aplicaciones bucales (periodontales), se evaluaron las propiedades termosensibles que poseen los sistemas preparados de Pluronic® F127. La transición sol – gel se caracterizó al monitorear la propiedad de flujo de cada sistema en función de la temperatura, siguiendo la técnica propuesta por Miller y Donovan (1982). El efecto de la temperatura se evaluó desde 5 hasta 40 °C, haciendo especial énfasis a las temperaturas de 25 y 37 °C, lo anterior considerando lo que sería la temperatura ambiente ( $\approx 25$  °C) y la temperatura de la bolsa periodontal 36.8 °C (Hodges, 1998). En el **Gráfico 10.**, se observan los valores obtenidos experimentalmente y más detalladamente en el *Anexo 4 punto 4.3.2.*

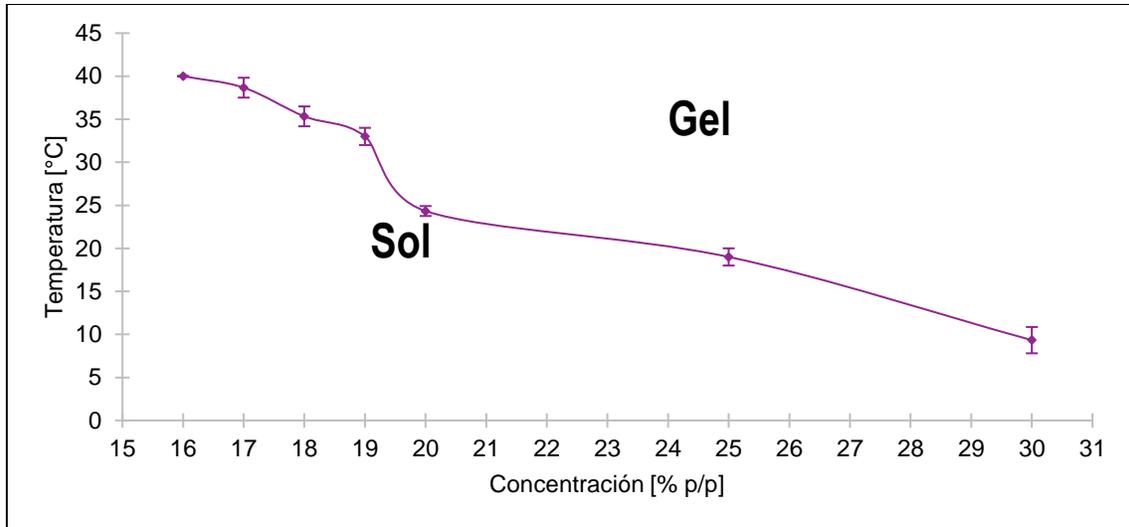


Gráfico 10 . Influencia de la concentración del Pluronic® F127 en la temperatura de transición sol-gel.

Los resultados obtenidos expresan que los sistemas con concentraciones mayores (25 y 30% [p/p]) poseen temperaturas de transición más bajas que las formulaciones con una menor concentración de poloxámero (15 – 16 % [p/p]). Este resultado está de acuerdo con lo referido a la literatura que describe una disminución en la temperatura de transición con el aumento de la concentración de poloxámero (Gratieri, y otros, 2010). Se sabe que cuando la concentración y la temperatura del polímero están por encima de su valor crítico, las moléculas de poloxámero en solución acuosa se “autoensamblan” para formar micelas esféricas con un núcleo de óxido de polipropileno deshidratado, el cual está rodeado de cadenas de óxido de polietileno hidratado. La transición sol-gel es el resultado del enmarañamiento y empaquetamiento micelar con el aumento de la temperatura. La **Tabla 27.**, muestra las inspecciones visuales representativas de todos los sistemas a las temperaturas de 25 y 37 °C.

Tabla 27. Inspección visual representativa de los sistemas de Pluronic® F127 a temperatura ambiente (≈25°C) y temperatura de la bolsa gingival (≈37°C).

Temperatura de transición sol – gel del Pluronic® F127.					
Concentración [%p/p]	25 °C	37°C	Concentración [%p/p]	25°C	37°C
15			19		
16			20		
17			25		
18			30		

Las características de la formulación, que incluyen viscosidad, elasticidad y reología, son los factores de mayor interés en el desarrollo y comportamiento final de las formulaciones semisólidas. La determinación de viscosidad de los geles se realizó a temperatura ambiente ( $\approx 25$  °C) y a temperatura de la bolsa periodontal ( $\approx 37$  °C), se procedió a obtener un estudio de viscosidad en función de la velocidad de cizalla, los resultados puntuales se observar en el *Anexo 4 punto 4.3.4.*

En los **Gráficos 11.**, y **12.**, se muestra la disminución de la viscosidad de los sistemas de Pluronic® F127 al aumentar la velocidad de cizalla, lo que indica la existencia del comportamiento de adelgazamiento por cizallamiento del gel. Se aprecia que la viscosidad aumentó con la temperatura y el comportamiento reológico de los sistemas es newtoniano o no newtoniano, dependiendo de la misma. La viscosidad de los sistemas con concentraciones del 15 al 17% [p/p] evaluados a ambas temperaturas fue independiente de la velocidad de corte aplicada, es decir, a esas temperaturas y bajo esas velocidades las soluciones de poloxámero se encontraban en forma de micelas aisladas y no agregadas, exhibiendo un comportamiento de flujo de un fluido newtoniano (Sijun & Lin, 2015) (Täuber & Müller-Goymann, 2015).

Los sistemas más concentrados (19 al 30% [p/p]) mostraron un flujo no newtoniano plástico para ambas temperaturas. Se aprecia una disminución de la viscosidad al aumentar la velocidad de cizalla a velocidades de corte por debajo de las 5 rpm, por encima de esta, es decir, a velocidades de cizallamiento más altas se observa la formación de una meseta. Esta característica de flujo podría describir la existencia de la asociación de partículas dispersas en el medio (Fakhari, Corcoran, & Schwarz, 2017), además, la presencia del comportamiento de adelgazamiento por cizallamiento respalda la presencia de interacciones intermicelares en el sistema disperso (Miller & Drabik, 1984). Las interacciones entre micelas se interrumpen bajo cizallamiento, lo que contribuye al comportamiento del adelgazamiento del sistema. Esto confirma el cambio en el comportamiento de las formulaciones de líquido (newtoniano) a gel (no newtoniano) cuando aumenta la temperatura.

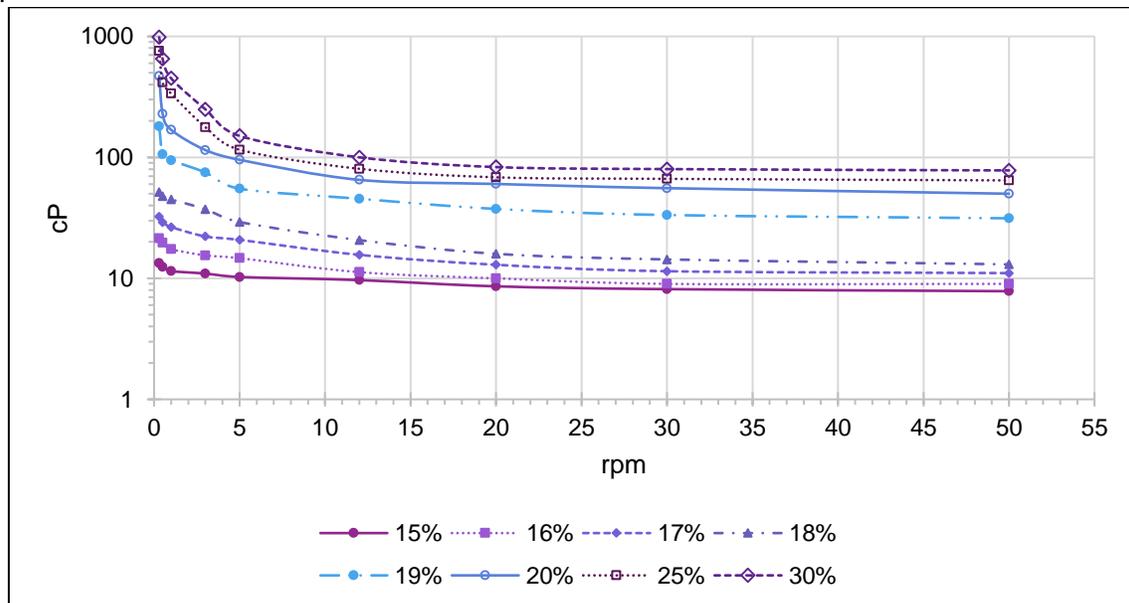


Gráfico 11. Viscosidad en función de la velocidad de deformación de los geles de Pluronic® F127a diferentes concentraciones a 25°C.

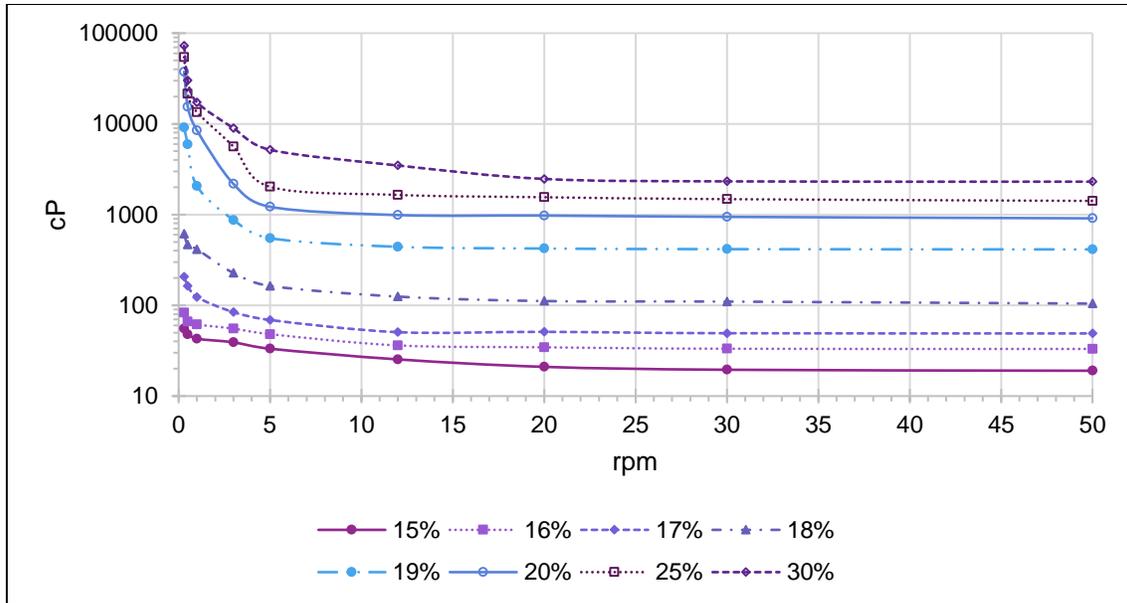


Gráfico 12. Viscosidad en función de la velocidad de deformación de los geles de Pluronic® F127a diferentes concentraciones a 37°C.

Las mediciones de viscosidad para los sistemas de Carbopol® 974P NF se realizaron a dos temperaturas (25 y 37°C) y diferentes velocidades de corte. En los **Gráficos 13.**, y **14.**, se observa que, en todos los sistemas, independientemente de la concentración, exhiben un tipo de flujo pseudoplástico no newtoniano. Asimismo, se observa que la viscosidad disminuyó con el aumento de temperatura, este efecto es más significativo a mayor velocidad de corte, por ejemplo, la viscosidad del sistema al 0.25% [p/p] a 25 °C disminuye un 29 % a la velocidad de corte aplicada de 3.0 rpm, mientras que a 37 °C disminuye 38% a la misma velocidad. La posible razón a esto puede atribuirse al hecho de que a temperaturas más altas los enlaces de hidrógeno entre las moléculas de agua y el grupo polar del carbómero se rompen y se liberan en volumen (Barry & Meyer, 1979), dando como resultado una ruptura en la red polimérica, conduciendo así a la reducción de la viscosidad. La “caída” de la viscosidad con el aumento de la temperatura (25 °C a 37 °C) fue pequeña, la estabilidad de los sistemas se puede explicar en términos de la estructura elástica de los geles, la fluctuación térmica o el aumento de la movilidad térmica de las cadenas del carbopol se suprimen mediante las uniones de enlace cruzado, indicando que la disminución en la viscosidad no es lo suficientemente significativa para afectar, de manera general, la estructura mecánica de gel (Bonacucina, Martelli, & Palmieri, 2014). Otro efecto que se observó fue la dependencia de la viscosidad de la velocidad de cizallamiento, a velocidades bajas se observaron mediciones altas de viscosidad, esto es debido a que el tiempo de respuesta del viscosímetro fue lo suficientemente amplio como para permitir un desenredo suave de las cadenas poliméricas que se encontraban ubicadas en las diferentes capas de flujo adyacentes, dando lugar a deformaciones elásticas de la red polimérica sin fracturas. Por el contrario, cuando aumentó la velocidad de cizallamiento el tiempo de respuesta del equipo fue demasiado corto en comparación con el tiempo de relajación de las cadenas enredadas, por lo que las capas adyacentes no lograron desenredarse lo suficiente, dando como resultado una “separación” del gel y una disminución de la viscosidad.

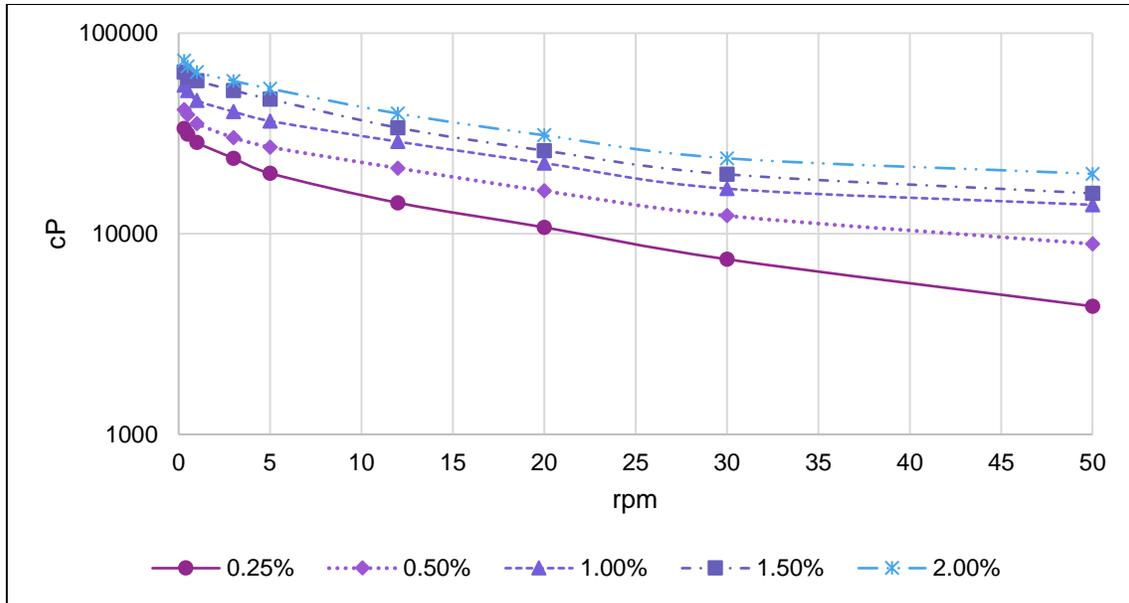


Gráfico 13. Viscosidad en función de la velocidad de deformación de los geles de Carbopol® 974P NF a diferentes concentraciones a 25°C.

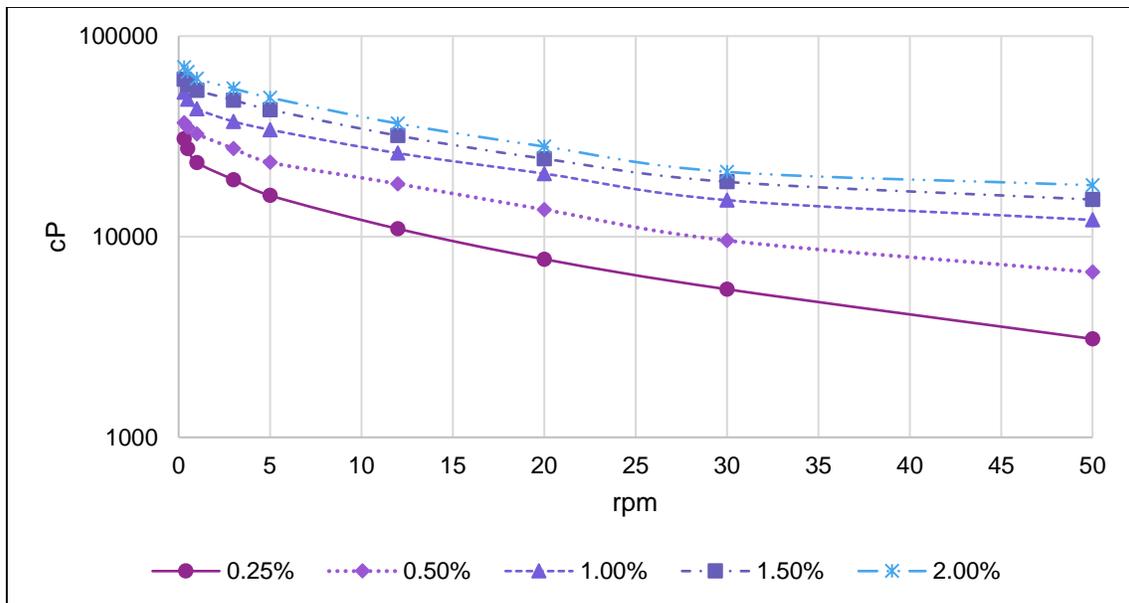


Gráfico 14. Viscosidad en función de la velocidad de deformación de los geles de Carbopol® 974P NF a diferentes concentraciones a 37°C.

La evaluación de las propiedades bioadhesivas es necesario para el desarrollo de nuevos sistemas de administración de bioadhesivos. Se han desarrollado numerosos métodos para estudiar el tiempo de residencia *in vitro*, *in vivo* y *ex vivo*; sin embargo, aún no se dispone de algún equipo y/o método estándar para evaluar este parámetro. Para las pruebas de tiempo de residencia *in vitro* y bioadhesión *ex vivo* se decidió emplear mandíbulas de cerdo con las encías intactas (completas, adheridas a la estructura ósea y libres de rasgaduras), esto debido a que en investigaciones previas (Struillou, Boutigny, Soueidan, & Layrolle, 2010) (Oz & Puleo, 2011) se ha demostrado que los cerdos poseen estructuras orales y maxilofaciales similares a las de los humanos en términos de anatomía, fisiología y desarrollo de enfermedades periodontales (Wang, Liu, Fang, & Shi, 2007).

Con base a lo anterior, lo convierte en un buen modelo para demostrar la seguridad y eficacia de nuevos biomateriales y/o implantes desarrollados como posibles tratamientos en la enfermedad periodontal. Las pruebas *in vitro* son los métodos más comunes para evaluar estas propiedades, típicamente evalúan la bioadhesión utilizando medidas de fuerza de tracción donde miden las fuerzas de unión y desprendimiento, algunas técnicas de flujo evalúan la influencia del esfuerzo de corte y/o el tiempo de residencia de la formulación bioadhesiva en la membrana mucosa. Para la determinación del tiempo de residencia de los sistemas preparados se modificaron dos métodos; el primero corresponde al método empleado por Nakamura y colaboradores (1996); el cual se basa en la medición de la distancia recorrida de la muestra colocada sobre una superficie adhesiva en un determinado ángulo de inclinación y bajo un lapso de intervalo de tiempo establecido. Los resultados de medición promedio de la distancia recorrida y del tiempo de residencia de cada sistema se muestran en el **Gráfico 15.**, Ver Anexo 4 punto 4.3.5 (4.3.5.1.), para resultados puntuales.

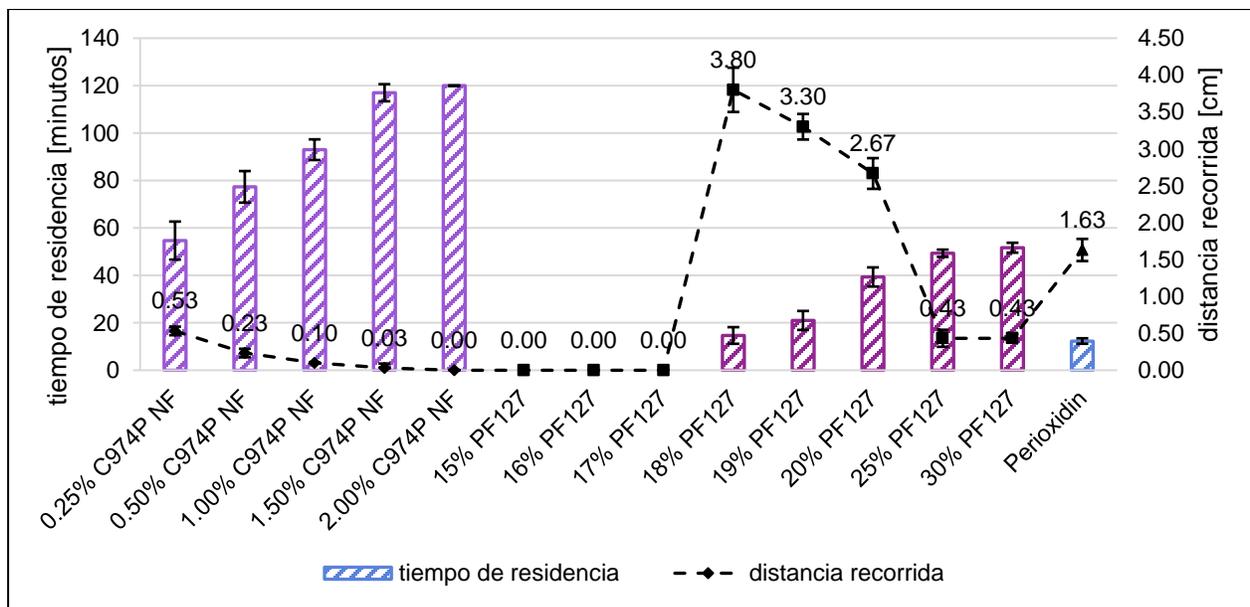


Gráfico 15. Tiempo de residencia y desplazamiento de geles de Carbopol® 974P NF y Pluronic® F127 a diferentes concentraciones en mucosa gingival porcina inmerso en una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 (plano inclinado). Se tuvo como control positivo un gel comercial (Perioxidin®). (n=3,  $\pm$ desviación estándar)

Con base a los resultados obtenidos se observa que en los sistemas de Carbopol® 974P NF de mayor concentración (1.5 y 2.0% [p/p]) la distancia recorrida sobre la encía fue mínima y nula, respectivamente; permaneciendo en el sitio de aplicación durante todo el periodo prueba (2 horas). Con respecto a los sistemas de Pluronic® F127, los sistemas más concentrados son los que presentaron una menor distancia recorrida en un tiempo aproximado de 50 minutos; sin embargo, la distancia recorrida es mucho mayor que la presentada por los sistemas de Carbopol® 974P NF.

Algunos autores reportan valores similares a los obtenidos para este tipo de sistemas, por mencionar algunos se encuentran; Romero (2013) quien evaluó la mucoadhesión y tiempo de residencia de geles de acetato ftalato de celulosa y de un gel comercial (Epaq®; agente gelificante: Carbopol® 934P) en mucosa vaginal porcina siguiendo el mismo método empleado en este desarrollo de tesis; detalló que el gel comercial no presentó desplazamiento alguno durante todo su periodo de prueba (10 minutos). Patel y colaboradores (2012) elaboraron un gel (agente gelificante: Carbopol® 934P, 1.2 %p/p) para la administración vaginal de sertaconazol, obtuvieron un tiempo de retención de 88 minutos sobre tejido vaginal caprino.

Teniendo en cuenta la cantidad de tejido disponible (encía), los centímetros desplazados con respecto al sitio de aplicación son una variable para considerar, ya que entre menor desplazamiento con respecto al punto de aplicación se registre, se podría asumir que hay una mayor bioadhesión del gel hacia el sitio de interés (encía). No obstante, se debe de considerar que la cavidad bucal se ve comprometida por una serie de factores que reducen drásticamente el tiempo de residencia, especialmente las fuerzas de corte asociadas con el habla, la deglución y la masticación, así como la dilución y el lavado causado por la producción continua de saliva. Considerando lo anterior, se planteó evaluar el tiempo de residencia con un segundo método, el cual fue modificado del método reportado por Bachhav y Patravale (2009). Se hizo uso del aparato de desintegración que marca la USP con su respectiva adaptación en las canastillas, el cual nos proporcionó la fuerza mecánica (movimiento) presente en la cavidad bucal. Se determinó el tiempo de residencia de los geles sobre las encías hasta que las muestras colocadas se desprendieron o erosionaron por completo. Los resultados promedio se muestran en el **Gráfico 16.**, ver *Anexo 4 punto 4.3.5. (4.3.5.2)* para resultados puntuales.

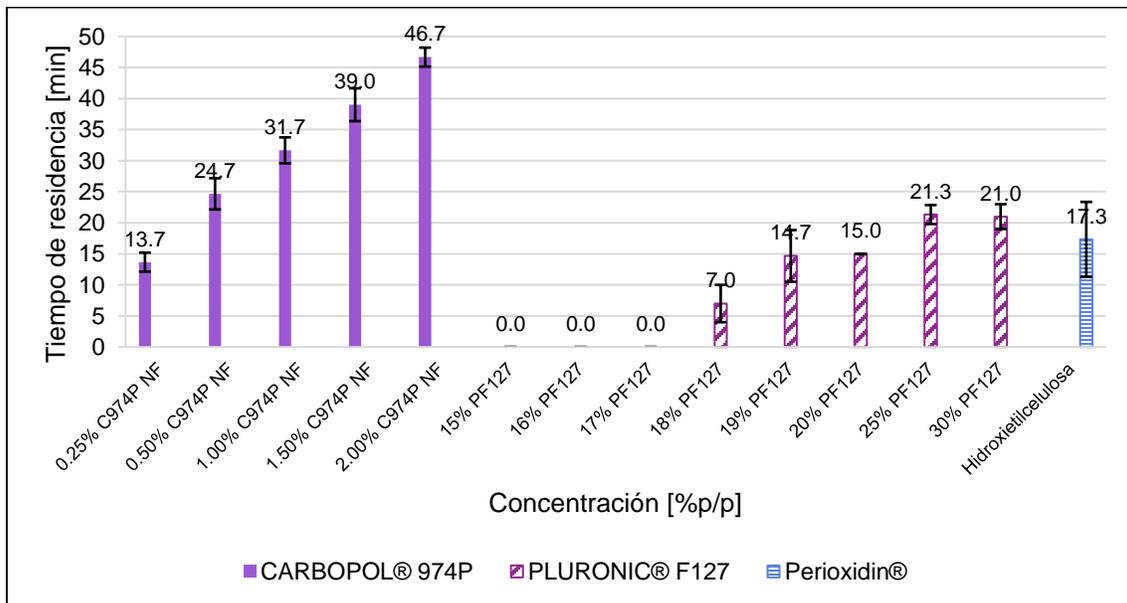


Gráfico 16. Tiempo de residencia de los geles de Carbopol® 974P NF y Pluronic® F127 a diferentes concentraciones en mucosa gingival porcina inmerso en una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 (aparato de desintegración). Se tuvo como control positivo un gel comercial (Perioxidin®). (n=3,  $\pm$ desviación estándar).

Si bien, es posible observar nuevamente que el tiempo de residencia aumenta conforme aumenta la concentración del agente gelificante en los sistemas, siendo los de mayor valor para los lotes 1.5 y 2.0 % [p/p] de Carbopol® 974P NF con valores promedio de más de 35 minutos y de más de 25 minutos para los sistemas de Pluronic® F127 al 25 y 30% [p/p]. Pocos autores han reportado resultados cuantificables empleando metodologías similares; en su mayoría indican cuál de todos los sistemas en estudio son más o menos bio/mucoadhesivos. No obstante, podemos mencionar a Needleman y otros (1998), evaluaron las propiedades bioadhesivas *in vitro* y el tiempo de retención de tres geles sobre tres sustratos, encontrando tiempos de retención de 31.2 minutos en bolsa periodontal, 89.3 minutos en mucosa de revestimiento y 107 minutos en cultivo celular para Pluronic® F127. El mismo autor en otro estudio (1995) obtuvo valores de 32.5 minutos para sistemas de Carbopol® 974P NF al 2.0% y de 40 minutos para sistemas de Pluronic® F127 en dos sustratos evaluados: mucosa de revestimiento y cultivo celular.

Se ha sugerido que el rendimiento adhesivo de una forma semisólida bioadhesiva de dosificación a lo largo del tiempo podría ser más relevante para la eficacia clínica que las pruebas de tracción. Tomando en cuenta lo anterior, los resultados obtenidos de las pruebas de tiempo de residencia determinaron la elección de los sistemas para la inclusión de nanopartículas y principio activo y, su posterior análisis. Para verificar si los factores estudiados (método de evaluación y proporción del gelificante) tenían un efecto significativo en el tiempo de residencia de los sistemas, se llevó a cabo un análisis de varianza de dos factores (**Tabla 28.**) con varias muestras por grupo para cada gel evaluado.

Tabla 28. Análisis de varianza de dos factores con varias muestras por grupos para tiempo de residencia de sistemas de Carbopol® 974P NF.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Método de evaluación	28152.03	1	28152.03	<b>1727.12</b>	6.84457E-21	<b>4.35</b>
Proporción de agente gelificante	9639.87	4	2409.97	<b>147.85</b>	1.49729E-14	<b>2.87</b>
Interacción	1365.47	4	341.37	20.94	6.41619E-07	2.87
Dentro del grupo	326	20	16.3			
<b>Total</b>	<b>39483.36</b>	<b>29</b>				
Se efectuó el siguiente planteamiento de hipótesis para la proporción de agente gelificante: H <sub>0</sub> : Las medias de los tiempos de residencia de los lotes de Carbopol® 974P NF preparados con diferentes proporciones de agente gelificante son iguales. H <sub>i</sub> : Las medias de los tiempos de residencia de al menos un lote de Carbopol® 974P NF preparados con diferentes proporciones de agente gelificante no son iguales.				Teniendo como criterio de aceptación lo siguiente: Sí $F_{calculada} \leq F_{crítica}$ , se acepta H <sub>0</sub> Sí $F_{calculada} \geq F_{crítica}$ , se rechaza H <sub>0</sub>		
$F_{calculada} = 147.85 \geq F_{crítica} = 2.87 \therefore H_0 \text{ se rechaza.}$						
Como $F_{calculada}$ es mayor que $F_{crítica}$ se rechaza la hipótesis nula y, se dice que la media de los tiempos de residencia de al menos un lote de Carbopol® 974P NF preparado con diferentes proporciones de agente gelificante es diferente, por lo tanto, este factor tiene un efecto significativo con un 95% de confiabilidad.						

Para determinar los lotes que son diferentes, se llevó a cabo una prueba de Tukey para identificar los tratamientos que originaron las variaciones (**Tabla 29**).

*Tabla 29. Prueba de Tukey para tiempo de residencia de geles de Carbopol® 974P NF empleando diferentes proporciones de agente gelificante.*

Método de evaluación	Comparación de lotes (medias)		Diferencia entre las medias (valor absoluto)	Diferencia honestamente significativa (DHS)
<b>Método 1</b> (plano inclinado)	<b>0.25% C974P NF</b>	vs. 0.50% C974P NF	-22.6	<b>5.54</b>
		vs. 1.00% C974P NF	-38.3	
		vs. 1.50% C974P NF	-62.3	
		vs. 2.00% C974P NF	-65.3	
	<b>0.50% C974P NF</b>	vs. 1.00% C974P NF	-15.6	
		vs. 1.50% C974P NF	-39.6	
		vs. 2.00% C974P NF	-42.6	
	<b>1.00% C974P NF</b>	vs. 1.50% C974P NF	-24.0	
		vs. 2.00% C974P NF	-27.0	
	<b>1.50% C974P NF</b>	vs. 2.00% C974P NF	<b>-3.0</b>	
<b>Método 2</b> (aparato de desintegración modificado)	<b>0.25% C974P NF</b>	vs. 0.50% C974P NF	-11.0	<b>5.54</b>
		vs. 1.00% C974P NF	-18.0	
		vs. 1.50% C974P NF	-25.3	
		vs. 2.00% C974P NF	-33.0	
	<b>0.50% C974P NF</b>	vs. 1.00% C974P NF	-7.0	
		vs. 1.50% C974P NF	-14.3	
		vs. 2.00% C974P NF	-22.0	
	<b>1.00% C974P NF</b>	vs. 1.50% C974P NF	-7.3	
		vs. 2.00% C974P NF	-15.0	
	<b>1.50% C974P NF</b>	vs. 2.00% C974P NF	-7.6	

Acorde a la prueba de Tukey, todos los tratamientos del método 2 (aparato de desintegración modificado) son diferentes entre sí, ya que los valores absolutos de la diferencia entre las medias son mayores que el valor de la diferencia honestamente significativa (DHS = 5.54). Los resultados obtenidos pueden explicarse en función de la proporción del agente gelificante y el tiempo de residencia de este. En lo que respecta al método 1 (plano inclinado), la diferencia entre el lote al 1.5% y 2.0% [p/p] para el método 1 es menor (-3.0) a la DHS (5.54), sin embargo, esto se puede atribuir a que los valores obtenidos de tiempo de residencia para el lote al 2.0% [p/p] no pudieron ser determinados en el tiempo de prueba, ya que las muestras de gel sobre las mandíbulas se mantuvieron ahí durante todo el periodo de prueba, por lo que se decidió asignarle el valor mayor (120 minutos), siendo éste muy cercano a los obtenidos para el lote al 1.5% [p/p] (117 minutos). El Carbopol® 974P NF es un polímero de alto peso molecular entrecruzado de ácido acrílico que al estar en contacto con medios acuosos la absorción se ve favorecida, dando lugar a un incremento de la difusividad debido a la hidratación, y finalmente el hinchamiento y erosión. Teniendo en cuenta lo anterior y al aumento de la proporción del polímero se puede explicar las diferencias encontradas en los tiempos de retención de los sistemas preparados.

Tomando en consideración el mismo análisis de varianza de dos factores con varias muestras por grupos para tiempo de residencia de sistemas de Carbopol® 974P NF, se planteó la siguiente hipótesis para el método de evaluación;

H<sub>0</sub>: La media de los tiempos de residencia de los lotes de Carbopol® 974P NF obtenidos por el método 1 y por el método 2 son iguales.

H<sub>i</sub>: La media de los tiempos de residencia de al menos un lote de Carbopol® 974P NF obtenidos por el método 1 y por el método 2 son diferentes.

Teniendo como criterio de aceptación lo siguiente:

Sí  $F_{calculada} \leq F_{crítica}$ , se acepta H<sub>0</sub>; Sí  $F_{calculada} \geq F_{crítica}$ , se rechaza H<sub>0</sub>.

$$F_{calculada} = 1727.12 \geq F_{crítica} = 4.35 \therefore H_0 \text{ se rechaza.}$$

Como  $F_{calculada}$  es mayor que  $F_{crítica}$  se rechaza la hipótesis nula y, se dice que la media de los tiempos de residencia de al menos un lote de Carbopol® 974P NF evaluado con dos métodos para la determinación del tiempo de residencia sobre tejido biológico son diferentes, consecuentemente este factor posee un efecto significativo con un 95% de confiabilidad. A través de una Prueba t de Student (*Anexo 4 punto 4.3.5. (4.3.5.3.)*) se determinó cuales lotes fueron diferentes para cada par, se planteó la siguiente hipótesis:

H<sub>0</sub>: No existen diferencias significativas entre los tiempos de residencia de los sistemas de Carbopol® 974P NF obtenidos por el método 1 y aquellos obtenidos por el método 2.

H<sub>i</sub>: Existen diferencias significativas entre los tiempos de residencia de los sistemas de Carbopol® 974P NF obtenidos por el método 1 y aquellos obtenidos por el método 2.

Teniendo como estadístico de contraste lo siguiente:

Sí  $t_{calculada} \leq t_{crítica}$ , se acepta H<sub>0</sub>; Sí  $t_{calculada} \geq t_{crítica}$ , se rechaza H<sub>0</sub>.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Tabla 30. Prueba t de Student para tiempo de residencia de geles de Carbopol® 974P NF.

Lotes			t calculada	t crítica
0.25% C974P NF [método 1]	vs.	0.25% C974P NF [método 2]	8.697	2.776
0.50% C974P NF [método 1]	vs.	0.50% C974P NF [método 2]	12.815	
1.00% C974P NF [método 1]	vs.	1.00% C974P NF [método 2]	21.992	
1.50% C974P NF [método 1]	vs.	1.50% C974P NF [método 2]	30.209	
2.00% C974P NF [método 1]	vs.	2.00% C974P NF [método 2]	85.152	

Basándonos en los resultados mostrados (**Tabla 30.**),  $t_{calculada}$  es mayor  $t_{crítica}$  en todos los casos, por lo que significa que la hipótesis nula se rechaza y que existen diferencias significativas en los tiempos de residencia obtenidos por el método 1 y por el método 2.

Lo anteriormente expuesto fue planteado también para los sistemas de Pluronic® F127 preparados, se verificó sí los factores estudiados (método de evaluación y proporción del gelificante) tenían un efecto significativo en el tiempo de residencia de los sistemas, se llevó a cabo un análisis de varianza de dos factores (**Tabla 31.**) con varias muestras por grupo.

Tabla 31. Análisis de varianza de dos factores con varias muestras por grupos para tiempo de residencia de sistemas de Pluronic® F127.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Método de evaluación	1764.19	1	1764.19	<b>336.04</b>	1.56E-18	<b>4.15</b>
Proporción de agente gelificante	10259.66	7	1465.66	<b>279.17</b>	7.91E-27	<b>2.31</b>
Interacción	1858.98	7	265.57	<b>50.58</b>	1.61E-15	<b>2.31</b>
Dentro del grupo	168	32	5.25			
<b>Total</b>	<b>14050.812</b>	<b>47</b>				
Se efectuó el siguiente planteamiento de hipótesis para la proporción de agente gelificante: Ho: Las medias de los tiempos de residencia de los lotes de Pluronic® F127 preparados con diferentes proporciones de agente gelificante son iguales. Hi: Las medias de los tiempos de residencia de al menos un lote de Pluronic® F127 NF preparados con diferentes proporciones de agente gelificante no son iguales.					Teniendo como criterio de aceptación lo siguiente: Sí $F_{calculada} \leq F_{critica}$ , se acepta $H_o$ Sí $F_{calculada} \geq F_{critica}$ , se rechaza $H_o$ .	
$F_{calculada} = 279.17 \geq F_{critica} = 2.31 \therefore H_o \text{ se rechaza.}$ Como $F_{calculada}$ es mayor que $F_{critica}$ se rechaza la hipótesis nula y se dice que la media de los tiempos de residencia de al menos un lote de Pluronic® F127 preparado con diferentes proporciones de agente gelificante es diferente, por lo tanto, este factor tiene un efecto significativo con un 95% de confiabilidad.						

Para determinar los lotes que son diferentes, se llevó a cabo una prueba de Tukey para identificar los tratamientos que originaron las variaciones.

Tabla 32. Prueba de Tukey para tiempo de residencia de geles de Pluronic® F127 empleando diferentes proporciones de agente gelificante.

Método de evaluación	Comparación de lotes (medias)		Diferencia entre las medias (valor absoluto)	Diferencia honestamente significativa (DHS)
<b>Método 1 (plano inclinado)</b>	<b>18% PF127</b>	vs. 19% PF127	-6.33	<b>3.43</b>
		vs. 20% PF127	-24.67	
		vs. 25% PF127	-34.67	
		vs. 30% PF127	-37	
	<b>19% PF127</b>	vs. 20% PF127	-18.33	
		vs. 25% PF127	-28.33	
		vs. 30% PF127	-30.67	
	<b>20% PF127</b>	vs. 25% PF127	-10	
		vs. 30% PF127	-12.33	
	<b>25% PF127</b>	vs. 30% PF127	<b>-2.33</b>	
<b>Método 2 (aparato de desintegración modificado)</b>	<b>18% PF127</b>	vs. 19% PF127	-7.67	<b>3.43</b>
		vs. 20% PF127	-8	
		vs. 25% PF127	-14.33	
		vs. 30% PF127	-14	
	<b>19% PF127</b>	vs. 20% PF127	-1.33	
		vs. 25% PF127	-6.67	
		vs. 30% PF127	-6.33	
	<b>20% PF127</b>	vs. 25% PF127	-6.33	
		vs. 30% PF127	-6	
	<b>25% PF127</b>	vs. 30% PF127	<b>0.33</b>	

Tomando en cuenta los resultados expresados en la prueba de Tukey (**Tabla 32.**), únicamente los lotes preparados con 25% y 30% [p/p] de agente gelificante para ambos métodos, la diferencia entre las medias (-2.33 y 0.33, respectivamente) es menor que la diferencia honestamente significativa (3.43), por lo que se puede sugerir que no hay diferencias significativas en los tiempos de residencia de ambos lotes obtenidos por el método 1 y por el método 2. Uno esperaría que cuando la concentración del polímero es mayor, el número de cadenas de polímero aumenta; lo que resultaría en una mayor penetración de las cadenas entre polímero y la superficie de contacto, teniendo como resultado una mejor adhesión. Sin embargo, para cada polímero hay una concentración crítica, por encima de la cual el polímero produce un estado “imperturbable” debido a una estructura significativamente enrollada, tal es el caso de los geles de poloxámero. En el marco teórico se mencionó que a determinadas concentraciones de poloxámero se forman un tipo específico de micelas; a concentraciones mayores al 30% [p/p] se observa un empaquetamiento micelar cúbico con altos niveles de enmarañamiento micelar. Este “enmarañamiento” limita la accesibilidad del disolvente al polímero, reduciendo la flexibilidad de las cadenas, a la par, los enlaces interfaciales están “protegidos” dentro del enmarañamiento y, como resultado, no participan activamente dentro del proceso de adhesión. Lo anteriormente expuesto puede explicar porque la diferencia entre los lotes preparados con 25% y 30% [p/p] de agente gelificante es mínima y menor que la diferencia honestamente significativa. De forma que, las concentraciones más altas de algunos polímeros no mejoran necesariamente las propiedades adhesivas de estos y, en algunos casos las disminuyen. Un comportamiento similar fue reportado por Tirnaksiz y Robinson (2014), evaluaron las propiedades reológicas, mucoadhesivas y de liberación de soluciones acuosas de Pluronic® F127 (10 – 40%), Noveon® (0.5-2%) y mezclas de estos; mediante una prueba de fuerza de desprendimiento encontraron que los geles de Pluronic® a concentraciones mayores al 25% la fuerza mucoadhesiva fue la misma ( $p > 0.05$ ); sin embargo hubo diferencias significativas en la viscosidad de los geles, estos autores señalan que las interacciones intermoleculares pueden reducirse aumentando la concentración del excipiente adhesivo. Para los demás tratamientos puede apreciarse las diferencias existentes entre sí, el valor de la diferencia entre las medias es mayor que la diferencia honestamente significativa en ambos métodos de evaluación, explicando los resultados obtenidos en función de la proporción del gelificante y del tiempo de residencia de este.

Considerando los análisis de viscosidad, extensibilidad y temperatura de gelificación de cada uno de los sistemas y los resultados obtenidos, se decidió realizar un análisis de textura y la prueba de bioadhesión únicamente a aquellos que presentaron las mejores características y el mejor rendimiento al someterse a diversos niveles de estrés en el curso de la aplicación para ser un sistema de administración periodontal bioadhesivo. Por lo tanto, los lotes de Pluronic® F127 a una concentración del 25 y 30% [p/p] fueron seleccionados para ser sometidos a estos análisis, así como los lotes de Carbopol® 974P NF al 1.5 y 2.0 % [p/p].

Se requiere de una jeringa o aplicador para la administración exitosa de formulaciones semisólidas por vía bucal (periodontal). Tras la aplicación, las formas de dosificación se eliminan rápidamente mediante la secreción salival, así como por todas aquellas acciones que se llevan a cabo en la cavidad bucal. Por lo tanto, la liberación del fármaco de las formas de dosificación administradas por vía bucal está sujeta a variaciones y es un tanto difícil de predecir. Para calificar como una formulación bio/mucoadhesiva, deben de cumplirse varios criterios; como la facilidad

de eliminación del gel del envase primario, la facilidad de aplicación y la retención en el sitio de aplicación sin desintegración. Las formulaciones semisólidas destinadas para la aplicación periodontal también deben de poseer propiedades mecánicas apropiadas para aumentar la eficiencia clínica. Las propiedades mecánicas como la dureza, la elasticidad, la cohesividad y la adhesividad de las formulaciones del gel se investigaron mediante un análisis del perfil de textura efectuado a cada sistema en estudio. Los resultados del perfil de análisis de textura de los cuatro sistemas evaluados son presentados en el **Gráfico 17.**, los resultados detallados se observan en el *Anexo 4 punto 4.3.6.*

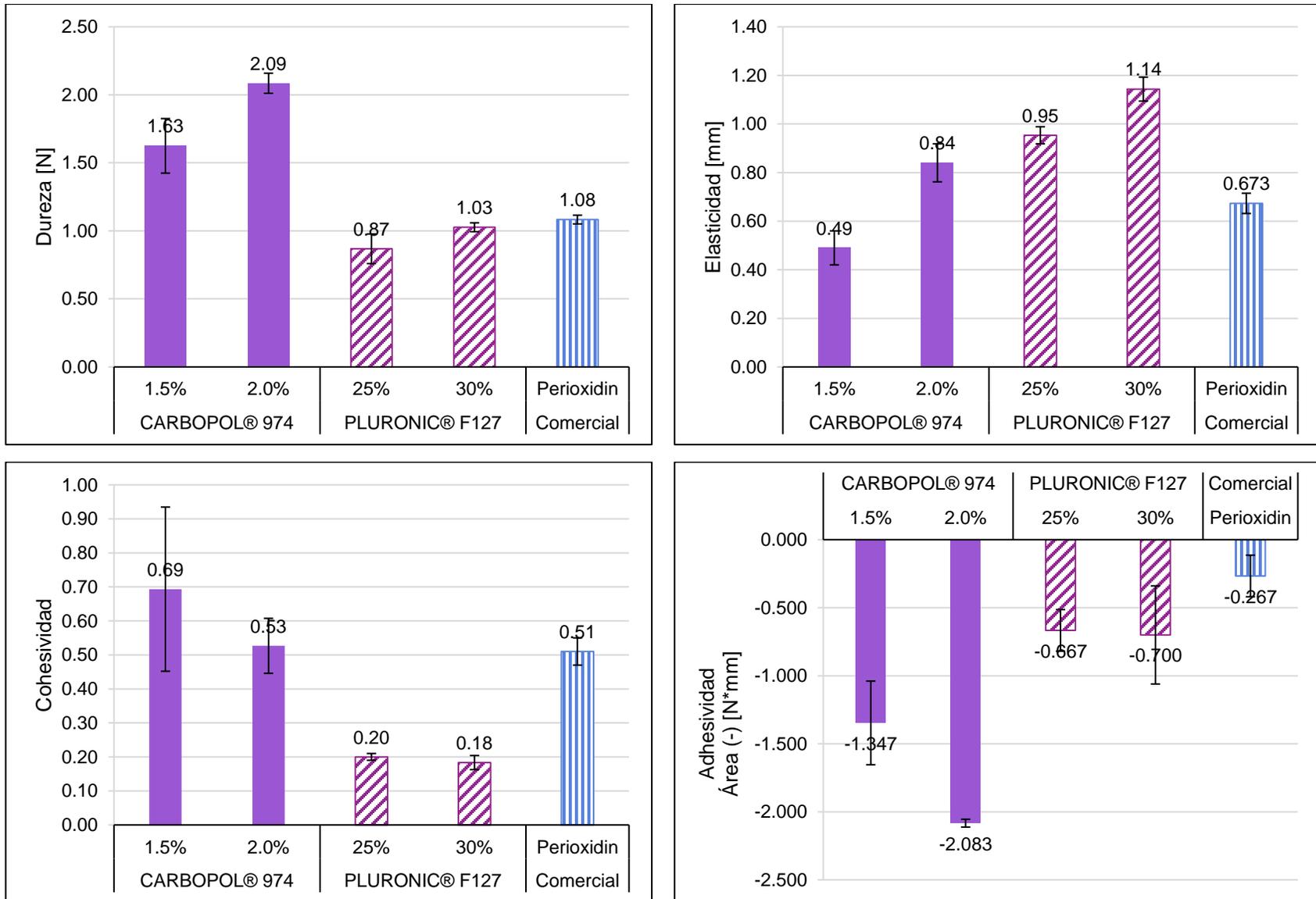


Gráfico 17. Propiedades mecánicas obtenidas mediante análisis de perfil de textura de los geles de Carbopol® 974P NF y Pluronic® F127. Teniendo como control positivo un gel comercial (Peroxidin®). (valores promedio (n=3); ± desviación estándar; temperatura ambiente).

La prueba de dureza se realizó para medir la fuerza requerida para producir la deformación de los geles. con base a los resultados el orden de dureza de es el siguiente:

*Carbopol® 974P NF 2.0 % > Carbopol® 974P NF 1.5 % > Peroxidín® > Pluronic® F127 30% > Pluronic® F127 25%*

En términos de valores promedio, la dureza influye en la aplicabilidad del gel en el sitio deseado, los geles periodontales deben de tener un valor bajo de dureza para facilitar la administración. Acorde a Jones y colaboradores (1997), el aumento de la dureza de geles poliméricos acuosos depende de la concentración, peso molecular y grado de desacetilación del polímero.

La elasticidad se define como la reconstrucción de un gel deformado después de un periodo de compresión en un tiempo definido (Jones, Woolfson, & Djokic, 1996). Existe una proporción inversa entre el valor numérico de la elasticidad y la elasticidad propia del gel, es decir, el aumento en el valor numérico de la elasticidad obtenida durante el análisis muestra la disminución en la elasticidad del gel; considerando lo anterior, la elasticidad que obtuvieron los geles se ordena de la siguiente manera:

*Carbopol® 974P NF 1.5 % > Peroxidín® > Carbopol® 974P NF 2.0 % > Pluronic® F127 25% > Pluronic® F127 30%*

Los resultados indican que la elasticidad se redujo para los geles de Carbopol® 974P NF (C974P 2% [p/p]: 0.84 y C974P 1.5% [p/p]: 0.49) y también para los geles de Pluronic® F127 (PF127 30% [p/p]: 1.14 y PF127 25% [p/p]: 0.95) al aumentar la concentración del polímero en las formulaciones. El tipo de polímero también influyó en la elasticidad obtenida, la elasticidad de los geles de Carbopol® 974P NF fue 1.35 - veces mayor que la de los geles de Pluronic® F127. Por lo tanto, la elasticidad del Carbopol® 974P NF al 1.5% [p/p] es la más alta, mientras que la elasticidad del Pluronic® F127 al 30 % [p/p] es la más baja. Peppas y Buri (1985) han informado que para obtener una fuerte bioadhesión entre el polímero y la mucosa se requiere que el polímero presente una alta elasticidad.

La cavidad bucal es un sitio ideal para la aplicación de sistemas de administración sistémica y/o local de principios activos debido a su gran área de superficie para la absorción de estos. La retención de la mayoría de las formulaciones en la mucosa bucal está limitada debido a la presencia de secreciones y fuerzas de cohesión. La cohesión del gel es importante para determinar la capacidad de "reconstrucción" del gel después de la aplicación. Un valor alto de cohesión es un indicador de un alto rendimiento del producto en el sitio de aplicación, esto debido a que proporciona una recuperación estructural completa después de una aplicación (Barbosa de Souza Ferreira, Valim Reis, Thomas Cook, Luciano Bruschi, & Bassi Da Silva, 2018), el orden de cohesividad obtenido fue el siguiente:

*Carbopol® 974P NF 1.5 % > Carbopol® 974P NF 2.0 % > Peroxidín® > Pluronic® F127 30% ≥ Pluronic® F127 25%*

En esta investigación, la cohesividad de los geles de Carbopol® 974P NF (C974P 1.5% [p/p]: 0.59 y C974P 2% [p/p]: 0.53) se redujo ligeramente al aumentar la concentración de agente gelificante, acordé a Jones y colaboradores (1997), la reducción de la cohesividad en sistemas que poseen altas concentraciones de polímero como la hidroxietilcelulosa, carbopol o policarbofil es debido al carácter semisólido proporcionalmente mayor presente en ellos. Es decir, a medida que aumentaba el contenido de carbopol, aumentaba la masa de sólidos en la suspensión, lo que posteriormente, intensificó la naturaleza semisólida del producto, disminuyendo la cohesión de la formulación. Con respecto a los geles de Pluronic® F127 se presentó, igualmente, una

disminución ligera de la cohesividad al aumentar la concentración (PF127 25% [p/p]: 0.20 y PF127 30% [p/p]: 0.18), los sistemas conformados por poloxámeros exhiben valores bajos de cohesividad, en la mayoría de los casos la recuperación estructural no se presenta después de la aplicación del gel.

Un sistema diseñado para la aplicación tópica en las membranas mucosas debe de poseer, preferiblemente, propiedades adhesivas, ya que mejorarán el tiempo de residencia en el sitio de aplicación y, por lo tanto, mejorarán la eficacia clínica. La adhesividad en el análisis de textura se define comúnmente como la fuerza requerida para superar las fuerzas atractivas entre la superficie del gel y la superficie de la sonda (Silva , Amaral, González-Mira, Santos , & Ferreira, 2012). Con respecto a los resultados obtenidos de adhesividad, se puede observar que el tipo de polímero utilizado influyó en la adherencia del gel resultante. Los geles de Carbopol® 974P NF presentaron mayor adhesividad, al menos tres veces (2.97) más adhesivos que los geles de Pluronic® F127 y ocho veces (7.80) más adhesivos que el gel comercial (Perioxidin®: hidroxietilcelulosa). La adhesividad de los geles, al igual que los parámetros anteriormente evaluados; dureza y cohesividad, aumentó al aumentar la concentración del polímero del 25% al 30% [p/p] para los geles de Pluronic® F127 (PF127 25%[p/p]: 0.667 y PF127 30%[p/p]: 0.700 N\*mm) y del 1.5 % al 2.0%[p/p] para los geles de Carbopol® 974P NF (C974P 1.5%[p/p]: 1.347 y C974P 2%[p/p]: 2.083 N\*mm). El aumento en la adherencia de los geles causado por un aumento en la concentración del polímero podría resultar en una mayor capacidad de este para interactuar químicamente con la sonda.

El análisis de perfil de textura (APT, siglas en inglés) es un método adecuado y directo para la caracterización mecánica de formas de dosificación semisólidas y para evaluar la influencia de diferentes componentes en las propiedades de los geles. A través de los gráficos (fuerza vs tiempo) obtenidos del análisis de perfil de textura se pueden extraer los valores de las propiedades anteriormente descritas (adhesividad, cohesividad, elasticidad y dureza), mismas que pueden relacionarse directamente con los parámetros sensoriales *in vivo*, convirtiéndolos en herramientas sumamente valiosas en el desarrollo de un producto con atributos deseables que contribuyan a la aceptabilidad y cumplimiento del paciente. Una formulación diseñada para uso periodontal debería, por ejemplo, retirarse fácilmente del envase, presentar una buena capacidad de propagación en la superficie bucal, cohesividad adecuada para superar la fuerza de aplicación sobre la encía, y adherirse a la mucosa gingival sin desintegrarse para prolongar su tiempo de retención.

La cantidad de agente gelificante en una formulación semisólida es de gran importancia con respecto a sus propiedades de textura, los sistemas investigados mostraron una correlación entre la concentración de gelificante y las propiedades de textura; la dureza y adhesividad de los sistemas de Carbopol® 974P NF y Pluronic® F127 parecieron aumentar de forma lineal al aumentar la concentración del polímero; sin embargo, hay que mencionar que se examinaron únicamente los sistemas que presentaron un mejor desempeño en las pruebas de determinación de tiempo de residencia y, que los cambios de concentración del polímero fuera del rango probado podrían mostrar una tendencia diferente.

En términos de propiedades evaluadas, requerimos entonces de una formulación con baja dureza, situación que estuvo presente para los sistemas de Pluronic® F127, específicamente para el sistema a una concentración del 25% [p/p] a temperatura ambiente; considerando que ésta sería a la cual se realizará la administración; sin embargo, en una situación *in vivo*, un semisólido con baja dureza no resistiría el drenaje presente en la cavidad bucal, por lo tanto, el sistema con mayor valor de dureza se mantendrá durante un tiempo prolongado en la mucosa gingival antes del drenaje. Tomando en cuenta los resultados, ambas concentraciones de Carbopol® 974P NF muestran adecuados valores de dureza para ser usados como una forma base de dosificación, no obstante, la evaluación estadística del análisis de esta propiedad mostró diferencia significativa entre C974P 1.5% [p/p] y C974P 2.0% [p/p] ( $F_{\text{calculada}} > F_{\text{crítica}}$ ,  $p < 0.05$ , Anexo 4 punto 4.3.6. (4.3.6.1. Tabla 69.)), indicándonos que el sistema de elección sería el que presentó mayor dureza. En relación los sistemas de Pluronic® F127 el análisis estadístico no mostró diferencia significativa entre ambas concentraciones evaluadas ( $F_{\text{calculada}} < F_{\text{crítica}}$ ,  $p > 0.05$ , Anexo 4 punto 4.3.6. (4.3.6.2. Tabla 73.)), por lo que emplear cualquiera de los sistemas no afectará la propiedad en cuestión. Algunos autores han informado la relación entre la dureza y el tiempo de retención de la fórmula (Hägerström & Edsman) (Jones, Woolfson, & Djokic). Igualmente, la formulación semisólida destinada a administrarse en la bolsa gingival precisará poseer un valor alto de adhesividad, la cual es una característica deseable en las formulaciones de este tipo, ya que esto implicaría que la relación entre la adhesividad y eficacia sería mayor; además de que esta sería una medida comparativa de la afinidad entre el adhesivo y las superficies mucosas. Según los resultados presentados, el sistema con 2.0% [p/p] de Carbopol® 974P NF podrían conferir esta propiedad deseable, los sistemas de Pluronic® F127 no presentaron diferencia estadísticamente significativa entre los valores de adhesividad obtenidos ( $F_{\text{calculada}} < F_{\text{crítica}}$ ,  $p > 0.05$ , Anexo 4 punto 4.3.6. (4.3.6.2. Tabla 74.)), a pesar de lo anterior, el sistema que presentaría una adhesividad aceptable podría ser el sistema con 30 % [p/p] de polímero.

Al tratarse de una fórmula semisólida esta deberá de estar contenida dentro de un envase que lo conservará de la mejor manera posible. Una vez que la fórmula se encuentra fuera del envase deberá de contar con la adecuada cohesividad y elasticidad para una completa reforma estructural después de la compresión a la que está sometida en el envase. Diversos autores ((Sezer , y otros, 2008) (Guner, Ertan, & Karavana, 2009) (Cevher, Taha, Orlu, & Araman, 2008) (Tan, Peh, & Al-Hanbali, 2016) (Gravobac, Guggi, & Bernkop-Schnürch, 2015)), han reportado un aumento en la adhesividad en geles de Carbopol® al aumentar la concentración, no obstante, también se encontró que la cohesión estaba correlacionada negativamente, misma situación que se hizo presente en los resultados obtenidos. Por tal motivo se llevó a cabo un análisis de varianza a los resultados de valor de cohesividad en ambos sistemas (Anexo 4 punto 4.3.6. (4.3.6.1. Tabla 71 y 4.3.6.2. Tabla 75)), encontrándose que con el valor- $P > 0.05$  (C974P  $p=0.32$  y PF127= 0.28), se asegura que las concentraciones de polímero que se emplearon no presentan un efecto estadísticamente significativo sobre los valores de cohesividad obtenidos con un 95% de nivel de confianza. Por lo tanto, los sistemas que presentarían cohesividad aceptable son aquellos con mayor concentración del polímero: C974P 2.0% [p/p] y PF127 30% [p/p]. Finalmente, para la propiedad de elasticidad los valores cuantitativos más bajos de elasticidad obtenidos mediante un análisis de perfil de textura indican una mayor elasticidad del gel, de modo que los sistemas C974P 1.5% [p/p] y PF127 25% [p/p] son los más elásticos.

Las cuatro propiedades evaluadas poseen un valor único para determinar el sistema propuesto destinado a la administración periodontal. Los sistemas dirigidos para la aplicación mucho/bioadhesiva, además del polímero gelificante, contienen diversos ingredientes, tales como: dispersantes, solventes, humectantes, principios activos y en algunos casos; sistemas portadores de principios activos, como liposomas, nanopartículas, micropartículas, micelas, nanotubos, micelas, etc., los cuales brindarán una liberación sostenida del principio activo. En esta investigación la inclusión de nanopartículas poliméricas biodegradables cargadas de un agente antimicrobiano fue de interés, motivo por el cual, se decidió evaluar el efecto de estos sistemas portadores en las propiedades del gel (atributos sensoriales, pH, temperatura de gelificación, viscosidad y análisis de textura). Se emplearon los lotes evaluados en el análisis de perfil de textura (Carbopol® 974P NF 1.5 y 2.0 % [p/p] y Pluronic® F127 25 y 30% [p/p]).

### 3. INCLUSIÓN DE TRICLOSÁN Y NANOPARTÍCULAS EN GELES BIOADHESIVOS

Se incorporó un fármaco modelo y un sistema portador de fármacos en ambos geles, a saber, se evaluaron dos tipos de geles; Carbopol® 974P NF y Pluronic® 127 a dos concentraciones cada uno. Se usó triclosán como fármaco modelo antibacteriano, que posteriormente se incorporó en forma de solución al 1% [p/v] en cada sistema. Como sistema portador de fármaco se usaron nanopartículas poliméricas biodegradables de PLGA cargadas con triclosán, empleándose el lote con mayor carga de activo (Lote 2: 23.1%). Como primera evaluación; se determinó el tamaño de partícula, índice de polidispersión y potencial zeta de las nanopartículas obtenidas a partir de la disolución de una muestra representativa de gel en agua desionizada. Los resultados obtenidos se muestran en el **Gráfico 18.**, (ver Anexo 5 punto 5.1).

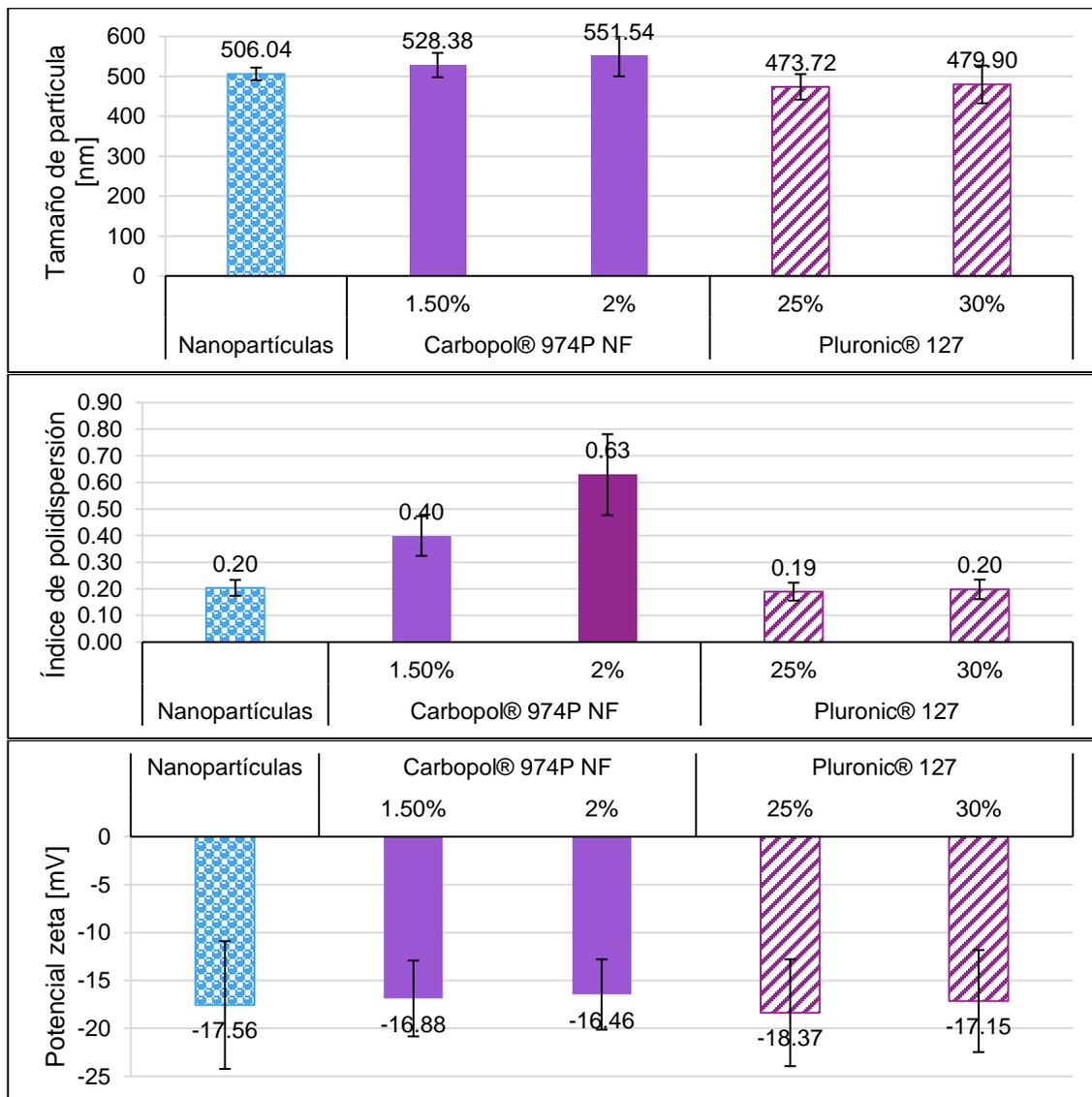


Gráfico 18. Tamaño de partícula, índice de polidispersión y potencial zeta de las nanopartículas de PLGA-triclosán en geles de Carbopol® 974P NF y en geles de Pluronic® F127. (valores promedio (n=3); ± desviación estándar; control positivo: suspensión de nanopartículas liofilizadas en agua).

El control del tamaño y el crecimiento de las nanopartículas son consideraciones importantes al preparar dispersiones de estas, el control de su evolución debe de realizarse al diseñar una formulación que las tenga incorporadas. Los resultados obtenidos del análisis del tamaño de partícula no superaron los 600 nm (C974P 2.0% [p/p]: 551.54 nm), este parámetro no tuvo un aumento significativo con respecto a la suspensión de nanopartículas liofilizadas. La incorporación de las nanopartículas en los hidrogeles de Carbopol® 974P NF condujo a un aumento mínimo, más no significativo, en el tamaño de partícula e índice de polidispersión, esto puede atribuirse a posibles interacciones carbopol-nanopartícula, interacción que se discutirá más adelante (comportamiento reológico). No obstante, se debe de considerar que el índice de polidispersión de los geles de Pluronic® F127 permaneció por debajo de 0.20 reflejando nulas diferencias significativas ( $p > 0.05$ ;  $F_{calculada} < F_{crítica}$ ; ver *Anexo 5 punto 5.1. (5.1.2. Tabla 80)*), con respecto a la suspensión de nanopartículas. Tomando en cuenta los criterios de la técnica de dispersión de luz dinámica se puede decir que las partículas en población son esencialmente monodispersas, sugiriendo que las nanopartículas conservan su naturaleza coloidal. El índice de polidispersión para geles de Carbopol® 974P aumentó significativamente dos y tres veces más (C974P 1.5%[p/p]: 0.40 y C974P 2.0%[p/p]: 0.63), respectivamente; presentando diferencias significativas con respecto a la suspensión de nanopartículas ( $p > 0.05$ ;  $F_{calculada} > F_{crítica}$ ; ver *Anexo 5 punto 5.1. (5.1.2. Tabla 79)*). En lo concerniente al potencial zeta se mantuvo en un rango de -16 hasta -18; no se presentó una variación significativa en relación a las nanopartículas suspendidas ( $p > 0.05$ ;  $F_{calculada} < F_{crítica}$ ; ver *Anexo 5 punto 5.1. (5.1.3)*) siendo entonces que ambos geles no afectan el valor de potencial zeta.

Consecutivamente, se evaluaron los atributos sensoriales de los hidrogeles cargados. Los atributos sensoriales son factores importantes que brindan calidad a los productos gelificados y son de gran importancia para los consumidores, tanto para productos cosméticos como para farmacéuticos. Cuando estas formulaciones (geles) son ópticamente transparentes y/o translúcidos su atractivo es aún mayor, para las formulaciones cosméticas se obtiene un efecto visual y para formulaciones farmacéuticas permite un mejor manejo de la formulación facilitando la visualización del sitio de aplicación, para fines de esta investigación, la bolsa periodontal o zonas afectadas de la encía. En las **Tablas 33.**, y **34.**, se muestran aquellos atributos evaluados en los sistemas preparados, todos mostraron traslucidez, asimismo, la homogeneidad estuvo presente en cada sistema aún después de pasadas las 24 horas de su elaboración.

Tabla 33. Atributos sensoriales evaluados para los geles de Carbopol® 974P con triclosán y Carbopol® 974P con nanopartículas.

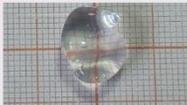
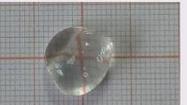
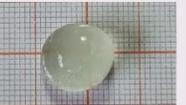
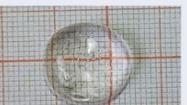
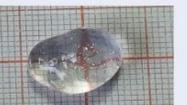
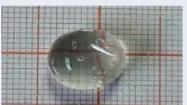
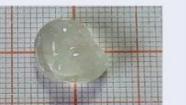
CARBOPOL® 974P NF				
	Con triclosán		Con nanopartículas	
CONCENTRACIÓN [% P/P]	1.5 %	2.0 %	1.5 %	2.0 %
COLOR	Incoloro			Amarillo
TRANSPARENCIA	Translúcido			Opacidad
ASPECTO	Homogéneo, libre de agregados, presencia de burbujas.			
				
OLOR	Sin olor			
TEXTURA	De carácter untuoso, altamente viscoso.			
CONSISTENCIA	Semisólida, viscosa, presencia de firmeza.			
				

Tabla 34. Atributos sensoriales evaluados para los geles de Pluronic® F127 con triclosán y Pluronic® F127 con nanopartículas.

PLURONIC® F127				
	Con triclosán		Con nanopartículas	
CONCENTRACIÓN [% P/P]	25 %	30 %	25 %	30 %
COLOR	Incoloro			Amarillo
TRANSPARENCIA	Translúcido			Opacidad
ASPECTO	Homogéneo, libre de agregados, presencia de burbujas.			
				
OLOR	Sin olor			
TEXTURA	Lisa, líquido viscoso.			
CONSISTENCIA	Semisólida de carácter untuoso.			
				

Se determinó también el valor de pH de los hidrogeles cargados con las nanopartículas y con triclosán, los resultados se observan el **Gráfico 19.**, (ver Anexo 5 punto 5.2). Tomando en cuenta el sitio de aplicación, los resultados obtenidos experimentalmente y lo referido por algunos autores, el pH los geles de Pluronic® se considera aceptable, los valores de este parámetro se mantuvieron dentro de la neutralidad salival siendo compatible con el pH de la cavidad oral, además de que no se observaron diferencias significativas entre los geles blanco y los geles cargados (PF127;  $p > 0.05$ ,  $F_{calculada} < F_{crítica}$ ; C974PNF  $p > 0.05$ ,  $F_{calculada} < F_{crítica}$ ; ver Anexo 5 punto 5.2 (5.2.1.)). Adicionalmente, Bansal y colaboradores (2018) formularon y caracterizaron un gel in situ de administración periodontal (Poloxámero 407 20 % y Quitosan 0.5 – 2.5 %) cargado con levofloxacin y metronidazol, los valores pH que obtuvieron se encontraron en el rango de 7.02 a 7.44. Por otro lado, se observa que los valores de pH para los geles de Carbopol® 974P son menores con respecto al pH de interés (6.8), estos resultados se encuentran altamente vinculados a las propiedades ácidas del polímero. Guangwei y Won Ju (1998) indican que el pH de geles de carbopol deben ser menores a 6, ya que favorece el desenrollamiento completo de las cadenas del polímero, lo que resulta en una mayor cantidad de agua libre en la red, expandiendo así los canales acuosos del gel permitiendo una mayor difusión de las nanopartículas y/o fármaco; tomando en cuenta lo anterior, se podrían decir que los geles de carbopol no presentarán problemas de difusión asociados al pH. Por otro lado, Robinson y colaboradores (1985) demostraron que el pH del medio influye en el grado de hidratación de monómeros de ácido acrílico, evaluaron el efecto del pH en la bioadhesión en mucosa gastrointestinal de ratas, encontrando que la máxima adhesión se observó en un rango de pH de 5 – 6 y la mínima adhesión se observó en valores mayores a 7. Por lo tanto, el pH debe elegirse cuidadosamente para optimizar tanto la permeación del fármaco como la bioadhesión.

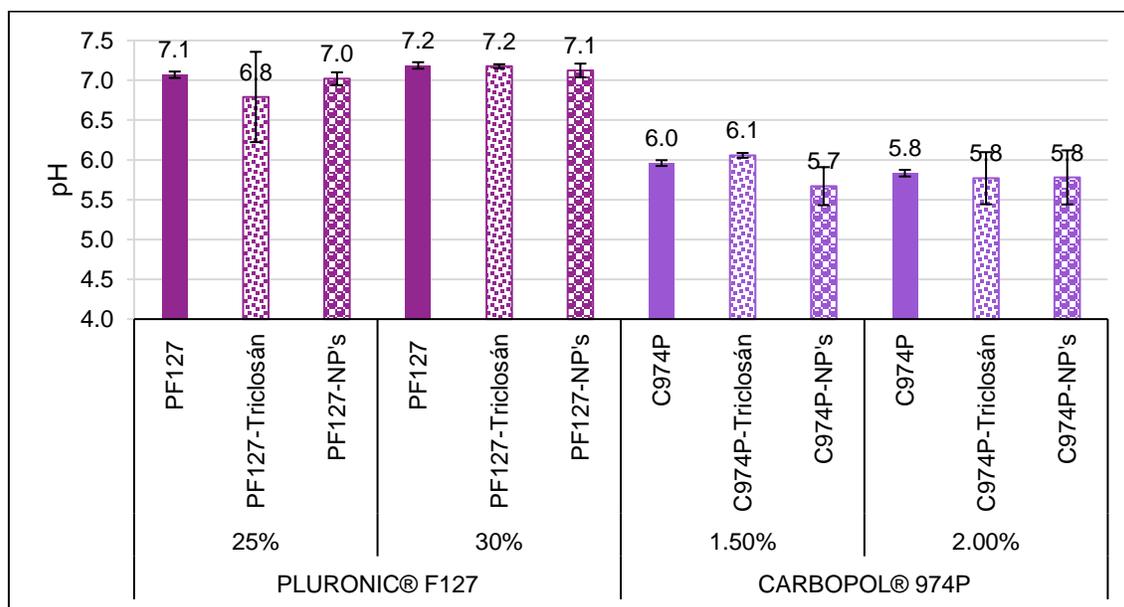


Gráfico 19. pH de los geles de Carbopol® 974P NF y Pluronic® F127 cargado con triclosán (C974P-Triclosán y PF127-Triclosán); y Carbopol® 974P NF y Pluronic® F127 con nanopartículas (C974P-NP's y PF127-NP's). (valores promedio (n=3); ± desviación estándar; control positivo: geles Carbopol® 974P NF (C974P) y Pluronic® F127 (PF127)).

La elección del Pluronic® F127 como sistema de administración fue debido a su capacidad de gelificación termosensible *in situ*. Bajo la concentración adecuada la formulación es líquida, extendiéndose fácilmente sobre superficies mucosas. Al entrar en contacto con condiciones fisiológicas, la formulación se gelifica y muestra su capacidad como un vehículo y controla la liberación de fármacos y/o sistemas nanoestructurados. Se evaluó si la presencia de nanopartículas y/o triclosán afectaban la temperatura de transición de los geles de Pluronic® F127, los resultados se muestran en el **Gráfico 20**. Los resultados puntuales se encuentran en el *Anexo 5 punto 5.4*.

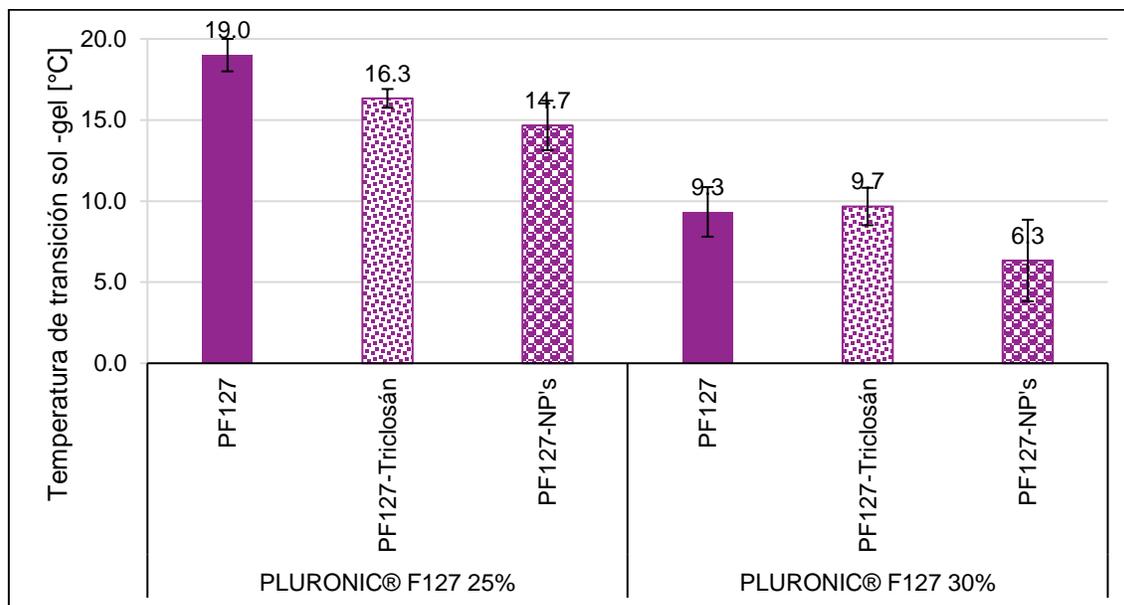


Gráfico 20. Influencia de la inclusión de nanopartículas y triclosán en geles de Pluronic® F127 en la temperatura de transición sol-gel. (valores promedio (n=3); ± desviación estándar; control positivo: geles Carbopol® 974P NF (C974P) y Pluronic® F127 (PF127)).

Como se observa en el **Gráfico 20.**, la temperatura de transición sol – gel se vio afectada principalmente por la inclusión de nanopartículas, siendo la presencia de estas un factor significativo ( $p < 0.05$ ;  $F_{calculada} > F_{crítica}$ , ver *Anexo 5 punto 5.4 (5.4.1.)*). Pradines y colaboradores (2015) evaluaron el efecto de la adición de nanopartículas sobre el comportamiento de micelización y gelificación sobre Pluronic® F127 (20%[p/p]), encontrando que la disminución de la temperatura de gelificación se debe a que “una parte” del copolímero de Pluronic® F127 participa en la formación de micelas en presencia de las nanopartículas y, “la otra parte” interactúa con componentes provenientes de las nanopartículas (poli(isobutilcianoacrilato)). Un comportamiento similar se presentó en el trabajo realizado por Morsi y otros (2016); incorporaron una nanodispersión cargada con ketorolaco (Eudragit®-quitosán) en un sistema de gelificación termosensible *in situ* utilizando Pluronic® F127 (25 - 13%[p/p]), mencionan que la disminución de la temperatura de gelificación es debido a la capacidad del quitosán de unirse a las cadenas de polioxietileno presentes en las moléculas de poloxámeros. Es decir, a través de enlaces de hidrógeno formados entre los bloques de polioxietileno y la nanopartícula, la deshidratación se promueve causando un aumento en el enredo de las moléculas inmediatas; lo que conduce a la gelificación a una temperatura más baja.

Temperaturas de transición superiores a la temperatura fisiológica (37 °C) dan como resultado formulaciones líquidas, las cuales cuando son colocadas en el sitio de interés son drenadas fácilmente en una etapa muy temprana, dando como resultado un aclaramiento rápido del fármaco. Por otro lado, con temperaturas de transición por debajo de 25 °C obtenemos formulaciones en su fase de gel a temperatura ambiente que nos brindan sistemas con mayor tiempo de retención y/o adhesividad en el sitio de aplicación, tal como se observó en las respectivas determinaciones a diferentes concentraciones de Pluronic® F127 (30 - 15% [p/p]). En general, la transición sol-gel para formulaciones debe estar en el rango de 15-35°C para un suministro efectivo de medicamentos (Gyles, Diniz Castro, Carréra Silva Jr., & Ribeiro-Costa, 2017). Para comprender la influencia de la dispersión de nanopartículas en el comportamiento reológico de los geles, se llevó a cabo la medición de viscosidad en función de la velocidad de cizallamiento a dos temperaturas (25 °C y 37 °C). Los resultados se muestran en los **Gráficos 21., 22., 23., y 24.** Para resultados puntuales ver *Anexo 5 punto 5.5.*

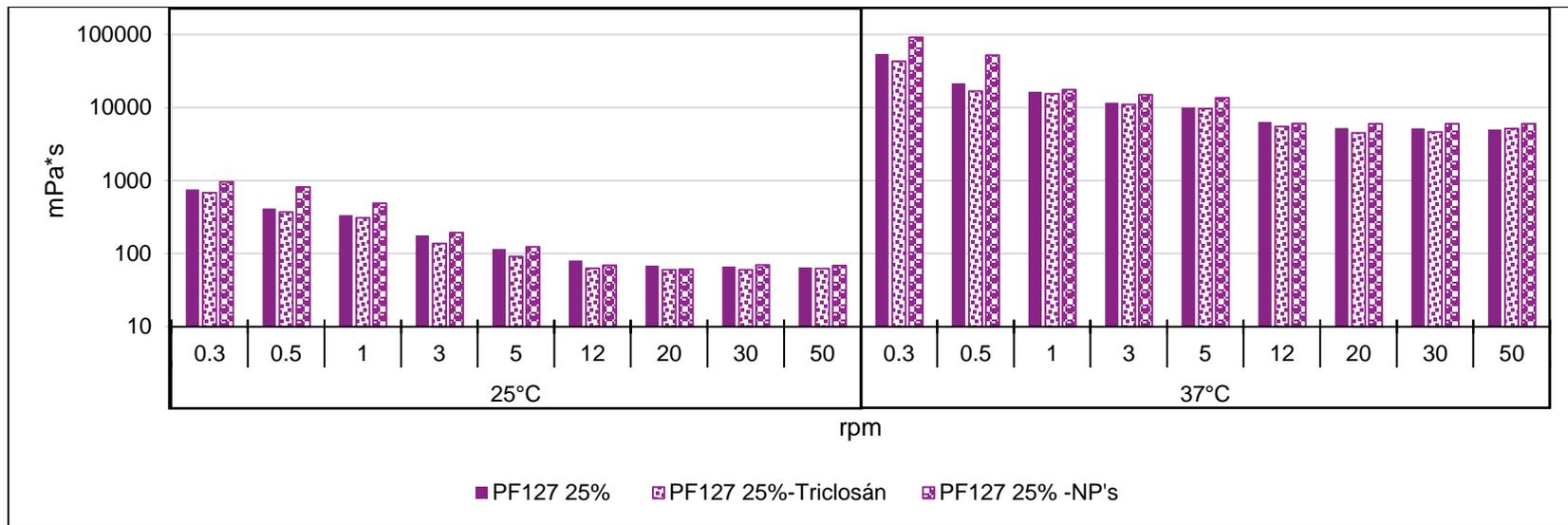


Gráfico 21. Viscosidad en función de la velocidad de deformación de los geles de Pluronic® F127 25% [p/p] (PF127), Pluronic® F127 25% [p/p] con nanopartículas (PF127-NP's) y Pluronic® F127 25% [p/p] con triclosán (PF127-Triclosán).

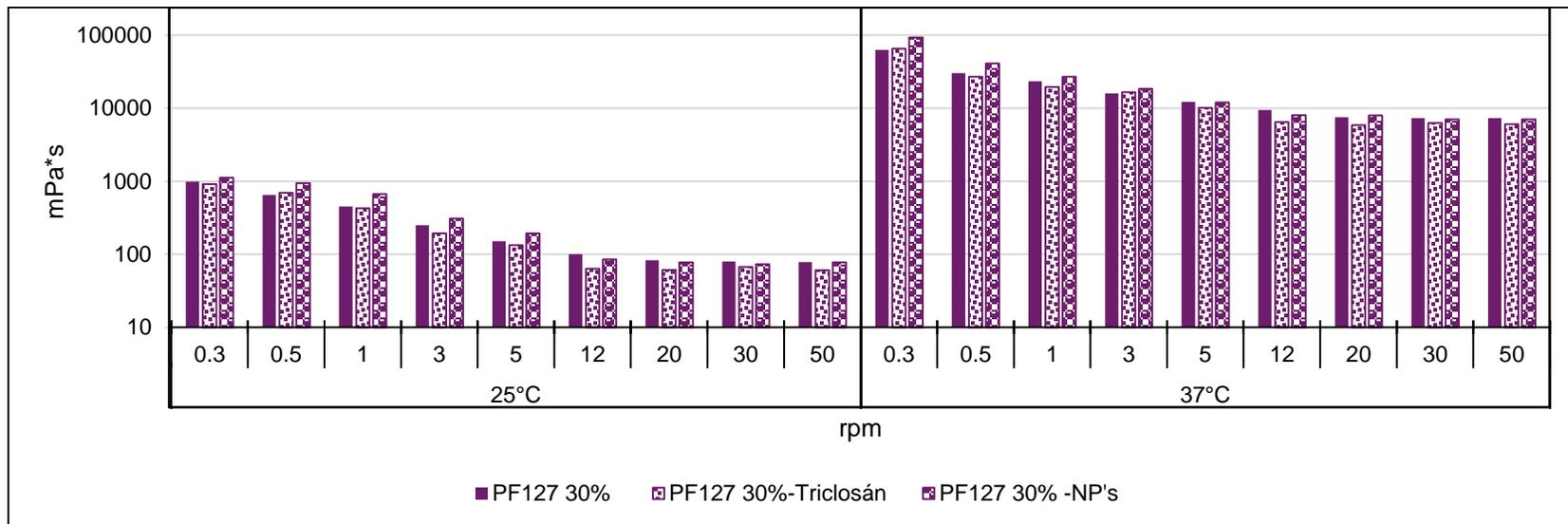


Gráfico 22. Viscosidad en función de la velocidad de deformación de los geles de Pluronic® F127 30% [p/p] (PF127), Pluronic® F127 30% [p/p] con nanopartículas (PF127-NP's) y Pluronic® F127 30% [p/p] con triclosán (PF127-Triclosán).

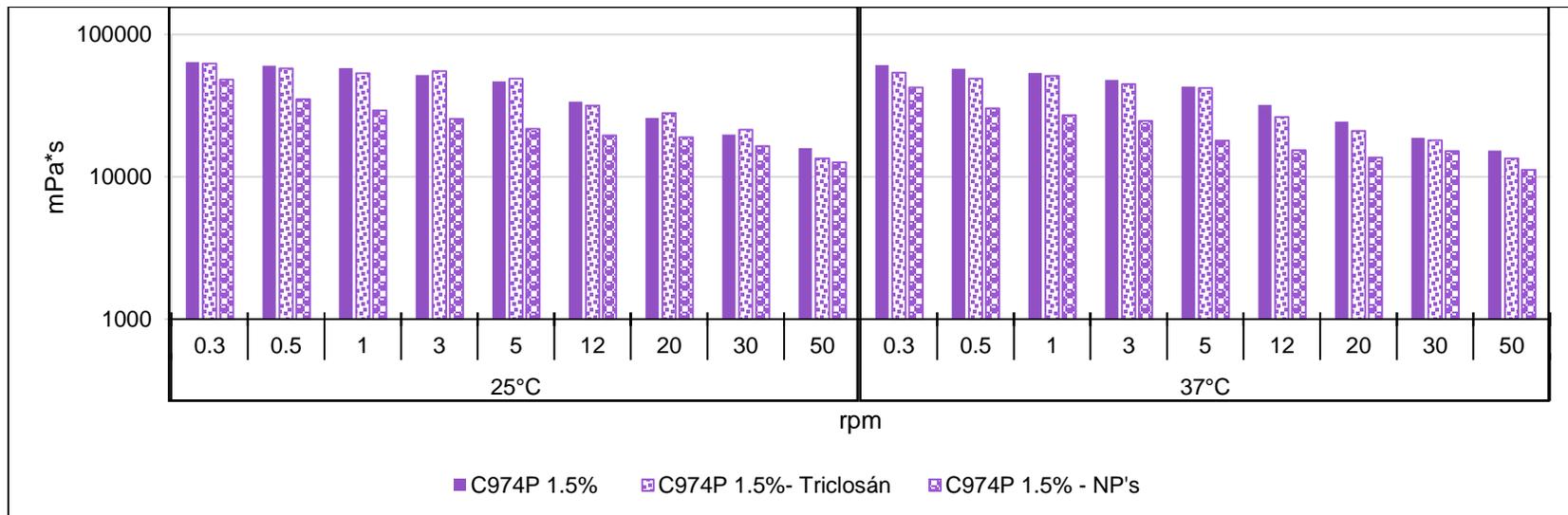


Gráfico 23. Viscosidad en función de la velocidad de deformación de los geles de Carbopol® 974P 1.5% [p/p] (C974P), Carbopol® 974P 1.5% [p/p] con nanopartículas (C974P-NP's) y Carbopol® 974P 1.5% [p/p] con triclosán (C974P-Triclosán).

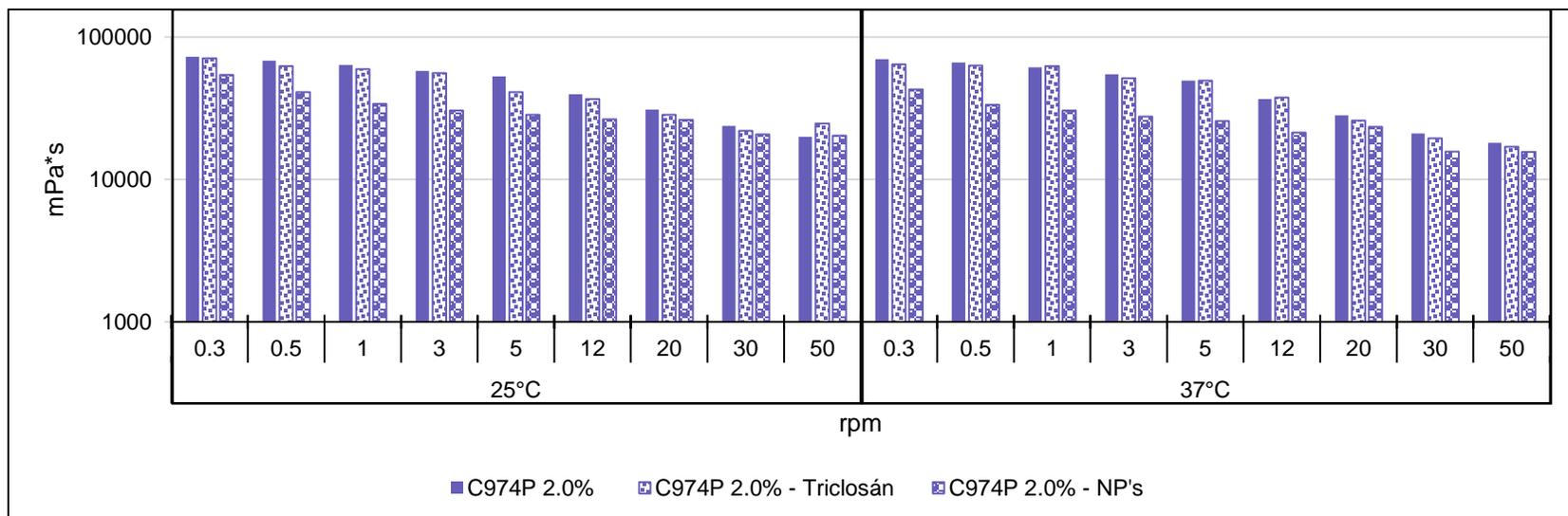


Gráfico 24. Viscosidad en función de la velocidad de deformación de los geles de Carbopol® 974P 2.0% [p/p] (C974P), Carbopol® 974P 2.0% [p/p] con nanopartículas (C974P-NP's) y Carbopol® 974P 2.0% [p/p] con triclosán (C974P-Triclosán).

La adición de nanopartículas condujo a una disminución de la viscosidad en geles de Carbopol®. Se sabe que, el “enmarañamiento” del polímero y la gelificación dependen en gran medida de las interacciones polímero - polímero y polímero - disolvente. La introducción de componentes hidrófobos (nanopartículas) en el sistema interrumpe o debilita la red de polímero; posiblemente las interacciones hidrófobas nanopartícula – polímero se producen a través de interacciones de enlaces de hidrógeno, siendo este mecanismo que conduce a la agregación del polímero y en conjunto promueven la disminución de la viscosidad del sistema. Esta agregación presentada conlleva a un aumento del tamaño de partícula, pero sobre todo a un aumento del índice de polidispersión (C974P 1.5%[p/p]: 0.40 y C974P 2.0%[p/p]: 0.63). Un reporte escrito por Malvern Panalytical® (2017) menciona que las partículas que presentan una polidispersidad grande tienden a empaquetarse mejor que una suspensión del mismo tamaño. Tomando en cuenta lo anterior, básicamente nos indica que, al tener una amplia distribución de partículas, éstas individualmente contarán con mayor espacio para moverse, haciendo que la muestra fluya con facilidad, es decir, con una viscosidad más baja. Comportamientos similares fueron reportados por Contreras y Sánchez (2012), Barreiro (2013), Marques y otros (2017) y Silva (2012).

Por otro lado, los geles de Pluronic® F127 presentaron un comportamiento contrario a los de Carbopol®. La viscosidad incremento con respecto al lote blanco (PF127) y al lote cargado con triclosán (PF127-TCS) a ambas temperaturas de evaluación. Al determinar el tamaño de partícula de las nanopartículas dispersas en geles de Pluronic®, se obtuvieron valores menores (473.7 y 479.9 nm) con respecto a la suspensión de nanopartículas en agua (506 nm). Se podría decir que cuando el tamaño de partícula se ve disminuido; el número partículas aumenta, por lo que la hidratación y/o adsorción que rodea cada partícula aumentará. Por ende, el tamaño hidrodinámico de cada partícula incrementará para cada partícula dada, aumentando la viscosidad de la suspensión. Según Fatalia, y otros, (2017) debido a la extensión y dominancia de las interacciones partícula – partícula (coloidales), el aumento de viscosidad es más pronunciado en tasas de corte muy bajas, considerando lo anteriormente expuesto, esta situación se hizo presente en ambos geles a velocidades de corte de 0.3 y 0.5 rpm. Por lo tanto, la adición de nanopartículas aumentó y/o disminuyó la viscosidad de los geles y, por consiguiente, las propiedades dependientes de la viscosidad se vieron ligeramente repercutidas. En lo que respecta a la extensibilidad de los geles cargados con nanopartículas y/o fármaco (triclosán) también fueron evaluados. Los valores se muestran en el **Gráfico 25.**, se observa que al incorporarse las nanopartículas su capacidad de propagación se vio reducida, no obstante, la diferencia fue estadísticamente significativa para ambos geles en diferentes concentraciones ( $p > 0.05$ ;  $F_{calculada} < F_{crítica}$ , ver *Anexo 5 punto 5.3 (5.3.1)*).

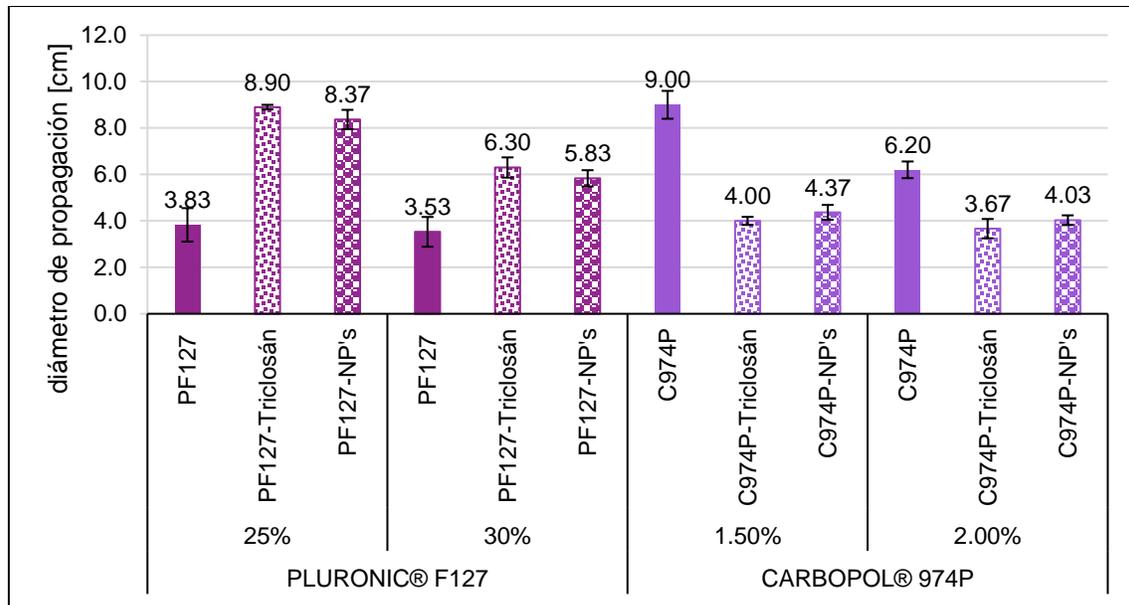


Gráfico 25. Capacidad de propagación para los lotes preparados de geles de Carbopol® 974P y Pluronic® F127 con nanopartículas (C974P y PF127-Triclosán) y Carbopol® 974P y Pluronic® F127 con triclosán (C974P y PF127-NP's). (valores promedio (n=3); ± desviación estándar; control positivo: geles de Carbopol® 974P y Pluronic® F127 (C974P y PF127)).

Los valores obtenidos experimentalmente se ubicaron en un rango de 9 a 5.83 cm para geles de Pluronic® y para Carbopol® de 4.37 a 3.53 cm. Sí se comparan estos resultados con otros trabajos reportados donde se evalúa la capacidad de propagación de gel para uso periodontal se podría citar la investigación realizada por Varshosaz y otros (2012), en donde la capacidad de propagación del Carbopol® 974P fue de  $3.52 \pm 0.64$  cm, siendo entonces, estos resultados muy similares a los obtenidos. La consistencia de estas formulaciones (que varía de una textura fluida a una muy rígida) desempeña el papel más importante en su comportamiento final, incluidas sus cualidades de difusión sobre el sustrato. En el **Gráfico 25.**, podemos observar el aumento del diámetro de propagación para los geles de Carbopol® cargados con nanopartículas, este comportamiento fue influenciado por la disminución de la viscosidad, como se mencionó anteriormente. Así mismo, la disminución del diámetro de propagación fue observado en los geles de Pluronic® F127 cargados con nanopartículas. Baloglu y colaboradores (2010) caracterizaron las propiedades reológicas, mecánicas y mucoadhesivas de mezclas de poloxámeros 407 y 188, obteniendo valores de capacidad de propagación de  $6.56 \pm 0.005 - 9.70 \pm 0.017$  para poloxámero 407 en un rango de concentraciones de 15 – 30%. Por el contrario, Garala y otros (2013), desarrollaron un gel de poloxámero 407, 188 y Carbopol® 934P cargado con clorhexidina para el tratamiento de la enfermedad periodontal, indicaron que la capacidad de propagación del gel se encontró en un rango de 17.21 – 25.48 cm. Aunque no se ha reportado un rango de aceptación con respecto a la capacidad de propagación para geles de uso periodontal, se puede trabajar bajo criterio y en función de lo referido por algunos autores anteriormente citados, considerando aceptable los valores obtenidos experimentalmente.

Las preparaciones farmacéuticas semisólidas (ungüentos, pastas, cremas, geles, etc.) poseen una propiedad en común, la capacidad de “aferrarse” a la superficie de aplicación durante un período de tiempo razonable antes de que sean “desgastadas”. Uno de los problemas graves asociados con la formulación y fabricación de preparaciones tópico – mucosas es el establecimiento de técnicas confiables para su caracterización, principalmente debido a la complejidad de su estructura. La preferencia del consumidor por tales productos depende del perfil textural que presente (apariencia, olor, extrudabilidad, sensaciones iniciales al contacto con la piel/mucosa, propiedades de propagación, adherencia y grasa residual después de la aplicación (Barry & Grace , 1972). La máxima aceptabilidad y la eficacia clínica de tales preparaciones requieren que posean propiedades mecánicas óptimas (facilidad de extracción del contenedor y capacidad de propagación sobre el sustrato), propiedades reológicas adecuadas (viscosidad, elasticidad, tixotropía, fluidez) y otras propiedades deseadas como la bioadhesión, absorción y liberación deseada de ciertos fármacos (Gilbert, Savary, Grisel , & Picard, 2013).

En este estudio, se determinaron las propiedades mecánicas de las formulaciones candidatas para el tratamiento de enfermedades periodontales. El análisis de perfiles de textura (TPA) define los parámetros mecánicos en términos de dureza, compresibilidad y adhesividad, propiedades que afectarán la facilidad de aplicación del producto en la bolsa periodontal, y la retención en la misma. El TPA también permite una estimación del alcance de la reforma estructural después de la administración del producto (cohesión), un factor que influirá en el rendimiento del producto. Por lo tanto, en este sentido, el TPA es una técnica aplicable para la caracterización de formulaciones diseñadas para su aplicación en la bolsa periodontal. En el **Gráfico 26.**, se muestran los resultados obtenidos de los geles cargados con triclosán y con nanopartículas (ver *Anexo 5 punto 5.6*).

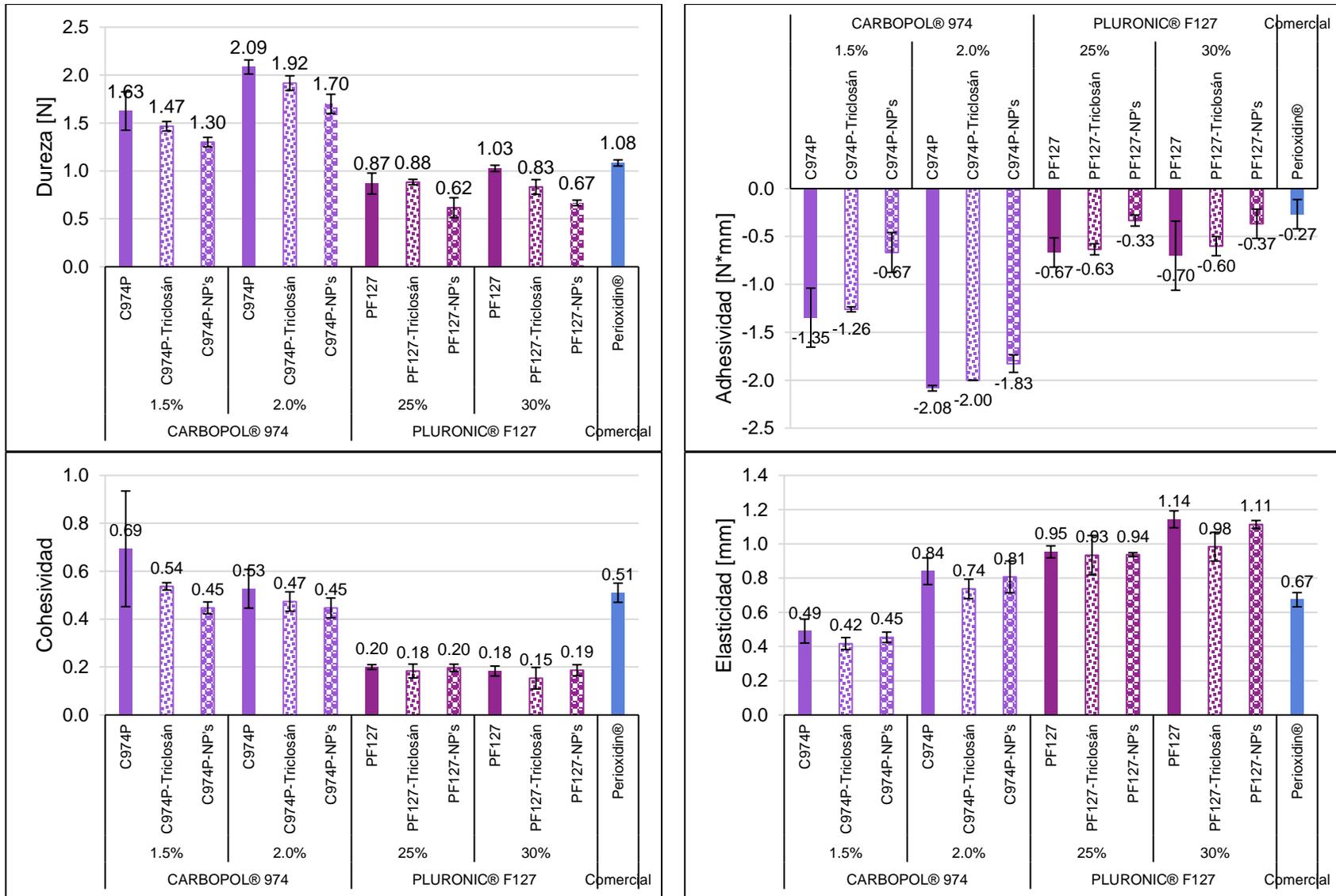


Gráfico 26. Propiedades mecánicas obtenidas mediante análisis de perfil de textura de los geles de Carbopol® 974P y Pluronic® F127 con triclosán y con nanopartículas. (valores promedio (n=3); ± desviación estándar; temperatura ambiente; control positivo: gel comercial(perioxidin®)).

Se observó una disminución de la dureza en los todos los sistemas con nanopartículas ( $p < 0.05$ ;  $F_{calculada} > F_{crítica}$ , ver *Anexo 5 punto 5.6.1.1 y 5.6.1.2*). Los geles de Carbopol® conservaron su textura “original” en gran medida, la dureza resultante de la adición de nanopartículas se mantuvo en un 80% con respecto al gel blanco. En estos sistemas, la disminución de dureza se asocia a la baja viscosidad por reducción del grado de enredo del polímero. Por otro lado, los geles de Pluronic® conservaron su dureza en un 65 - 70 % con la adición de nanopartículas; las cadenas poliméricas de los poloxámeros pueden absorber cantidades considerables de líquido adicional, sin embargo, no son capaces de mantener sus propiedades de textura. Recordemos que un bajo valor de la dureza se asocia con la facilidad de extracción y aplicación del producto, no obstante, puede reducir el tiempo de retención en el sitio de administración.

El parámetro de adhesividad mostró una tendencia similar al parámetro de dureza, la adición de nanopartículas disminuyó el valor de adhesividad en la mayoría de los sistemas evaluados (C974P 1.5 y 2.0% [p/p], PF127 30% [p/p],  $p < 0.05$ ;  $F_{calculada} > F_{crítica}$ , ver *Anexo 5 punto 5.6.1.1 y 5.6.1.2*). Los sistemas que retuvieron sus propiedades mecánicas iniciales fueron aquellos con mayor concentración de agente gelificante: C974P NF 2.0%[p/p] (87.68%) y PF127 30%[p/p] (52.38%), tomando en cuenta las dos propiedades evaluadas, se observa claramente la correlación entre el comportamiento mecánico y la viscosidad de los geles. Considerando resultados, estos reflejan una aplicación más fácil aunque una menor adhesión; no obstante, los resultados de adhesividad son suficientes para mantener la formulación en contacto con la mucosa bucal si se compara con resultados reportados en otras investigaciones: Jones y colaboradores (1997), Fujimoto y otros (2016), Vitorino y otros (2013).

Para los valores de elasticidad, se observó una disminución del 4 al 7% después de la incorporación de las nanopartículas en los geles de Carbopol®. Se describe que los valores cuantitativos más bajos de elasticidad obtenidos a partir del análisis de textura indican una mayor elasticidad del gel, por lo tanto, se podría inferir que las nanopartículas contribuyen a un aumento de la elasticidad del gel. Para los geles de Pluronic® la disminución fue del 1 al 2%, donde la presencia de nanopartículas no parece afectar esta propiedad ( $p > 0.05$ ;  $F_{calculada} < F_{crítica}$  ver *Anexo 5 punto 5.6.1.1 y 5.6.1.2*), Şenyiğit, y otros (2015) desarrollaron un sistema de administración intravesical de gemcitabina para el cáncer de vejiga, prepararon nanopartículas de quitosano tiolado y las dispersaron en geles de Pluronic® F127 para mejorar el tiempo de residencia intravesical. Al evaluar las propiedades mecánicas, los parámetros de cohesividad y elasticidad no presentaron cambios significativos entre los geles cargados con nanopartículas y los geles blanco; ellos asocian este comportamiento al movimiento térmico de las moléculas del polímero. Finalmente, la cohesividad para los sistemas de Carbopol® cargados con nanopartículas conservaron el 65% y 85% de su valor con respecto a los sistemas blanco. Posiblemente la presencia de sólidos suspendidos en la red polimérica explicaría este resultado, no obstante, la adición de las nanopartículas no fue estadísticamente significativa (*Anexo 5 punto 5.6.1.1 y 5.6.1.2*). Los sistemas de Pluronic® tampoco mostraron diferencias entre lo geles blanco y aquellos que contenían principio activo y/o nanopartículas ( $p > 0.05$ ;  $F_{calculada} < F_{crítica}$ , ver *Anexo 5 punto 5.6.1.1 y 5.6.1.2*). Recordemos que este parámetro proporciona información sobre la reforma estructural posterior a la aplicación, Kano y colaboradores (2012) evaluaron la viscosidad y las propiedades mecánicas de adhesivos dentales comerciales, encontrando que los adhesivos que mostraron un mejor desempeño con respecto al parámetro de cohesividad fueron aquellos

que presentaron valores entre 0.5 y 1.0, tomando en cuenta lo anterior, los geles de Carbopol® y el gel comercial (Perioxidin®) cumplen con ese criterio.

Si bien, no se cuenta con valores específicos en relación a las propiedades mecánicas que debe de presentar un gel periodontal bioadhesivo; no obstante, diversos autores mencionan que cuando el paciente requiere de un gel adhesivo oral para el tratamiento de alguna afección bucal este deberá contar con una alta adhesividad (mayores a 0.6 N (Do, y otros, 2014) (Zaman, Martin, & Rees, 2010)), una dureza promedio con respecto a las fuerzas de corte implicadas en la cavidad bucal (menor a 0.69 N (Mei, y otros, 2017)), un valor de cohesividad promedio (0.5 – 1.0 (Kano, Kurogi, Shimizu, Nishimura, & Murata, 2012)) y el menor valor numérico de elasticidad (Peppas & Buri, 1985). Retomando lo anteriormente expuesto, los sistemas cargados con nanopartículas que cumplen con estos criterios son los geles de Carbopol® 974P NF a ambas concentraciones (1.5 y 2.0% [p/p]). El tipo de polímero empleado para la preparación de geles tuvo un efecto profundo sobre las propiedades mecánicas de estos, los geles de Carbopol® cargados con nanopartículas (C974P-NP's) mostraron mayor elasticidad, un valor de cohesividad promedio (0.49) y una mayor adhesividad que los geles de Pluronic® (PF127-NP's); siendo esta última propiedad la de mayor interés, debido a que, el establecer un fuerte contacto adhesivo permite aumentar el tiempo de residencia de los sistemas de administración, y optimiza la biodisponibilidad del fármaco; por tal motivo estos sistemas fueron sometidos a la prueba de bioadhesión *ex vivo* en mucosa gingival porcina. La bioadhesión es una característica importante para la aplicación en la mucosa bucal, ya que un valor alto de bioadhesividad nos permitirá prolongar el tiempo de residencia del sistema de administración de fármaco. Las mediciones bioadhesivas de los geles cargados con nanopartículas en mucosa gingival porcina se realizaron utilizando un analizador de textura. El efecto del Carbopol® 974P y la presencia de nanopartículas sobre la fuerza de adhesividad y el trabajo de adhesión necesario para superar la interacción geles – mucosa gingival se muestra en los **Gráficos 27., 28., y 29.**, ver Anexo 6 para resultados puntuales.

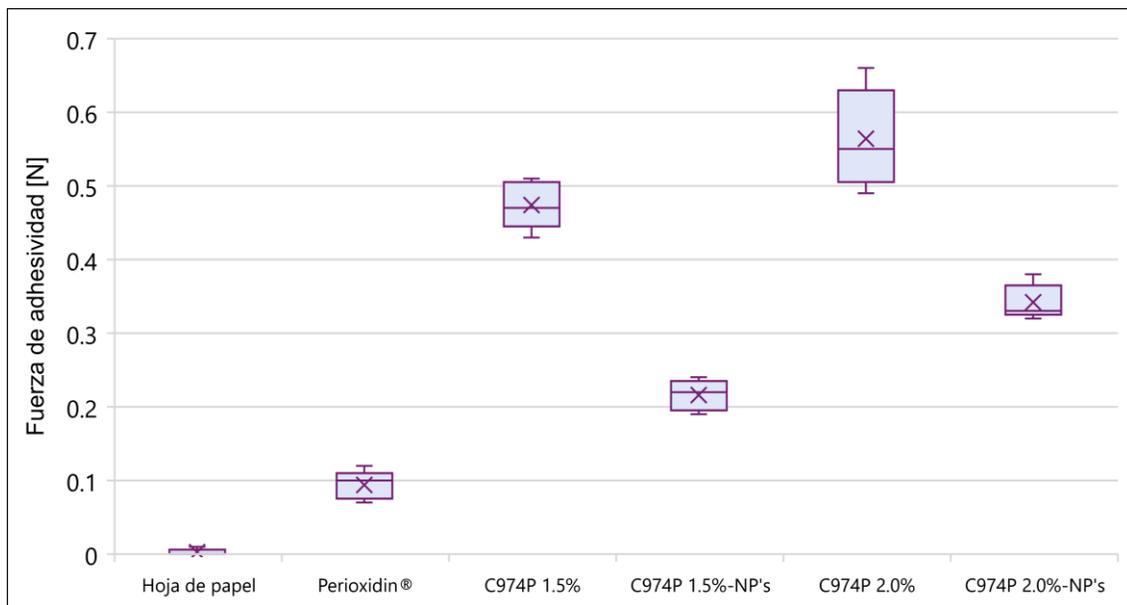


Gráfico 27. Gráfico de cajas y bigotes que muestra la fuerza de adhesividad de los geles de Carbopol® 974P al 1.50 y 2.00 % [p/p] base (C974P) y con nanopartículas (C974P-NP's). (valores promedio (n=3); temperatura ambiente; control positivo: gel comercial (Perioxidin®); control negativo: hoja de papel).

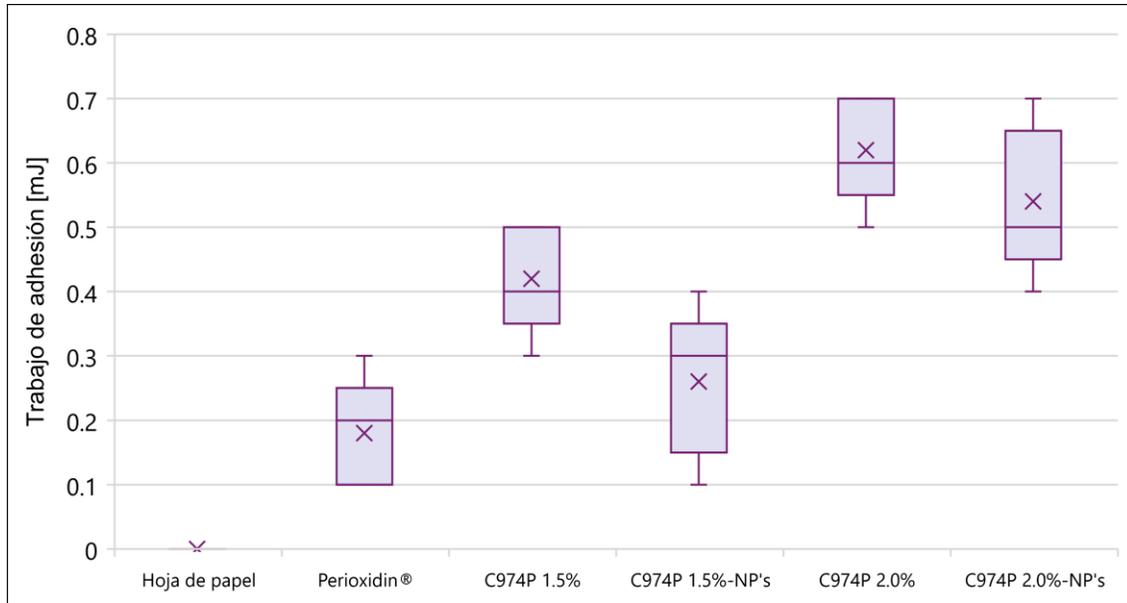


Gráfico 28. Gráfico de cajas y bigotes que muestra el trabajo de adhesión de los geles de Carbopol® 974P al 1.50 y 2.00 % [p/p] base (C974P) y con nanopartículas (C974p-NP's). (valores promedio (n=3); temperatura ambiente; control positivo: gel comercial (Peroxidín®); control negativo: hoja de papel).

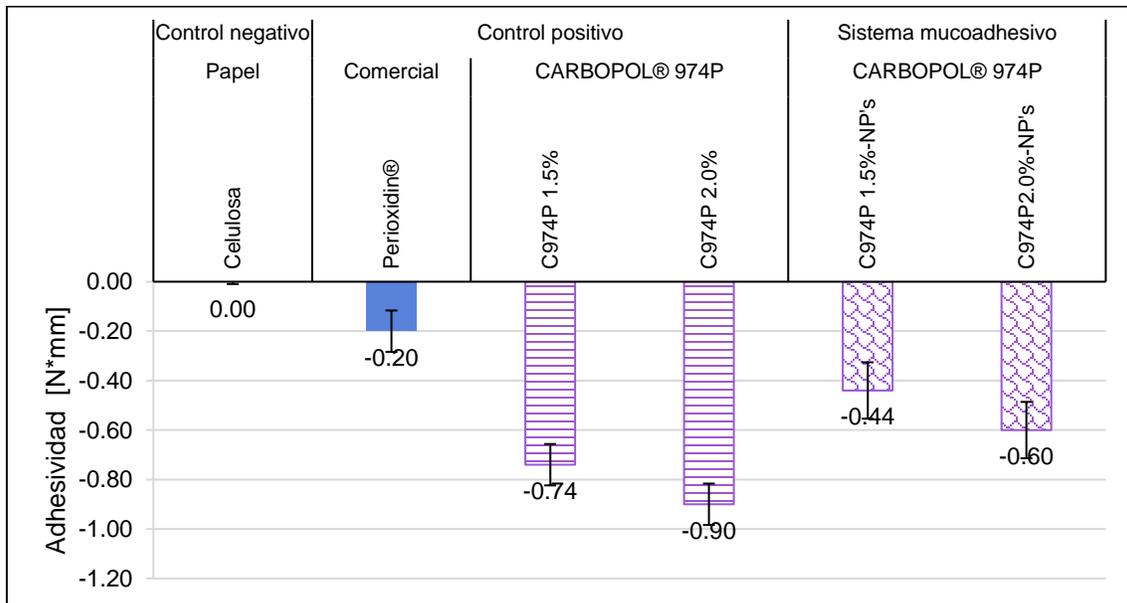


Gráfico 29. Resultados de adhesividad de los geles de Carbopol® 974P al 1.50 y 2.00 % [p/p] base (C974P) y con nanopartículas (C974P-NP's). (valores promedio (n=3); temperatura ambiente; control positivo: gel comercial (Peroxidín®); control negativo: hoja de papel).

Se encontró que todos los geles examinados interactúan con la mucosa gingival, aunque ciertas variaciones en los parámetros evaluados se hicieron presentes entre las formulaciones. Como se observa en los **Gráficos 27.**, y **28.**, el aumento de la concentración del carbopol es proporcional a la resistencia de las uniones bioadhesivas, el gel C974P 2.0%[p/p] – NP's exhibió mayor fuerza de adhesividad y trabajo de adhesión (0.34 N y 0.5 mJ, respectivamente). En general, se encontró que los geles cargados con nanopartículas interactúan con la superficie mucoadhesiva y los resultados obtenidos son comparables con los valores del gel de referencia Peroxidín®, mientras

que el sistema C974P 1.5%[p/p] — NP's se caracterizó por obtener valores bajos de bioadhesividad. La disminución observada se relaciona con la menor viscosidad y propiedades mecánicas presentadas, sin embargo, no se debe descartar una posible interacción entre las nanopartículas y los grupos carboxílicos del Carbopol® 974P. El polímero podría formar complejos con las nanopartículas los cuales disminuyen el número de cadenas (grupos carboxílicos) capaces de interactuar con la mucosa gingival y, por consiguiente, atenuar el potencial bioadhesivo del polímero. Por lo tanto, el gel preferido será aquel que exhiba valores más altos de fuerza y trabajo de adhesión (Bassi da Silva, Barbosa de Souza Ferreira, de Freitas, & Bruschi, 2017).

Es bien sabido de las buenas propiedades bioadhesivas que posee el carbopol, no obstante, la bioadhesión es un evento complicado que depende de las propiedades del polímero (tipo, peso molecular, conformación, concentración), el tejido biológico y el entorno circundante. Da Silva y colaboradores (2018) evaluaron las propiedades mecánicas, reológicas y mucoadhesivas del Carbopol® 971P, 974P, policarbofil y poloxamero 407 así como sus mezclas binarias a través de un diseño factorial. Encontraron que la mezcla Carbopol® 971P/Poloxamero 407 presentó las mejores propiedades reológicas y mecánicas, no obstante, las propiedades adhesivas se vieron comprometidas en presencia de mucina; esto debido a las interacciones polímero-mucina, dando como resultado pocos grupos carboxílicos disponibles para interactuar con la sonda.

En general, las propiedades bioadhesivas de los geles están directamente relacionadas con su retención en la bolsa periodontal. Por lo tanto, los resultados obtenidos demostraron que los geles a base de Carbopol® 974P proporcionan propiedades mucoadhesivas adecuadas para permanecer adheridos en el sitio de aplicación y resistir el lavado por la saliva. La ventaja que ofrecen los geles como sistemas de administración de fármacos es, principalmente, que el paciente puede colocarlos por cuenta propia con jeringas estándar sobre el tejido gingival. El gel fungirá como un vehículo de protección frente al lavado salival constante en la cavidad bucal, permitiendo que una mayor cantidad nanopartículas se concentre en la bolsa periodontal donde el fármaco será liberado. El gel entrará en contacto con la encía embebida de saliva, mediante hidratación, el carbopol comenzará a hincharse con el agua presente en el medio circundante y, a través de enlaces de hidrógeno y enredos de cadena entre el carbopol y los polisacáridos (residuos de ácido siálico) presentes en la mucina, resultará en la formación de una red fuerte de gel capaz de resistir fuerzas de corte y deformación; permitiendo a su vez la adhesión durante un periodo de tiempo prolongado.

## CONCLUSIONES

- Durante la presente investigación se prepararon nanopartículas poliméricas biodegradables de PLGA cargadas con un agente antimicrobiano (triclosán) mediante la técnica de emulsificación-difusión, obteniéndose nanopartículas de tamaño menor a 600 nm, con valores de eficiencia de encapsulamiento mayores al 70% y de estabilizante residual menores al 1.0%, también mediante estudios de calorimetría diferencial de barrido se pudo determinar que el triclosán se encontraba disperso a nivel molecular en la matriz de PLGA
- Se desarrolló un sistema analítico para la cuantificación de triclosán en una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 con Brij<sup>®</sup> 58 al 1% [p/v] cumpliendo con los parámetros de validación de métodos analíticos.
- Se determinó la linealidad ( $R^2= 0.9994$ ) del sistema analítico empleado para la cuantificación de estabilizante residual (alcohol polivinílico) en las nanopartículas.
- Los estudios de liberación *in vitro* del triclosán a partir de las nanopartículas indican que el proceso de difusión es el principal mecanismo de transporte del fármaco a través de la matriz de PLGA, los datos obtenidos se adaptan al modelo de Higuchi. El tiempo de liberación del triclosán a partir de las nanopartículas fue mayor de 20 días, encontrándose que la cantidad máxima liberada de triclosán se presentó a los 31 días para el Lote 1 (12.33 % de triclosán cargado) y a los 24 días para el Lote 2 (26.31 % de triclosán cargado).
- Se prepararon geles de Carbopol<sup>®</sup> 974P NF y Pluronic<sup>®</sup> F127 a diferentes concentraciones obteniéndose sistemas homogéneos, libres de agregados y translúcidos, con valores de pH que no sobrepasaron el intervalo de neutralidad de la saliva. Asimismo, se observó que la capacidad de propagación, temperatura de gelificación (geles de Pluronic<sup>®</sup> F127) y viscosidad se ven afectadas significativamente por el grado de concentración del agente gelificante. Además, los geles con mayor tiempo de residencia en mucosa gingival porcina fueron aquellos con mayor concentración de polímero: geles de Carbopol<sup>®</sup> 974P NF al 1.5 y 2.0%[p/p] y geles de Pluronic<sup>®</sup> F127 al 25 y 30%[p/p] en ambos métodos evaluados.
- El análisis de perfil de textura mostró que los geles de Carbopol<sup>®</sup> 974P NF y Pluronic<sup>®</sup> F127 poseen valores superiores en adhesividad, elasticidad y dureza con respecto a las propiedades de un gel comercial periodontal (Perioxidin<sup>®</sup>).
- Se incluyeron las nanopartículas poliméricas obtenidas en los geles y, se observó que el tamaño de partícula fue menor a los 600 nm y el potencial zeta se mantuvo sin cambios significativos. Asimismo, las nanopartículas no modificaron los valores de pH de los geles, manteniéndose en la neutralidad salival. No obstante, la presencia de nanopartículas en los geles modificó propiedades como: la temperatura de transición sol – gel en los geles de Pluronic<sup>®</sup> F127, la viscosidad y capacidad de propagación, así como los valores de las propiedades mecánicas evaluadas (dureza, cohesividad, elasticidad y adhesividad).
- Los parámetros de bioadhesión *ex vivo* (fuerza de adhesividad, trabajo de adhesión y adhesividad) determinados mediante análisis de perfil de textura para los geles de Carbopol<sup>®</sup> 974P NF demostraron son buenos candidatos para ser empleados como geles de uso periodontal al ser 3.63 veces más bioadhesivo que el gel de referencia comercial Perioxidin<sup>®</sup>.

## REFERENCIAS

1. Addy, M., & Moran, J. M. (1997). Evaluation of oral hygiene products: science is true; don't be misled by the facts. *PERIODONTOLOGY 2000*, 15, 40 - 51.
2. Albandar, J. (2002). Global riskfactors and risk indicators for periodontal diseases. *PERIODONTOLOGY 2000*, 29, 177 - 206.
3. Alcalá Alcalá, S., Quintanar Guerrero, D., Urbán Morlán, Z., & Aquilar Rosas, I. (2013). A biodegradable polymeric system for peptide-protein delivery assembled with porous microspheres and nanoparticles, using an adsorption/infiltration process. *International Journal of Nanomedicine*, 8, 2141 - 2151.
4. Alfano, M., Miller, S., & Drummond, J. (1975). Effect of ascorbic acid deficiency on the permeability and collagen biosynthesis of oral mucosal epithelium. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 30, 253 - 263.
5. Almonaci Ruiz, L. (2016). *Elaboración y caracterización de laminillas orodispersables con nanopartículas poliméricas cargadas con gluconato de clorhexidina para el tratamiento de enfermedades periodontales*. Tesis de Licenciatura. Estado de México, México: Universidad Nacional Autónoma de México. Obtenido de <http://132.248.9.195/ptd2016/abril/308175659/Index.html>
6. Alvares, O., & Siegel, I. (1981). Permeability of gingival sulcular epithelium in the development of scorbutic gingivitis. *Journal of Oral Patology*, 10, 40 - 48.
7. Andrews, G., Laverty, T., & Jones, D. (2009). Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 71(3), 505 - 518.
8. Armitage, G. (2014). Evolution and Application of Classification Systems for Periodontal Diseases. A Retrospective Commentary. *Journal of Periodontology*, 85, 369 - 371.
9. Bachhav, Y., & Patravale, V. (2009). Microemulsion based vaginal gel of fuconazole: formulation in vitro and in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 365(1-2), 175 - 179.
10. Baloglu, E., Karavana, S., Senyigit, Z., & Guneri, T. (2010). Rheological and mechanical properties of poloxamer mixtures as a mucoadhesive gel base. *Pharmaceutical Development and Technology*, 16(6), 627 - 636.
11. Bansal, M., Mittal, N., Yadav, S., Khan, G., Gupta, P., Mishra, B., & Nath, G. (2018). Periodontal thermoresponsive, mucoadhesive dual antimicrobial loaded in-situ gel for the treatment of periodontal disease: Preparation, in-vitro characterization and antimicrobial study. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 8(2), 126 - 133.
12. Barbosa de Souza Ferreira, S., Valim Reis, A., Thomas Cook, M., Luciano Bruschi, M., & Bassi Da Silva, J. (2018). Assessing mucoadhesion in polymer gels: The effect of method type and instrument variables. *Polymers*, 10(254), 1 - 19.
13. Barreiro - Iglesias, R., Alvarez - Lorenzo, C., & Concheiro, A. (2013). Poly(acrylic acid) microgels (carbopol® 934)/surfactant interactions in aqueous media: Part I: Nonionic surfactants. *International Journal of Pharmaceutics*, 258(1 - 2), 165 - 177.
14. Barry, B., & Grace, A. (1972). Sensory Testing of Spreadability: Investigation of Rheological Conditions Operative during Application of Topical Preparations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 61(3), 335 - 341.
15. Barry, B., & Meyer, M. (1979). The rheological properties of carbopol gels I. Continuous shear and creep properties of carbopol gels. *International Journal of Pharmaceutics*, 2(1), 1 - 25.
16. Bartold, P., & Narayanan, A. (2006). Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues. *PERIODONTOLOGY 2000*, 40, 29 - 49.
17. Bascones, A. M., Mudarra, S. M., & Perea, E. P. (2002). Antisépticos en el tratamiento de la enfermedad periodontal. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*, 14(3), 101 - 114.
18. Bassi da Silva, J., Barbosa de Souza Ferreira, S., de Freitas, O., & Bruschi, M. (2017). A critical review about methodologies for the analysis of mucoadhesive properties of drug delivery systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 43(7), 1053 - 1070.
19. Bergström, J., & Eliasson, S. (1987a). Noxious effect of cigarette smoking and periodontal health. *Journal of Periodontal Research*, 22, 513 - 517.
20. Bergström, J., & Eliasson, S. (1987b). Cigarette smoking and alveolar bone height in subjects with a high standard of oral hygiene. *Journal of Clinical Periodontology*, 14, 466 - 469.
21. Bergström, J., & Floderus-Myrhed, B. (1983). Co-twin study of the relationship between smoking and some periodontal disease factors. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 11, 113 - 116.
22. Bergström, J., Eliasson, S., & Dock, J. (2000). 10-year prospective study of tobacco smoking and periodontal health. *Journal of Periodontology*, 71, 1338 - 1347.
23. Bergström, J., Eliasson, S., & Preber, H. (1991). Cigarette smoking and periodontal bone loss. *Journal of Periodontology*, 62, 242 - 246.
24. Berkovitz, B., Holland, G., & Moxham, B. (2009). *Oral Anatomy, Embriology and Histology*. Nueva York, U.S.: Elsevier Limited.
25. Bernkop-Schnürch, A. (2013). Mucoadhesive Polymers. Basics, Strategies, and Future Trends. En S. Dumitriu, & V. Popa, *Polymeric Biomaterials: Structure and Function, Volumen 1* (Ilustrada ed., págs. 193 - 220). Florida, United States: CRC Press.
26. Bhargava, H., & Leonard, P. (1996). Triclosan: Applications and safety. *American Journal of Infection Control*, 209 - 218.
27. Bickel, M., & Cimasoni, G. (1985). The pH of human crevicular fluid measured by a new microanalytical technique. *Journal of Periodontal Research*, 20, 35 - 40.
28. Bissada, N., Schaffer, E., & Haus, E. (1967). Circadian periodicity of human crevicular fluid. *Journal of Periodontology*, 38, 36-42.
29. Bonacucina, G., Martelli, S., & Palmieri, G. (2014). Rheological, mucoadhesive and release properties of Carbopol gels in hydrophilic cosolvents. *International Journal of Pharmaceutics*, 282(1-2), 115 - 130.
30. Borrell, L., & Crawford, N. (2012). Socioeconomic position indicators and periodontitis: examining the evidence. *PERIODONTOLOGY 2000*, 58, 69 - 83.
31. Bouissou, C., Rouse, J., Price, R., & Van der Walle, C. (2006). The influence of surfactant on PLGA microsphere glass transition and water sorption: remodeling the surface morphology to attenuate the burst release. *Pharmaceutical Research*, 23(6), 1295 - 1305.
32. Bradshaw, D., Marsh, P., Watson, G., & Cummins, D. (1993). The Effects of Triclosan and Zinc Citrate, Alone and in Combination, on a Community of Oral Bacteria Grown in vitro. *Journal of Dental Research*, 72, 25 - 30.
33. Bruschi, M. (2015). *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems*. Cambridge, United Kingdom: Woodhead Publishing, Elsevier.

34. Bruschi, M., Jones, D., Panzeri, H., Gremiao, M., De Freitas, O., & Lara, E. (2007). Semisolid systems containing Propolis for the treatment of periodontal disease: in vitro release kinetics, syringeability, rheological, textural, and mucoadhesive properties. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96(8), 2074 - 2089.
35. Carlsson, J. (2000). Growth and nutrition as ecological factors. En H. Kuramitsu, & R. Ellen, *Oral Bacterial Ecology: The Molecular Basis* (págs. 67 - 130). Norfolk, England: Horizon Scientific Press.
36. Carranza, F., & Sznajder, N. (1986). *Compendio de Periodoncia* (Quinta ed.). Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana.
37. Caton, J., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I., Jepsen, S., Kornman, K., . . . Tonetti, M. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Clinical Periodontology*, S1 - S7.
38. Cevher, E., Taha, M., Orlu, M., & Araman, A. (2008). Evaluation of mechanical and mucoadhesive properties of clomiphene citrate gel formulations containing carbomers and their thiolated derivatives. *Drug Delivery*, 15(1), 57 - 67.
39. Chapple, I., Mealey, B., & van Dyke, T. (2018). Consensus report: Periodontal health and gingival diseases/conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S65 - S77.
40. Ciancio, S. (2002). Dental Products. En J. Swarbrick, & J. Boylan, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, (Segunda ed., Vol. 1, págs. 691 - 705). New York, U.S.: Marcel-Dekker Inc.
41. Cimasoni, G. (1983). Crevicular Fluid Updated. *Monographs in Oral Science*, 12, 145.
42. CNQFBM, C. N. (2002). *Guía de Validación de Métodos Analíticos*. Ciudad de México, México: Colegio de Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos A.C.
43. Cohen-Cole, S., Cogen, R., Stevens, A., Kirk, K., Gaitan, E., Bird, J., Freeman, A. (1983). Psychiatric, psychosocial and endocrine correlates of acute necrotizing ulcerative gingivitis (trench mouth): a preliminary report. *Psychiatric Medicine*, 1(2), 215 - 225.
44. Contreras, M., & Sánchez, R. (2012). Application of a factorial design to the study of specific parameters of a Carbopol ETD 2020 gel. Part I. Viscoelastic parameters. *International Journal of Pharmaceutics*, 234(1 - 2), 139 - 147.
45. Costa, P., & Sousa Lobo, J. (2011). Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 123 - 133.
46. Crank, J. (1975). *The Mathematics of Diffusion* (Segunda ed.). Oxford, England: Clarendon Press.
47. Cullinan, M., & Seymour, G. (2012). Periodontal Disease and Systemic Illness: will the Evidence ever be Enough? *PERIODONTOLOGY 2000*, 58(1), 153 - 160.
48. Cummins, D. (1997). Vehicles: how to deliver the goods. *PERIODONTOLOGY 2000*, 15, 84 - 99.
49. D'Souza, S., Faraj, J., & DeLuca, P. (2005). A model-dependent approach to correlate accelerated with real-time release from biodegradable microspheres. *Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, 6(4), E553 - E564.
50. Dash, S., Murthy, P., Nath, L., & Crowdhury, P. (2010). Kinetic modelling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, 67(3), 217 - 233.
51. De Araújo, D., Oshiro, A., Cardoso da Silva, D., Santos Akkari, A., De Mello, J., & Rodrigues, T. (2014). Poloxamers as Drug-Delivery Systems: Physicochemical, Pharmaceutical, and Toxicological Aspects. En N. Durán, S. Guterres, & O. Alves, *Nanotoxicology. Materials, Methodologies, and Assessments* (págs. 281 - 298). New York, United States: Springer.
52. DGE, D. (2015). *Resultados del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales SIVEPAB 2014*. Secretaria de Salud, Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades. Distrito Federal: Secretaria de Salud. Recuperado el 23 de Enero de 2017, de [http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/bol\\_sivepab/SIVEPAB-2014.pdf](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/bol_sivepab/SIVEPAB-2014.pdf)
53. Diamond, D., Kimball, J., Krisanaprakornkit, S., Ganz, T., & Dale, B. (2001). Detection of Beta-defensins secreted by human oral epithelial cells. *Journal of Immunological Methods*(256), 65 - 76.
54. Do, M., Neut, C., Delcourt, E., Seixas Certo, T., Siepman, J., & Siepman, F. (2014). In situ forming implants for periodontitis treatment with improved adhesive properties. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 88(2), 342 - 350.
55. Donnelly, R., & Woolfson, A. (2013). Bioadhesive Drug Delivery Systems. En S. Dumitriu, & V. Popa, *Polymeric Biomaterials. Medicinal and Pharmaceutical Applications. Volume 2* (págs. 311 - 336). Orlando, Florida, United States: CRC Press.
56. D'Souza, S. (2014). A review of in vitro drug release test methods for nano-sized dosage forms. *Advances in Pharmaceutics*, 2014, 1 - 12.
57. Dumitrescu, A. L. (2011). *Antibiotics and antiseptics in Periodontal Therapy*. Berlin, Alemania: Springer - Verlag.
58. Dumitrescu, A. L. (2011). The use of chemical supragingival plaque control in periodontal therapy. En A. L. Dumitrescu, *Antibiotics and Antiseptics in Periodontal Therapy* (págs. 2015 - 239). Berlín, Heidelberg, Alemania: Springer-Verlag.
59. Dumortier, G., Grossiord, J., Agnely, F., & Chaumeil, J. (2006). A Review of Poloxamer 407 Pharmaceutical and Pharmacological Characteristics. *Pharmaceutical Research*, 23(12), 2709 - 2728.
60. Eley, B., Soory, M., & Manson, J. (2012). *Periodoncia* (Sexta ed.). Barcelona, España: Elsevier.
61. Ellis, B., & Smith, R. (2009). *Polymers. A Property Database* (Segunda ed.). New York, USA: CRC Press Taylor & Francis Group.
62. Escalona Rayo, Ó. (2017). *Desarrollo y caracterización de nanopartículas con superficie modificada como potenciales transportadores de fármacos a través de la barrera hematoencefálica. Tesis de Posgrado para obtener el grado de Maestría en Ciencias*. Ciudad de México, México: Universidad Nacional Autónoma de México. Obtenido de <http://132.248.9.195/ptd2017/junio/0760935/Index.html>
63. Escobar, J. C., López, M. C., Naik, A., Quintanar, D. G., & Ganem, A. R. (2006). Applications of thermo-reversible pluronic F-127 gels in pharmaceutical formulations. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences: a publication of The Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques*, 9(3), 339 - 358.
64. Fakhari, A., Corcoran, M., & Schwarz, A. (2017). Thermogelling properties of purified poloxamer 407. *Heliyon*, 3(8), 390-396.
65. Faraway, J. (2016). *Extending the Linear Model with R: Generalized Linear, Mixed Effects and Nonparametric Regression Models. Texts in Statistical Science*. Florida, United States: CRC Press.
66. Fatah, Z., Vagala, A., Longman, M., Khaled, K., Hussein, A., El-Garhy, O., & Alany, R. (2017). Poloxamer-based thermoresponsive ketorolac tromethamine in situ gel preparations: Design, characterisation, toxicity and transcorneal permeation studies. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 114, 119 - 134.
67. Feldman, R., Bravacos, J., & Rose, C. (1983). Association between smoking different tobacco products and periodontal disease indexes. *Journal of Periodontology*, 54, 481 - 487.
68. Fine, D. H. (1995). Chemical agents to prevent and regulate plaque development. *PERIODONTOLOGY 2000*, 8, 87- 107.

69. Finley, J. (1961). Spectrophotometric Determination of Polyvinyl Alcohol in Paper Coatings. *Analytical Chemistry*, 33(13), 1925 - 1927.
70. Flemming, T. (1999). Periodontitis. *Annals of Periodontology*, 4, 32 - 38.
71. Flory, P. (1991). Universal characteristics of gels. *Faraday Discussions of the Chemical Society*. 91, págs. 7 - 18. California: Stanford University.
72. Fredenberg, S., Wahlgren, M., Reslow, M., & Axelsson, A. (2017). The mechanisms of drug release in poly(lactic-co-glycolic acid)-based drug delivery systems A review. *International Journal of Pharmaceutics*, 415, 34 - 52.
73. Fuentes Vázquez, P. (2017). *Desarrollo y caracterización de sistemas nanoparticulados como potenciales agentes de contraste para ultrasonido. Tesis de Posgrado para obtener el título de Maestría en Ciencias*. Ciudad de México, México: Universidad Nacional Autónoma de México. Obtenido de <http://132.248.9.195/ptd2017/junio/0760936/Index.html>
74. Fujimoto, K., Minami, N., Goto, T., Ishida, Y., Watanabe, M., Nagao, K., & Ichikawa, T. (2016). Hardness, Cohesiveness, and Adhesiveness of Oral Moisturizers and Denture Adhesives: Selection Criteria for Denture Wearers. *Dentistry Journal*, 4(34), 1-6.
75. Gaffar, A., Scherl, D., Afflitto, J., & Coleman, E. (1995). The effect of triclosan on mediators of gingival inflammation. *Journal of Clinical Periodontology*, 22(6), 480 - 484.
76. Galindo, R. S., Allemann, E., Fessi, H., & Doelker, E. (2004). Physicochemical Parameters Associated with Nanoparticle Formation in the Salting-out, Emulsification-Diffusion, and Nanoprecipitation Methods. *Pharmaceutical Research*, 21(8), 1428 - 1439.
77. Garala, K., Joshi, P., Shah, M., Ramkishan, A., & Patel, J. (2013). Formulation and evaluation of periodontal in situ gel. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 3(1), 29 - 41.
78. Garnick, J. J., Pearson, R., & Harrell, D. (1979). The Evaluation of the Periotron. *Journal of Periodontology*, 50(8), 424-426.
79. Genco, R., & Borgnakke, W. (2013). Risk Factors for Periodontal Disease. *PERIODONTOLOGY 2000*, 62(1), 59 - 94.
80. Gilbert, L., Savary, G., Grisel, M., & Picard, C. (2013). Predicting sensory texture properties of cosmetic emulsions by physical measurements. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 124, 21 - 31.
81. Gilbert, R., & Williams, P. (1987). The oral retention and antiplaque efficacy of triclosan in human volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 23(5), 579 - 589.
82. Goodson, J. (1989). Pharmacokinetic principles controlling efficacy of oral therapy. *Journal of Dental Research*, 68, 1625 - 1932.
83. Goodson, J. (1989). Pharmacokinetic principles controlling efficacy of oral therapy. *Journal of Dental Research*(Especial), 625-632.
84. Gratieri, T., Martins Gelfuso, G., Melani Rocha, E., Sarmiento, V., de Freitas, O., & Fonseca Vianna Lopez, R. (2010). A poloxamer/chitosan in situ forming gel with prolonged retention time for ocular delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 75, 186 - 193.
85. Graves, D., Liu, R., Alikhani, M., Al-Mashat, H., & Trackman, P. (2006). Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis impact on periodontal pathology. *Journal of Dental Research*, 85, 15 - 21.
86. Gravobac, V., Guggi, D., & Bernkop-Schnürch, A. (2015). Comparison of the mucoadhesive properties of various polymers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57(11), 1713 - 1723.
87. Guangwei, L., & Won Ju, H. (1998). Diffusion studies of methotrexate in Carbopol and Poloxamer gels. *International Journal of Pharmaceutics*, 160, 1 - 9.
88. Guneri, P., Ertan, G., & Karavana, S. (2009). Benzylamine hydrochloride buccal bioadhesive gels designed for oral ulcers: Preparation, rheological, textural, mucoadhesive and release properties. *PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND TECHNOLOGY*, 14(6), 623 - 631.
89. Gyles, D., Diniz Castro, L., Carrera Silva Jr., J., & Ribeiro-Costa, R. (2017). A review of the designs and prominent biomedical advances of natural and synthetic hydrogel formulations. *European Polymer Journal*, 88, 373 - 392.
90. Hägerström, H. (2003). *Polymer gels as pharmaceutical dosage forms: rheological performance and physicochemical interactions at the gel-mucus interface for formulations intended for mucosal drug delivery. Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in Pharmaceutics*. Uppsala: Uppsala University.
91. Hägerström, H., & Edsman, K. (2011). Interpretation of mucoadhesive properties of polymer gel preparations using a tensile strength method. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 53, 1589 - 1599.
92. Haitinoh, J., & Ho, E. (1980). The concentration of proteins in human gingival crevicular fluid. *Journal of Periodontal Research*, 15(1), 90-95.
93. Hans, M., & Lowman, A. (2006). Nanoparticles for Drug Delivery. En Y. Gogotsi, *Nanomaterials Handbook. Advanced Materials and Technologies* (Ilustrada ed., págs. 638 - 658). New York, USA: CRC Press and Taylor & Francis Group.
94. Hart, T., Hart, P., & Michalec, M. (2000). Localization of a gene for prepuberal periodontitis to chromosome 11q14 and identification of a cathepsin C mutation. *Journal of Medical Genetics*, 37(2), 95 - 101.
95. Hau, H., Rohanzadeh, R., Ghadiri, M., & Chrzanowski, W. (2014). A mini-review on novel intraperiodontal pocket drug delivery materials for the treatment of periodontal diseases. *Drug Delivery and Translational Research*, 4, 295 - 301.
96. Haytac, M., Ozcelik, O., & Mariotti, A. (2013). Periodontal Disease in Men. *PERIODONTOLOGY 2000*, 61, 252 - 265.
97. Hearnden, V., Sankar, V., Hull, K., Vidović Juras, D., Greenberg, M., Kerr, A., . . . Thornhill, M. (2012). New developments and opportunities in oral mucosal drug delivery for local and systemic disease. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 16 - .
98. Higuchi, T. (1963). Mechanism of sustained-action medication. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 52(12), 1145-1149.
99. Hiremath, S. (2011). *Textbook of Preventive and Community Dentistry* (Segunda ed.). New Delhi, India: Elsevier.
100. Hixson, A., & Crowell, J. (1931). Dependence of reaction velocity upon surface and agitation: I-Theoretical consideration. *Industrial and Engineering Chemistry*, 23, 923 - 931.
101. Hodges, K. (1998). *Concepts in Nonsurgical Periodontal Therapy*. New York: Cengage Learning.
102. Hujuel, P., White, B., García, R., & Listgarten, M. (2001). The dentogingival epithelial surface area revisited. *Journal of Periodontal Research*, 36, 48 - 55.
103. Jakubovics, N., & Palmer Jr., R. (2013). *Oral Microbial Ecology: Current Research and New Perspectives*. Norfolk, U.K.: Caister Academic Press.
104. Jin, L., Armitage, G., Klinge, B., Lang, N., Tonetti, M., & Williams, R. (2011). Global oral health inequalities: Task group-periodontal disease. *Advances in Dental Research*, 221 - 226.

105. Johnston, T. (2015). Anatomy and Physiology of the Oral Mucosa. En M. Rathbone, S. Senel , & I. Pather, *Oral Mucosal Drug Delivery and Therapy. Advances in Delivery Science and Technology* (Ilustrada ed., pág. 279). Springer.
106. Jones, D. (2002). *Pharmaceutical Statistics* (Ilustrada ed.). Belfast, United Kingdom: Pharmaceutical Press.
107. Jones, D., Woolfson, D., & Brown, A. (1997). Textural analysis and flow rheometry of novel, bioadhesive antimicrobial oral gels. *Pharmaceutical Research*, 14(4), 450 - 457.
108. Jones, D., Woolfson, D., & Djokic, J. (1996). Texture profile analysis of bioadhesive polymeric semisolids: Mechanical characterization and investigation of interactions between formulation components. *Journal of Applied Polymer Science*, 2229 - 2234.
109. Jones, D., Woolfson, D., Brown , A., & O'Neill, M. (1997). Mucoadhesive, syringeable drug delivery systems for controlled application of metronidazole to the periodontal pocket: In vitro release kinetics, syringeability, mechanical and mucoadhesive properties. *Journal of Controlled Release*, 49, 71 - 79.
110. Juhasz, J., Lenaerts, V., Raymond, P., & Ong, H. (1989). Diffusion of rat atrial natriuretic factor in thermoreversible poloxamer gels. *Biomaterials*, 10(4), 265 - 268.
111. Junginger, H., Thanou, M., & Verhoef, J. (2002). Mucoadhesive Hydrogels in Drug Delivery. En J. Swarbrick, & J. Boylan, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Volume 2* (Segunda ed., págs. 1848 -1860). New York: Marcel-Dekker.
112. Kabanov, A., Batrakova, E., & Alakhov, V. (2002). Pluronic block copolymers as novel polymer therapeutics for drug and gene delivery. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 82(2-3), 189 - 212.
113. Kano, H., Kurogi, T., Shimizu, T., Nishimura, M., & Murata, H. (2012). Viscosity and adhesion strength of cream-type denture adhesives and mouth moisturizers. *Dental Materials Journal*, 31(6), 960 - 968.
114. Kigure, T., Sato, A., Seida, K., Yamada, S., Ishihara, T., & Okuda , K. (1995). Distribution of Porphyromonas gingivalis and Treponema denticola in human gingival plaque at different periodontal pocket depths examined by immunohistochemical methods. *Journal of Periodontal Research*, 30, 332 - 341.
115. Korsmeyer, R., Doelker , E., Gurny , R., Buri, P., & Peppas , N. (1983). Mechanism of solute release from porous hydrophilic polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, 15, 25 - 35.
116. Koshy, O., Subramanian, L., & Thomas, S. (2017). Differential Scanning Calorimetry in Nanoscience and Nanotechnology. En S. Thomas , R. Thomas, A. Zachariah, & R. Kumar Mishra, *Thermal and Reological Measurement Techniques for Nanomaterials Characterization. Micro and Nano Technologies Series* (Vol. Tercero, págs. 109 -121). Amsterdam, Holanda: Elsevier.
117. Kowolik, M., & Nisbet, T. (1983). Smoking and acute ulcerative gingivitis. *British Dental Journal*, 154, 241 - 242.
118. Kryscio, D., Sathe, P., Lionberger, R., Yu, L., Bell, M., Jay, M., & Hilt, J. (2017). Spreadability Measurements to Assess Structural Equivalence (Q3) of Topical Formulations—A Technical Note. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 9(1), 84 - 86.
119. Laine, M., Crielaard, W., & Loss, B. (2012). Genetic Susceptibility to Periodontitis. *PERIODONTOLOGY 2000*, 58, 37 - 68.
120. Langenbucher, F. (1972). Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 24, 979 - 981.
121. Langer, R., & Peppas, N. (1981). Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems. *Biomaterials*, 4, 201 - 214.
122. Lazzari, S., Moscatelli, D., Codari, F., Salmona , M., Morbidelli, M., & Diomedè, L. (2012). Colloidal stability of polymeric nanoparticles in biological fluids. *Journal of Nanoparticle Research*, 14(6), 920-930.
123. Lee, J., Park, J., & Robinson, J. (2000). Bioadhesive-based dosage forms: the next generation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 89(7), 850 - 866.
124. Lehr, C. (2000). Lectin-mediated drug delivery: the second generation of bioadhesives. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 65(1-2), 19 - 29.
125. Leroux , J., Alléman , E., Doelker, E., & Gurny , R. (1995). New approach for the preparation of nanoparticles by an emulsification-diffusion method. *European Journal Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 14, 14 - 18.
126. Levy, C., Roujeinikova, A., Sedelnikova, S., Baker, P., Stuitje, A., Slabas, A., Rafferty, J. (1999). Molecular basis of triclosan activity. *Nature*, 398, 383 - 384.
127. Lim , S., Vos, T., Flaxman, A., Danaei, G., Shibuya, K., & Adair-Rohani, H. (2012). A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factor and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* , 380(9859), 2224 - 2260.
128. Lindhe, J., & Bjorn, A. (1967). Influence of hormonal contraceptives on the gingiva of women. *Journal of Periodontal Research*, 2, 1 - 6.
129. Lindhe, J., Karring, T., & Lang, N. (2005). *Periodontología Clínica e Implantología Odontológica* (Cuarta ed.). Gotemburgo, Suecia: Médica Panamericana.
130. Listgarten, M. (1970). Changing concepts about the dentogingival junction. *Journal of the Canadian Dental Association*, 36(2), 70-75.
131. Listgarten, M. (s.f. de s.f. de 2017). *University of Pittsburgh*. Recuperado el 30 de Octubre de 2015, de University of Pittsburgh: School of Dental Medicine: <http://dental.pitt.edu/periodontal-ligament-functions>.
132. Liu, T., & Chu, B. (2000). Formation of homogeneous gel-like phases by mixed triblock copolymer micelles in aqueous solution: FCC to BCC phase transition. *Journal of Applied Crystallography*, 33(3-1), 727 - 730.
133. Lonchhead, R. (2017). The Use of Polymers in Cosmetic Products. En K. Sakamoto, R. Lonchhead , H. Maibach, & Y. Yamashita, *Cosmetic Science and Technology: Theoretical Principles and Applications* (págs. 171 - 223). Amsterdam, The Netherlands: Elsevier.
134. Mackay, R. (1987). Solubilization. En M. J. Schick, *Nonionic Surfactants: Physical Chemistry. Surfactant Science Series* (Vol. 23, págs. 297 - 363). New York, United States: Marcel Dekker.
135. Mäder, K., Lehner, E., Liebau, A., & Plontke, S. (2018). Controlled drug release to the inner ear: Concepts, materials, mechanisms, and performance. *Hearing Research*, 1-18.
136. Makadia, H., & Siegel, S. (2011). Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier : Review. *Polymers*, 3, 1377 - 1397.
137. Makarovsky, I., Boguslavsky, Y., Alesker, M., Lellouche, J., Banin, E., & Lellouche, J.-P. (2011). Novel Triclosan-Bound Hybrid-Silica Nanoparticles and their Enhanced Antimicrobial Properties. *Advanced Functionals Materials*, 21, 4295 - 4304.

138. Malvern Panalytical. (2017). *Ten ways to control rheology by changing particle properties (size, zeta potential and shape)*. Worcestershire, UK.: Malvern Instruments Limited. Obtenido de <https://www.malvernpanalytical.com/en/learn/knowledge-center/Whitepapers/WP140820-Control-Rheology-by-Changing-Particle-Properties.html>
139. Malvern Panalytical. (13 de Enero de 2018). *Materials Talks*. Obtenido de <http://www.materials-talks.com/blog/2014/10/23/polydispersity-what-does-it-mean-for-dls-and-chromatography/>
140. Mariotti, A. (1999). Dental plaque-induced gingival diseases. *Annals of Periodontology*, 4, 7 - 19.
141. Marques, A., Rocha, A., Leal, P., Estanqueiro, M., & Sousa Lobo, J. (2017). Development and characterization of mucoadhesive buccal gels containing lipid nanoparticles of ibuprofen. *International Journal of Pharmaceutics*, 533, 455 - 462.
142. Martin, L. P., & Noble, W. H. (1974). Gingival Fluid in Relation to Tooth Mobility and Occlusal Interferences. *Journal of Periodontology*, 45(6), 444-451.
143. Martínez Pérez, B., Quintanar Guerrero, D., Tapia Tapia, M., Cisneros Tamayo, R., Zambrano Zaragoza, M., Alcalá Alcalá, S., . . . Piñón Segundo, E. (2018). Controlled-release biodegradable nanoparticles: From preparation to vaginal applications. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 115, 185 - 195.
144. Mathiowitz, E., & Chickering III, D. (1999). Definitions, Mechanisms, and Theories of Bioadhesion. En E. Mathiowitz, D. Chickering III, & C.-M. Lehr, *Bioadhesive Drug Delivery Systems: Fundamentals, Novel Approaches, and Development. Drugs and the Pharmaceutical Sciences* (Vol. 98, págs. 1 - 10). New York, United States: Marcel Dekker.
145. McLaughlin, W. S., Lovat, F. M., Macgregor, I., & Kelly, P. (1993). The immediate effects of smoking on gingival fluid flow. *Journal of Clinical Periodontology*, 20(6), 448-451.
146. McMurry, L., Oethinger, M., & Levy, S. (1998). Triclosan targets lipid synthesis. *Nature*, 398, 531 - 532.
147. Mei, L., Huang, X., Xie, Y., Chen, J., Wang, B., Wang, H., . . . Wu, C. (2017). An injectable in situ gel with cubic and hexagonal nanostructures for local treatment of chronic periodontitis. *Drug Delivery*, 24(1), 1148 - 1158.
148. Meurman, J., Sanz, M., & Janket, S. (2004). Oral health, atherosclerosis, and cardiovascular disease. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine: An Official Publication of the American Association of Oral Biologists*, 15(6), 403 - 413.
149. Miller, S., & Donavan, M. (1982). Effect of poloxamer 407 gels on the mitotic activity of pilocarpine nitrate in rabbits. *International Journal of Pharmaceutics*, 12(1-2), 147 - 152.
150. Miller, S., & Drabik, B. (1984). Rheological properties of poloxamer vehicles. *International Journal of Pharmaceutics*, 18,269-276.
151. Modeer, T., Bengtsson, A., & Rolla, F. (1996). Triclosan reduces prostaglandin biosynthesis in human gingival fibroblasts challenged with interleukin-1 in vitro. *Journal of Clinical Periodontology*, 23, 927 - 933.
152. Monsarrat, P., Blaizot, A., Kémoun, P., Ravaud, P., Nabet, C., & Sixou, M. (2016). Clinical research activity in periodontal medicine: A systemic mapping of trial registers. *Journal of Clinical Periodontology*, 43(5), 390 - 400.
153. Monsul, V. B., Tao, X., Jefcoat, S., & Vasilov, A. (2013). Triclosan Blocks Mmp 13 Expression in Hormone-Stimulated Osteoblasts. *JOURNAL OF PERIODONTOLOGY*, 1683 - 1689.
154. Mora-Huertas, C., Fessi, H., & Eliassari, A. (2010). Polymer-based nanocapsules for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 385, 113 - 142.
155. Morsi, N., Ghorab, D., Refai, H., & Teba, H. (2016). Ketorolac tromethamine loaded nanodispersion incorporated into thermosensitive in situ gel for prolonged ocular delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 506 (1-2), 57 - 67.
156. Nagamoto, K., Komaki, M., Sekiya, I., Sakaguchi, Y., Noguchi, K., Oda, S., Ishikawa, I. (2006). Stem cell properties of human periodontal ligament cells. *Journal of Periodontal Research*, 41, 303 - 310.
157. Nakamura, F., Ohta, R., Machida, Y., & Nagai, T. (1996). In vitro and in vivo nasal mucoadhesion of some water-soluble polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, 134, 173 - 181.
158. Nanci, A., & Bosshardt, D. (2006). Structure of Periodontal Tissues in Health and Disease. *PERIODONTOLOGY 2000*, 40, 11 - 28.
159. Narayanaswamy, K. (2007). *Review of Clinical Periodontology*. Nueva Delhi, India: Jaypee Brothers.
160. Needleman, I., & Smales, F. (1995). In vitro assessment of bioadhesion for periodontal and buccal drug delivery. *Biomaterials*, 16(8), 617 - 624.
161. Needleman, I., Martin, G., & Smales, F. (1998). Characterisation of bioadhesives for periodontal and oral mucosal drug delivery. *Journal of Clinical Periodontology*, 25, 74 - 82.
162. Newman, M. (2010). *Carranza periodontología clínica* (Décima ed.). (M. Newman, H. Takei, P. Klokkevold, Edits., D. G. Pineda Sánchez, & J. A. Pineda Sánchez, Trans.) México, México: Mc Graw Hill Educación.
163. Newman, M. G., Takei, H. H., Carranza, F. A., & Klokkevold, P. R. (2010). *Periodontología Clínica* (Décima ed.). Buenos Aires, Argentina: McGraw-Hill.
164. Nishinari, K. (2009). Some Thoughts on the Definition of a Gel. En M. Tokita, & K. Nishinari, *Progress in Colloid and Polymer Science. Gels: Structures, Properties, and Functions: Fundamentals and Applications*. (Ilustrada ed., Vol. 136, págs. 87 - 93). Berlin: Springer Science & Business Media.
165. Ofner III, C., & Klech-Gelotte, C. (2002). GELS AND JELLIES. En J. Swarbrick, & J. Boylan, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* (Segunda ed., Vol. Segundo, págs. 1327 - 1343). New York, United States: Marcel Dekker.
166. Okuda, K., Kato, T., & Ishihara, K. (2004). Involvement of periodontopathic biofilm in vascular diseases. *Oral Diseases*, 10,5-12.
167. OMS, O. M. (2015). *Bulletin of the World Health Organization "Prevention is better than treatment"* (Vol. 93). Geneva, Switzerland: World Health Organ.
168. Oz, H., & Puleo, D. (2011). Animal Models for Periodontal Disease. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 8 pages.
169. Paderni, C., Compilato, D., & Giannola, L. (2012). Oral local drug delivery and new perspectives in oral drug formulation. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 114(3), e25 - e34.
170. Page, R., & Schroeder, H. (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Laboratory Investigation; A Journal of Technical Methods and Pathology*, 235 - 249.
171. Palmer, R. (1988). Tobacco and smoking and oral health. *British Dental Journal*, 164(8), 258 - 260.
172. Palmer, R., Kazmerzak, K., Hansen, M., & Kolendrandar, P. (2001). Maturism versus independence: strategies of mixed-species oral biofilms in vitro using saliva as the sole nutrient source. *Infection and Immunity*, 69(9), 5794 - 5804.
173. Panagakos, F., & Kumar, E. (2003). Triclosan inhibition of cytokine-stimulated MMP production by osteoblast-like cells. *Journal of Dental Research*, 23, 2248.

174. Papapanou, P., & Sanz, M. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(Suppl 20), S162 - S170.
175. Patel, A., & Patel, J. (2012). Mucoadhesive Microemulsion Based Prolonged Release Vaginal Gel for Anti-Fungal Drug. *American Journal of Pharmtech Research*, 2(4), 549 - 661.
176. Patel, V. F., Liu, F., & Brown, M. B. (2011). Advances in oral transmucosal drug delivery. Review. *Journal of Controlled Release*, 153, 106-116.
177. Peppas Brannon, L. (1995). Recent advances on the use of biodegradable microparticles and nanoparticles in controlled drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 116, 1 - 9.
178. Peppas, N., & Buri, P. (1985). Surface, interfacial and molecular aspects of polymer bioadhesion on soft tissues. *Journal of Controlled Release*, 2, 257 - 275.
179. Petersen, P., & Ogawa, H. (2012). The Global Burden of Periodontal Disease: Towards Integration with Chronic Disease Prevention and Control. *PERIODONTOLOGY 2000*, 60, 15 - 39.
180. Philstroom, B., Michalowicz, B., & Newell, W. (2005). Periodontal diseases. *The Lancet*, 366(9499), 1809 - 1820.
181. Pindborg, J. (1949). Tobacco and gingivitis II. Correlation between consumption of tobacco, ulceromembranous gingivitis and calculus. *Journal of Dental Research*, 28, 460 - 463.
182. Piñón, E. S. (2000). *Diseño de un sistema terapeutico nanoparticulado destinado al tratamiento de la gingivitis y la periodontitis. Tesis de Licenciatura*. Estado de México, México: Universidad Nacional Autónoma de México. Obtenido de Disponible en la base de datos: TESIUNAM Búsqueda de texto completo
183. Piñón, E. S. (2000). *Diseño de un sistema terapeutico nanoparticulado destinado al tratamiento de la gingivitis y la periodontitis. Tesis de Licenciatura*. Estado de México, México: Universidad Nacional Autónoma de México. Obtenido de <http://132.248.9.195/pd2000/287235/Index.html>
184. Piñón Segundo, E. (2008). *Diseño, elaboración y caracterización de vectores farmacéuticos a partir de nanopartículas poliméricas y sonogeles de SiO2. Tesis de posgrado (Doctor en Ciencias)*. Estado de México, México: Universidad Nacional Autónoma de México. Obtenido de <http://132.248.9.195/pd2008/0627943/Index.html>
185. Piñón Segundo, E. (2003). *Desarrollo tecnológico y caracterización de partículas submicrónicas poliméricas como vectores terapéuticos en el tratamiento de enfermedades periodontales. Tesis de posgrado (Maestría en Ciencias)*. Estado de México, México: Universidad Nacional Autónoma de México. Obtenido de <http://132.248.9.195/ppt2002/0318650/Index.html>
186. Pitiphat, W., Merchant, A., Rimm, E., & Josphipura, K. (2003). Alcohol consumption increases periodontal risk. *Journal of Dental Research*, 82, 509 - 513.
187. Pradines, B., Djabourov, M., Vauthier, C., Loiseau, P., Ponchel, G., & Bouchemal, K. (2015). Gelation and micellization behaviours of pluronic F127 hydrogel containing poly (isobutylcyanoacrylate) nanoparticles specifically designed for mucosal application. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 135, 669 - 676.
188. Quintanar Guerrero, D., Allémann, E., Fessi, H., & Doelker, E. (1998). Preparation Techniques and Mechanisms of Formation of Biodegradable Nanoparticles from Preformed Polymers. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 24(12), 1113 - 1128.
189. Quintanar Guerrero, D., Ganem Quintanar, A., Allémann, E., Fessi, H., & Doelker, E. (1998). Influence of the stabilizer coating layer on the purification and freeze-drying of poly(D, L-lactic acid) nanoparticles prepared by an emulsion-diffusion technique. *Journal of Microencapsulation*, 15, 107 - 119.
190. Rathbone, M., Pather, I., & Sevda, S. (2015). Overview of Oral Mucosa Delivery. En M. Rathbone, I. Pather, & S. Sevda, *Oral Mucosal Drug Delivery and Therapy. Advances in Delivery Science and Technology*. (págs. 17 - 31). New York: Springer.
191. Raygoza Trejo, D. (1995). *Estudio de la liberación del clorhidrato de pseudoefedrina en matrices hidrofílicas de P.V.A 522 y su relación con el hinchamiento. Tesis de Licenciatura*. Estado de México, México: Universidad Nacional Autónoma de México. Obtenido de <http://132.248.9.195/pmig2016/0227830/Index.html>
192. Reyes González, O., & Rivera García, M. (2015). *Preparación y caracterización de nanopartículas poliméricas de clotrimazol por el método de desplazamiento del solvente para aplicación vaginal. Tesis de licenciatura*. Estado de México, México: Universidad Nacional Autónoma de México. Obtenido de <http://132.248.9.195/ptd2015/enero/304033355/Index.html>
193. Riess, G. (2003). Micellization of block copolymers. *Progress in Polymer Science*, 28(7), 1107 - 1170.
194. Ritger, P., & Peppas, N. (1987a). A simple equation for description of solute release I. Fickian and non Fickian release from non-swelling devices in the form of spheres, slabs, cylinders or discs. *Journal of Controlled Release*, 5, 23 -36.
195. Ritger, P., & Peppas, N. (1987b). A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swelling devices. *Journal of Controlled Release*, 5, 37 - 42.
196. Romero Viazcán, S.-N. (2013). *"Estudio de la mucoadhesión y tiempo de residencia de geles de acetato italato de celulosa en vagina de cerda"*. *Tesis de Licenciatura*. Estado de México, México: Universidad Nacional Autónoma de México. Obtenido de <http://132.248.9.195/ptd2013/octubre/0704088/Index.html>
197. Rosling, B., Dahlén, G., Volpe, A., Furuichi, Y., Ramberg, P., & Lindhe, J. (1997). Effect of triclosan on the subgingival microbiota of periodontitis-susceptible subjects. *Journal of Clinical Periodontology*, 881 - 887.
198. Rowe, R., Sheskey, P., & Quinn, M. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Sexta ed.). London: Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association.
199. Rüdiger, S., Carlén, A., Meurman, J., Kari, K., & Olsson, J. (2002). Dental biofilms at healthy and inflamed gingival margins. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(6), 524 - 530.
200. Saffarje, J., Lasfargue, J., & Herruau, M. (1997). Alveolar Bone and the Alveolar Process: The Socket that is Never Stable. *PERIODONTOLOGY 2000*, 13, 76 - 90.
201. Salamat-Miller, N., Chittchang, M., & Johnston, T. (2005). The use of mucoadhesive polymers in the buccal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1666 - 1691.
202. Sandri, G., Rossi, S., Ferrari, F., Bonferoni, M., & Caramella, C. (2015). Mucoadhesive Polymers as Enabling Excipients for Oral Mucosal Drug Delivery. En M. Rathbone, S. Senel, & I. Pather, *Oral Mucosal Drug Delivery and Therapy. Advances in Delivery Science and Technology* (Ilustrada ed., págs. 53 - 82). New York: Springer.
203. Scientific Committee on Consumer Safety. (2010). *Opinion on triclosan. Antimicrobial Resistance*. Bruselas: European Commission.

204. Şenyiğit, Z., Karavana, S., İlem-Özdemir, D., Çalışkan, Ç., Waldner, C., Şen, S., . . . Baloğlu, E. (2015). Design and evaluation of an intravesical delivery system for superficial bladder cancer: preparation of gemcitabine HCl-loaded chitosan–thioglycolic acid nanoparticles and comparison of chitosan/poloxamer gels as carriers. *International Journal of Nanomedicine*, 10(1), 6493 - 6507.
205. SEPA, S. E., & SEC, S. (2011). *Patología Periodontal y Cardiovascular. Su interrelación e implicaciones para la salud*. Madrid, España: Medica Panamericana.
206. Sezer, A., Cevher, E., Hatipoğlu, F., Oğurtan, Z., Baş, A., & Akbuğa, J. (2008). Preparation of fucoidan-chitosan hydrogel and its application as burn healing accelerator on rabbits. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 31(12), 2326 - 2633.
207. Shapiro, L., Goldman, H., & Bloom, A. (1979). Sulcular Exudate Flow in Gingival Inflammation. *Journal of Periodontology*, 50(6), 301-304.
208. Shi, Y., & Chiu Li, L. (2013). Zeta Potential. En J. Swarbrick, *Encyclopedia of Pharmaceutical Science and Technology* (Cuarta ed., Vol. Sexto, págs. 4183 - 4196). New York: Marcel Dekker Inc.
209. Siepman, J., & Peppas, N. (2012). Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 163- 174.
210. Siepman, J., & Peppas, N. (2011). Higuchi equation: Derivation, applications, use and misuse. *International Journal of Pharmaceutics*, 418, 6 - 12.
211. Sijun, L., & Lin, L. (2015). Molecular interactions between PEO–PPO–PEO and PPO–PEO–PPO triblock copolymers in aqueous solution. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 484, 485 - 497.
212. Silva, A., Amaral, M., González-Mira, E., Santos, D., & Ferreira, D. (2012). Solid lipid nanoparticles (SLN)-based hydrogels as potential carriers for oral transmucosal delivery of Risperidone: Preparation and characterization studies. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 93, 241 - 248.
213. Singla, A., Chawla, M., & Singh, A. (2000). Potential Applications of Carbomer in Oral Mucoadhesive Controlled Drug Delivery System: A Review. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 26(9), 913 -924.
214. Smart, J. (2005). The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Advanced Drug Delivery Review*, 57(11), 1556 - 1568.
215. Socransky, S., & Haffajee, A. (2002). Dental Biofilms: difficult therapeutic targets. *PERIODONTOLOGY 2000*, 28, 12 - 55.
216. Stolnik, S., Garnett, M., Davies, M., Illum, L., Boust, M., Vert, M., & Davis, S. (1995). The colloidal properties of surfactant-free biodegradable nanospheres from poly(b-malic acid-co-benzyl malate) and poly(lactic acid co-glycolide). *Colloids and Surfaces*, 97, 235 - 245.
217. Struillou, X., Boutigny, H., Soueidan, A., & Layrolle, P. (2010). Experimental Animal Models in Periodontology: A Review. *Open Dentistry Journal*, 3, 37 - 47.
218. Sudhakar, Y., Kuotsu, K., & Bandyopadhyay, A. (2006). Buccal bioadhesive drug delivery - A promising option for orally less efficient drugs. *Journal of Controlled Release*, 114, 15 - 40.
219. Tamburic, S., & Duncan, Q. (2015). An investigation into the rheological, dielectric and mucoadhesive properties of poly (acrylic acid) gel systems. *Journal of Controlled Release*, 37, 59 - 68.
220. Tan, Y., Peh, K., & Al-Hanbali, O. (2016). Effect of carbopol and polyvinylpyrrolidone on the mechanical, rheological, and release properties of bioadhesive polyethylene glycol gels. *An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, 1(3), 69 - 78.
221. Tanaka, F. (2006). THEORY OF MOLECULAR ASSOCIATION AND THERMOREVERSIBLE GELATION. En R. Weiss, & P. Terech, *MOLECULAR GELS. Materials with Self-Assembled Fibrillar Networks* (págs. 18 - 74). Dordrecht, The Netherlands: Springer.
222. Täuber, A., & Müller-Goymann, C. (2015). In vitro permeation and penetration of ciclopirox olamine from poloxamer 407-based formulations- comparison of isolated human stratum corneum, bovine hoof plates and keratin films. *International Journal of Pharmaceutics*, 489, 73 - 82.
223. Ten Cate, A. (1997). The development of the periodontium-a largely ectomesenchymally derived unit. *Periodontology 2000*, 13, 9-19.
224. Tezal, M., Grossi, S., Ho, A., & Genco, R. (2001). The effect of alcohol consumption on periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 72, 183 - 189.
225. Thomson, W., Sheiham, A., & Spencer, A. (2012). Sociobehavioral aspects of periodontal disease. *PERIODONTOLOGY 2000*, 60, 54 - 63.
226. Tirnaksiz, F., & Robinson, J. (2014). Rheological, mucoadhesive and release properties of Pluronic F-127 gel and Pluronic F-127/plycarbophil mixed gel systems. *Die Pharmazie*, 60(7), 518 - 523.
227. Tripathi, K. D. (2008). *Farmacología en Odontología. Fundamentos*. Nueva Dehli, India: Medica Panamericana.
228. Tu, J., Shen, Y., Mahalingam, R., Jasti, B., & Li, X. (2010). Polymers in Oral Modified Releases Systems. En H. Wen, & K. Park, *Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice* (págs. 71 - 89). New Jersey: John Wiley & Sons.
229. United States Environmental Protection Agency, U. E. (2008). *Reregistration Eligibility Decision for Triclosan*. United States: United States Environmental Protection Agency.
230. Vargas Casillas, A. P., Yáñez Ocampo, B. R., & Monteagudo Arrieta, C. A. (2016). *Periodontología en Implantología*. Distrito Federal, México: Médica Panamericana.
231. Varshosaz, J., Tavakoli, N., & Saidian, S. (2012). Development and physical characterization of a periodontal bioadhesive gel of metronidazole. *Drug Delivery*, 9(2), 127 - 133.
232. Vitorino, C., Alves, L., Antunes, F., Sousa, J., & Pais, A. (2013). Design of a dual nanostructured lipid carrier formulation based on physicochemical, rheological, and mechanical properties. *Journal of Nanoparticle Research*, 15, 1 - 14.
233. Wang, D., Duan, K., & Weng, J. (2015). Antibiotic release from implant surfaces using immobilized PLGA nanospheres. *4th. International Conference and Exhibition on Materials Science & Engineering*. 4, pág. 63. Orlando: Journal of Material Sciences & Engineering.
234. Wang, S., Liu, Y., Fang, D., & Shi, S. (2007). The miniature pig: a useful large animal model for dental and orofacial research. *Oral diseases*, 13(6), 530 - 537.
235. Watt, R., & Petersen, P. (2012). Periodontal health through public health-the case for oral health promotion. *PERIODONTOLOGY 2000*, 60, 147 - 155.

236. Weibull, W. (1951). A statistical distribution function of wide applicability. *Journal of Applied Mechanics*, 18, 293 - 297.
237. WHO, W. (2009). *WHO guidelines on hand hygiene in health care*. Génova: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.
238. Yang, Y.-T., Chia, H.-H., & Chung, T.-S. (2000). Effect of preparation temperature on the characteristics and release profiles of PLGA microspheres containing protein fabricated by double-emulsion solvent extraction/evaporation method. *Journal of Controlled Release*, 69, 81 - 96.
239. Zaman, M., Martin, G., & Rees, G. (2010). Bioadhesion and retention of no-aqueous delivery systems in a dental hard tissue model. *Journal of Dentistry*, 38(1), 757 -764.

## ANEXOS

## ANEXO 1. Sistema analítico para la cuantificación de triclosán.

1.1. Validación de la curva de calibración para triclosán en una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 con Brij<sup>®</sup>58 al 1.0% [p/v].

## 1.1.1. Selectividad.

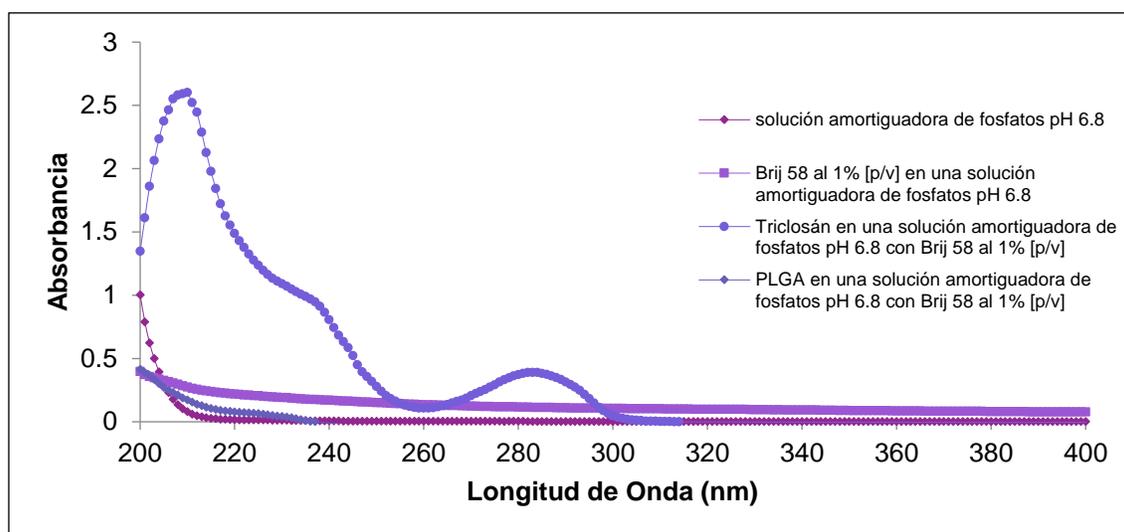


Gráfico 30. Comparación de los espectros de absorción de triclosán en una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 con Brij<sup>®</sup> al 1% [p/v], Brij<sup>®</sup> 58 al 1% [p/v] en una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8, solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 y PLGA en una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 con Brij<sup>®</sup> 58 al 1% [p/v].

## 1.1.2. Linealidad.

Tabla 35. Curva de calibración del triclosán en una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 con Brij<sup>®</sup> al 1% [p/v].

Sistema	Concentración [mcg/mL]	Absorbancia	Abs/Conc.	Promedio	Desviación estándar	Coefficiente de Variación [%]
1	8.1	0.137	0.0169	0.0166	0.0003	1.8734
	8.1	0.134	0.0165			
	8.1	0.132	0.0163			
2	16.2	0.270	0.0167	0.0166	0.0001	0.4287
	16.2	0.268	0.0165			
	16.2	0.270	0.0167			
3	32.4	0.540	0.0167	0.0167	0.0000	0.1068
	32.4	0.541	0.0167			
	32.4	0.541	0.0167			
4	48.6	0.815	0.0168	0.0168	0.0001	0.4292
	48.6	0.818	0.0168			
	48.6	0.822	0.0169			
5	64.8	1.087	0.0168	0.0168	0.0001	0.3999
	64.8	1.088	0.0168			
	64.8	1.095	0.0169			
6	81	1.354	0.0167	0.0168	0.0000	0.2368
	81	1.360	0.0168			
	81	1.359	0.0168			

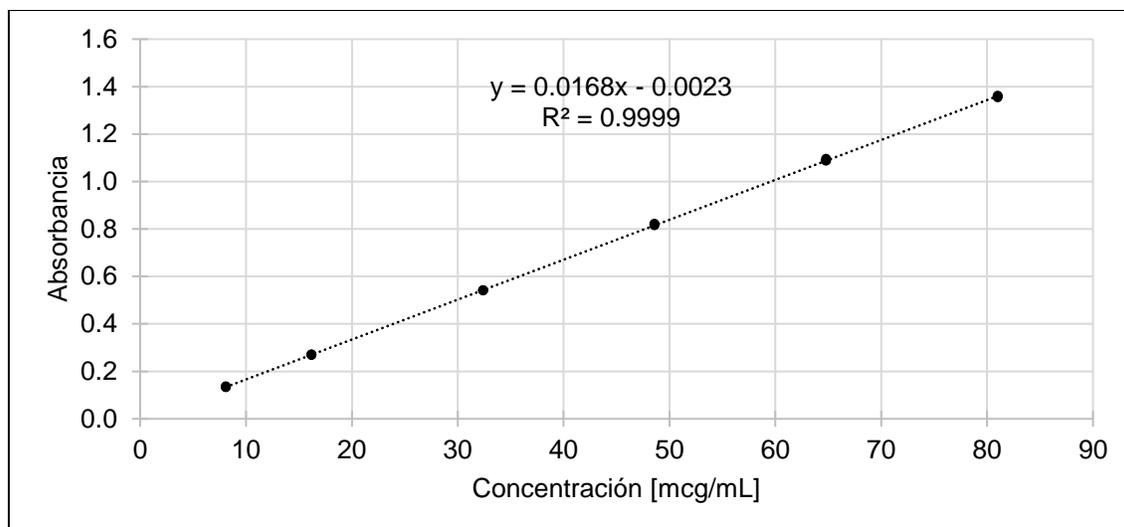


Gráfico 31. Curva de Calibración de triclosán en una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 con Brij® al 1% [p/v].

1.1.2.1. Regresión lineal aplicable a la curva de calibración de triclosán en una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 con Brij® al 1% [p/v].

Tabla 36. Parámetros de regresión para la curva de calibración de triclosán en una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 con Brij®58 al 1.0% [p/v].

Parámetro	Valor
Coefficiente de correlación múltiple (r)	0.99997
Coefficiente de determinación R <sup>2</sup>	0.99995
R <sup>2</sup> ajustado	0.99994
Error típico	0.00334
Observaciones	18
Pendiente (b <sub>1</sub> )	0.01682
Ordenada al origen (b <sub>0</sub> )	-0.00227
Intervalo de confianza para la pendiente (β <sub>1</sub> )	0.01689
	0.01676

1.1.2.2. Análisis de varianza para evaluar la linealidad de la curva de calibración de triclosán en una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 con Brij® al 1% [p/v].

Tabla 37. Análisis de varianza simple para evaluar la linealidad de la curva de calibración de triclosán en una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 con Brij® al 1% [p/v].

	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F	Valor crítico de F
Regresión	1	3.388270685	3.388270685	302987.3951	1.1871E-35
Residuos	16	0.000178926	1.11829E-05		
Total	17	3.388449611			
<b>Planteamiento de hipótesis</b> H <sub>0</sub> : No existe una relación lineal entre la concentración del triclosán y su respectiva absorbancia. H <sub>a</sub> : Existe una relación lineal entre la concentración del triclosán y su respectiva absorbancia.			<b>Criterio de aceptación:</b> Si F > F <sub>c</sub> se rechaza la H <sub>0</sub> , por lo tanto, existe una relación lineal entre la concentración del triclosán y su absorbancia. Si F < F <sub>c</sub> se acepta la H <sub>0</sub> , por lo tanto, no existe una relación lineal entre la concentración del triclosán y su absorbancia.		
F = 302987.3951 > F <sub>c</sub> = 1.1871E - 35; Como F calculada es mayor que F crítica no se rechaza la H <sub>0</sub> y se acepta que existe una relación lineal entre la concentración del triclosán y su absorbancia.					

### 1.1.2.3. Prueba del intercepto para la curva de calibración de triclosán en una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 con Brij® al 1% [p/v].

Tabla 38. Prueba del intercepto para la curva de calibración de triclosán en una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 con Brij® al 1% [p/v].

	Coefficientes	Error típico	Estadístico t	Probabilidad
<b>Intercepción (b)</b>	-0.0023	0.001502332	-1.51119727	0.150235604
<b>Pendiente</b>	0.01682	3.05605E-05	550.4429081	1.1871E-35
<b>Planteamiento de hipótesis</b>			<b>Criterio de aceptación:</b>	
H <sub>0</sub> : El intercepto en la relación lineal entre la concentración del triclosán y su respectiva absorbancia es igual a cero.			Sí P > 0.05 se acepta la H <sub>0</sub> , por lo tanto, el intercepto es igual a cero.	
H <sub>a</sub> : El intercepto en la relación lineal entre la concentración del triclosán y su respectiva absorbancia no es igual a cero.			Sí P < 0.05 se rechaza la H <sub>0</sub> y se acepta la H <sub>a</sub> , por lo tanto, el intercepto no es igual a cero.	
P = 0.150235604 > 0.05; Como el valor de P es mayor de 0.05 se rechaza la H <sub>0</sub> , por lo que el intercepto es igual a cero.				

### 1.1.3. Precisión.

Tabla 39. Precisión del sistema para triclosán en una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 con Brij® al 1% [p/v].

Sistema	Concentración [mcg/mL]	Absorbancia	Abs/Conc.	Promedio	Desviación estándar	Coefficiente de Variación [%]
4	48.6	0.854	0.017681	0.0178	0.0001	0.6885
		0.863	0.017867			
		0.869	0.017992			
		0.856	0.017723			
		0.856	0.017723			
		0.855	0.017702			
<i>Coefficiente de variación = 0.6885% &lt; 1.5% para métodos físicoquímicos</i>						

### 1.1.4. Exactitud.

Tabla 40. Exactitud del sistema para triclosán en una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 con Brij® al 1% [p/v].

Sistema	Concentración sistema [mcg/mL]	Concentración real [mcg/mL]	Recobro [%]	Promedio	Desviación estándar	Coefficiente de Variación [%]
2	16.1	16.506	102.52	101.22	0.382	0.375
		16.387	101.78			
		16.446	102.15			
		16.387	101.78			
		16.327	101.41			
		16.387	101.78			
4	48.3	49.780	103.06	103.18	0.256	0.248
		49.720	102.94			
		50.077	103.68			
		49.899	103.31			
		49.899	103.31			
		49.839	103.19			
6	80.5	83.173	103.32	103.40	0.098	0.095
		83.292	103.47			
		83.351	103.54			
		83.292	103.47			
		83.173	103.32			
		83.173	103.32			
<i>CV del porcentaje de recobro = 0.239% &lt; 3% para métodos químicos o espectrofotométricos</i>						
<i>% de recobro 101.22, 103.18 y 103.40</i>						
<i>= % de recobro 97 - 103 para métodos químicos o espectrofotométricos</i>						

## 1.1.5. Límites de cuantificación y detección.

Tabla 41. Límites de cuantificación y detección para triclosán en una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 con Brij® al 1% [p/v].

Sistema	Concentración [mcg/mL]	Absorbancia	Abs / Conc.
2	16.1	0.275	0.017
		0.273	0.017
		0.274	0.017
		0.273	0.017
		0.272	0.017
		0.273	0.017
4	48.3	0.834	0.017
		0.833	0.017
		0.839	0.017
		0.836	0.017
		0.836	0.017
		0.835	0.017
6	80.5	1.395	0.017
		1.397	0.017
		1.398	0.017
		1.397	0.017
		1.395	0.017
		1.395	0.017
		<b>Promedio</b>	0.0172
		<b>Desviación estándar</b>	0.00017
		<b>Coefficiente de Variación [%]</b>	<b>1.0065</b>

Tabla 42. Parámetros de regresión y límites de cuantificación y detección para la curva de calibración de triclosán en una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 con Brij® al 1% [p/v].

Parámetro	Valor	Límites [mcg/mL]	
		Detección	Cuantificación
Coefficiente de correlación múltiple (r)	0.999995	$L. D = \frac{(3.3) (S_{y/x})}{b_1}$	$L. C = \frac{(10) (S_{y/x})}{b_1}$
Coefficiente de determinación R <sup>2</sup>	0.999990		
R <sup>2</sup> ajustado	0.999989		
Pendiente (b <sub>1</sub> )	-0.007125	0.01104	0.03344
Ordenada al origen (b <sub>0</sub> )	0.0174353		
Desviación estándar (S <sub>y/x</sub> )	0.00334		

## 1.1.6. Repetibilidad.

Tabla 43. Repetibilidad para triclosán en una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 con Brij® al 1% [p/v].

Sistema	Concentración sistema [mcg/mL]	Concentración Real [mcg/mL]		% Recobro	
		Día 1	Día 2	Día 1	Día 2
1	8.05	7.696	7.756	95.018	95.752
	8.05	7.655	7.720	94.503	95.312
	8.05	7.667	7.750	94.650	95.679
2	16.1	15.690	15.810	96.855	97.590
	16.1	15.696	15.935	96.892	98.361
	16.1	15.679	16.274	96.781	100.456
3	32.2	31.464	31.940	97.112	98.582
	32.2	32.060	32.238	98.949	99.500
	32.2	31.464	31.583	97.112	97.479
4	48.3	48.911	48.970	100.639	100.762
	48.3	48.929	49.387	100.676	101.619
	48.3	48.946	49.185	100.713	101.203
5	64.4	63.637	64.113	98.205	98.940
	64.4	63.625	64.351	98.187	99.307
	64.4	63.643	64.595	98.214	99.684
6	80.5	80.976	80.494	99.971	99.375
	80.5	80.982	80.417	99.978	99.280
	80.5	80.988	80.673	99.985	99.596
		<b>Promedio</b>		98.0244	98.8043
		<b>Desviación estándar</b>		2.0606	1.8423
		<b>Coefficiente de Variación [%]</b>		2.1021	1.8646
		<b>Coefficiente de determinación (R<sup>2</sup>)</b>		0.996	0.9997
CV del porcentaje de recobro = 2.1021 y 1.8646% < 3% para métodos químicos o espectrofotométricos					
% de recobro 98.0244 y 98.8043 = % de recobro 97 - 103 para métodos químicos o espectrofotométricos					

## ANEXO 2. Sistema analítico para la cuantificación de alcohol polivinílico.

2.1 Evaluación de la linealidad de Curva de calibración del complejo colorido PVAL- $H_3BO_3$ - $I_2$ -KI en agua desionizada para la cuantificación de alcohol polivinílico.

2.1.1. Espectro de absorción del complejo colorido PVAL- $H_3BO_3$ - $I_2$ -KI en agua desionizada para la cuantificación de alcohol polivinílico.

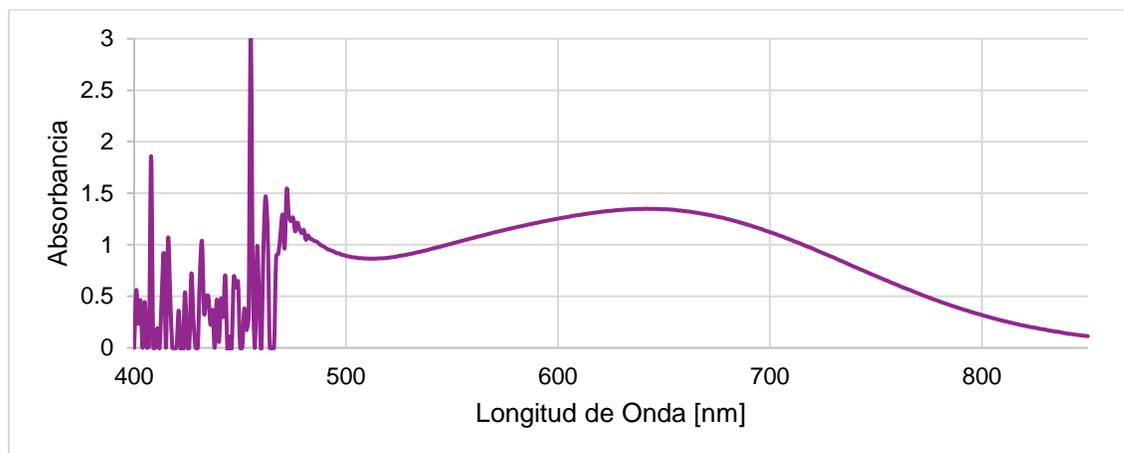
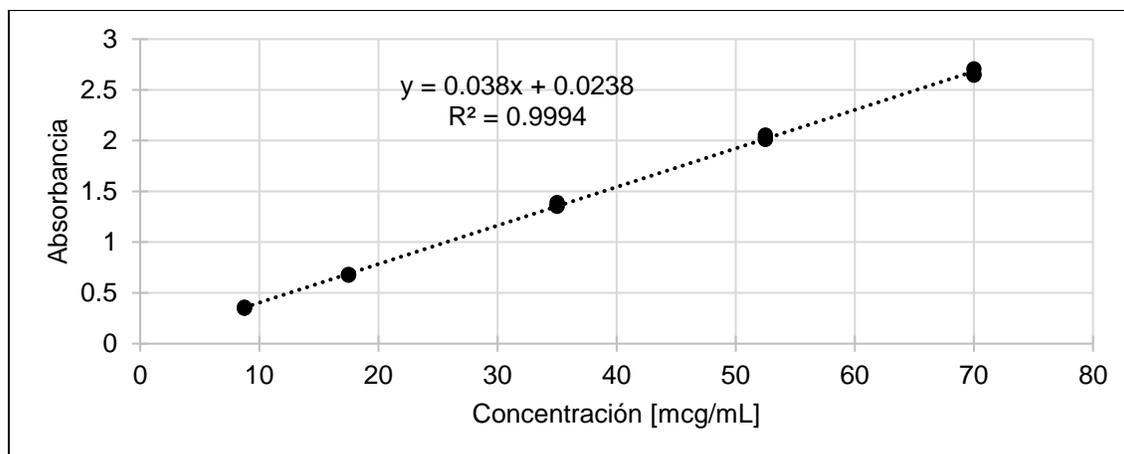


Gráfico 32. Espectro de absorción del complejo colorido PVAL- $H_3BO_3$ - $I_2$ -KI en agua desionizada.

2.1.2. Curva de calibración del complejo colorido PVAL- $H_3BO_3$ - $I_2$ -KI en agua desionizada para la cuantificación de alcohol polivinílico.

Tabla 44. Curva de calibración del complejo colorido PVAL- $H_3BO_3$ - $I_2$ -KI en agua desionizada.

Sistema	Concentración [mcg/mL]	Absorbancia	Abs/Conc.	Promedio	Desviación estándar	Coefficiente de Variación [%]
1	8.75	0.358	0.0409	0.0403	0.0005	0.0123
	8.75	0.351	0.0401			
	8.75	0.35	0.0400			
2	17.5	0.681	0.0389	0.0387	0.0002	0.0045
	17.5	0.675	0.0386			
	17.5	0.677	0.0387			
3	35	1.352	0.0386	0.0391	0.0005	0.0140
	35	1.366	0.0390			
	35	1.39	0.0397			
4	52.5	2.026	0.0386	0.0387	0.0004	0.0107
	52.5	2.011	0.0383			
	52.5	2.054	0.0391			
5	70	2.656	0.0379	0.0381	0.0005	0.0122
	70	2.645	0.0378			
	70	2.706	0.0387			

Gráfico 33 Curva de Calibración del complejo colorido PVAL-H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>-I<sub>2</sub>-KI.

2.1.2.1. Regresión lineal aplicable a la curva de calibración del complejo colorido PVAL-H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>-I<sub>2</sub>-KI en agua desionizada para la cuantificación de alcohol polivinílico.

Tabla 45. Parámetros de regresión para la curva de calibración del complejo colorido PVAL-H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>-I<sub>2</sub>-KI en agua desionizada para la cuantificación de alcohol polivinílico.

Parámetro	Valor
Coefficiente de correlación múltiple (r)	0.99972
Coefficiente de determinación R <sup>2</sup>	0.99944
R <sup>2</sup> ajustado	0.99940
Error típico	0.02156
Observaciones	15
Pendiente (b <sub>1</sub> )	0.02382
Ordenada al origen (b <sub>0</sub> )	0.03799
Intervalo de confianza para la pendiente (β <sub>1</sub> )	0.03851
	0.03746

2.1.2.2. Análisis de varianza para evaluar la linealidad de la curva de calibración del complejo colorido PVAL-H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>-I<sub>2</sub>-KI en agua desionizada para la cuantificación de alcohol polivinílico.

Tabla 46. Análisis de varianza simple para evaluar la curva del complejo colorido PVAL-H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>-I<sub>2</sub>-KI en agua desionizada para la cuantificación de alcohol polivinílico.

	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F	Valor crítico de F
Regresión	1	10.871	10.87	23389.29	1.503E-22
Residuos	13	0.006	0.0004		
Total	14	10.877			
<b>Planteamiento de hipótesis</b> H <sub>0</sub> : No existe una relación lineal entre la concentración del complejo de alcohol polivinílico y su respectiva absorbancia. H <sub>a</sub> : Existe una relación lineal entre la concentración del complejo de alcohol polivinílico y su respectiva absorbancia.			<b>Criterio de aceptación:</b> Sí F > F <sub>c</sub> se rechaza la H <sub>0</sub> , por lo tanto, existe una relación lineal entre la concentración del complejo de alcohol polivinílico y su absorbancia. Sí F < F <sub>c</sub> se acepta la H <sub>0</sub> , por lo tanto, no existe una relación lineal entre la concentración del complejo de alcohol polivinílico y su absorbancia.		
F = 23389.29145 > F <sub>c</sub> = 1.50377E - 22; Como F calculada es mayor que F crítica no se rechaza la H <sub>0</sub> y se acepta que existe una relación lineal entre la concentración del triclosán y su absorbancia.					

2.1.2.3. Prueba del intercepto para la curva de calibración del complejo colorido PVAL-H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>-I<sub>2</sub>-KI en agua desionizada para la cuantificación de alcohol polivinílico.

Tabla 47. Prueba del intercepto para la curva de calibración del complejo colorido PVAL-H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>-I<sub>2</sub>-KI en agua desionizada para la cuantificación de alcohol polivinílico.

	<b>Coefficientes</b>	<b>Error típico</b>	<b>Estadístico t</b>	<b>Probabilidad</b>
<b>Intercepción (b)</b>	0.02382	0.010691781	2.227795783	0.044180043
<b>Pendiente</b>	0.03799	0.00024839	152.9355794	1.50377E-22
<b>Planteamiento de hipótesis</b>		<b>Criterio de aceptación</b>		
H <sub>0</sub> : El intercepto en la relación lineal entre la concentración del complejo de alcohol polivinílico y su respectiva absorbancia es igual a cero. H <sub>a</sub> : El intercepto en la relación lineal entre la concentración del complejo de alcohol polivinílico y su respectiva absorbancia es igual a cero.		Si P > 0.05 se acepta la H <sub>0</sub> , por lo tanto, el intercepto es igual a cero. Si P < 0.05 se rechaza la H <sub>0</sub> y se acepta la H <sub>a</sub> , por lo tanto, el intercepto no es igual a cero.		
<b>P = 0.044180043 &lt; 0.05</b> ; Como el valor de P es menor de 0.05 se rechaza la H <sub>0</sub> y se acepta la H <sub>a</sub> , por lo tanto, el intercepto no es igual a cero.				

## Anexo 3. Caracterización fisicoquímica de las nanopartículas de PLGA-triclosán.

## 3.1. Tamaño de partícula e índice de polidispersión.

Tabla 48. Tamaño de partícula e índice de polidispersión para las nanopartículas de PLGA-triclosán.

Lote	Cantidad de triclosán [mg]	Muestra	Tamaño de partícula [nm]	Promedio	Desviación estándar	Índice de polidispersión	Promedio	CV	Promedio
Lote 1	120	L1a	552.9	488.667	55.644	0.538	0.388	0.484	0.488
			457.9			0.266		0.492	
			455.2			0.359		0.489	
		L1b	611.8	576.533	39.217	0.550	0.429	0.484	0.487
			534.3			0.339		0.490	
			583.5			0.397		0.488	
		L1c	644.8	595.233	57.098	0.538	0.474	0.484	0.486
			608.1			0.550		0.484	
			532.8			0.333		0.490	
Lote 2	200	L2a	493.7	489.000	5.603	0.156	0.182	0.495	0.494
			490.5			0.195		0.494	
			482.8			0.194		0.494	
		L2b	516.2	508.433	10.414	0.170	0.180	0.495	0.494
			512.5			0.217		0.493	
			496.6			0.154		0.495	
		L2c	528.6	520.700	6.872	0.269	0.250	0.492	0.492
			516.1			0.249		0.492	
			517.4			0.231		0.493	

3.1.1. Distribución del tamaño de partícula de nanopartículas de PLGA-triclosán, Lote 1 (12.3% de triclosán cargado).

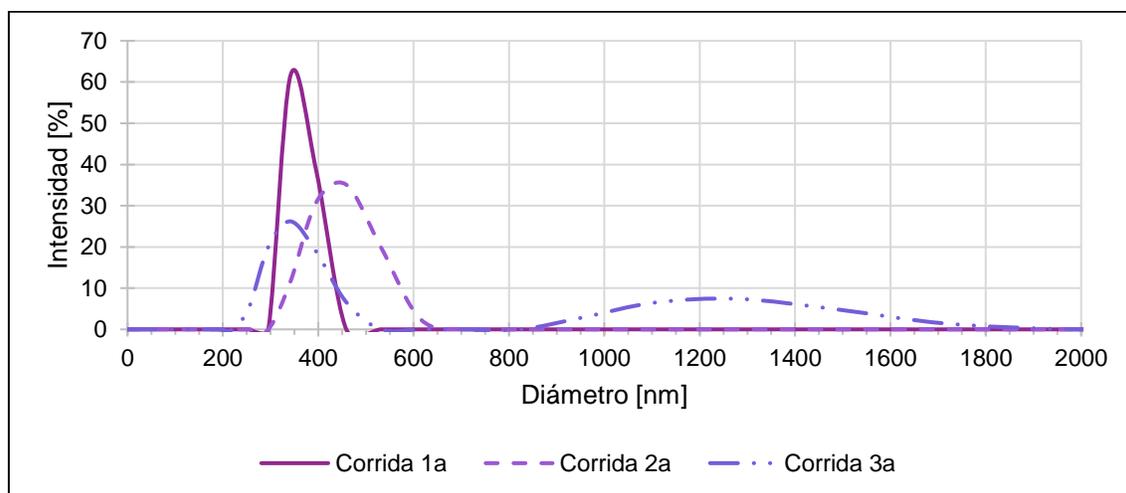


Gráfico 34. Distribución del tamaño de partícula de nanopartículas de PLGA-triclosán (Lote 1: 12.3% triclosán cargado), (corrida 1; n=3).

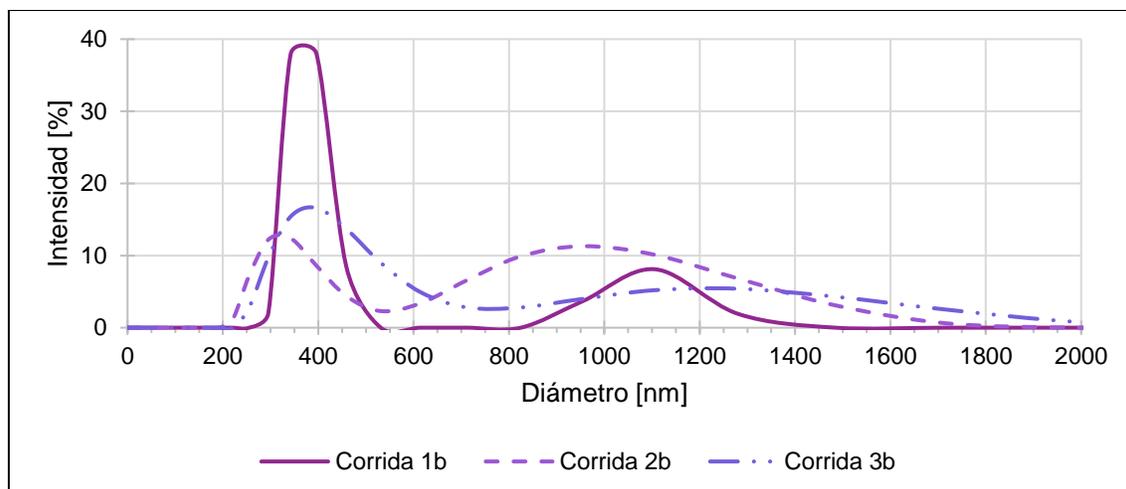


Gráfico 35. Distribución del tamaño de partícula de nanopartículas de PLGA-triclosán (Lote 1: 12.3% triclosán cargado), (corrida 2; n=3).

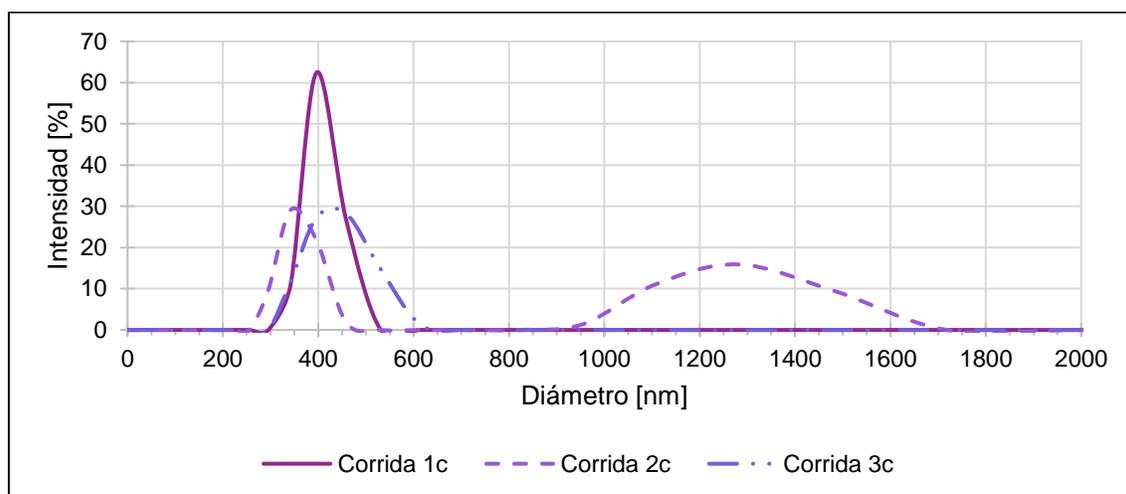


Gráfico 36. Distribución del tamaño de partícula de nanopartículas de PLGA-triclosán (Lote 1: 12.3% triclosán cargado), (corrida 3; n=3).

3.1.2. Distribución del tamaño de partícula de nanopartículas de PLGA-triclosán, Lote 2 (23.1% de triclosán cargado).

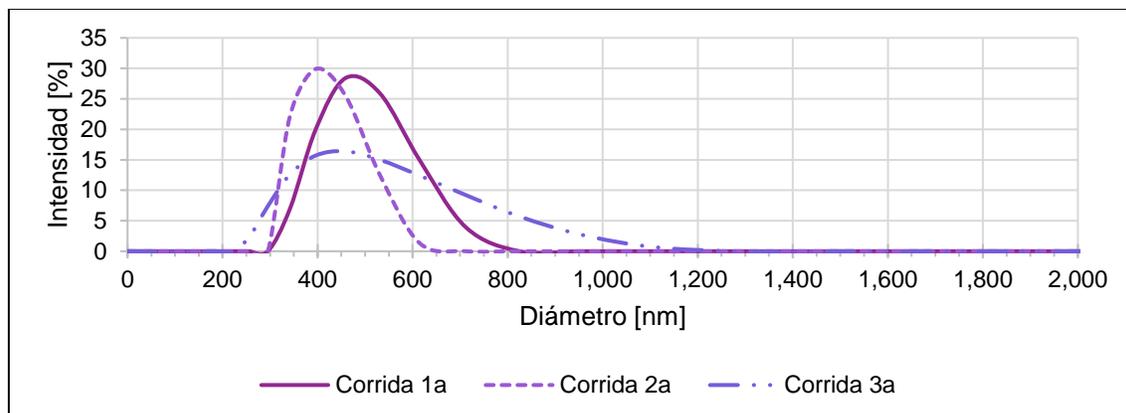


Gráfico 37. Distribución del tamaño de partícula de nanopartículas de PLGA-triclosán (Lote 2: 23.1% triclosán cargado), (corrida 1; n=3).

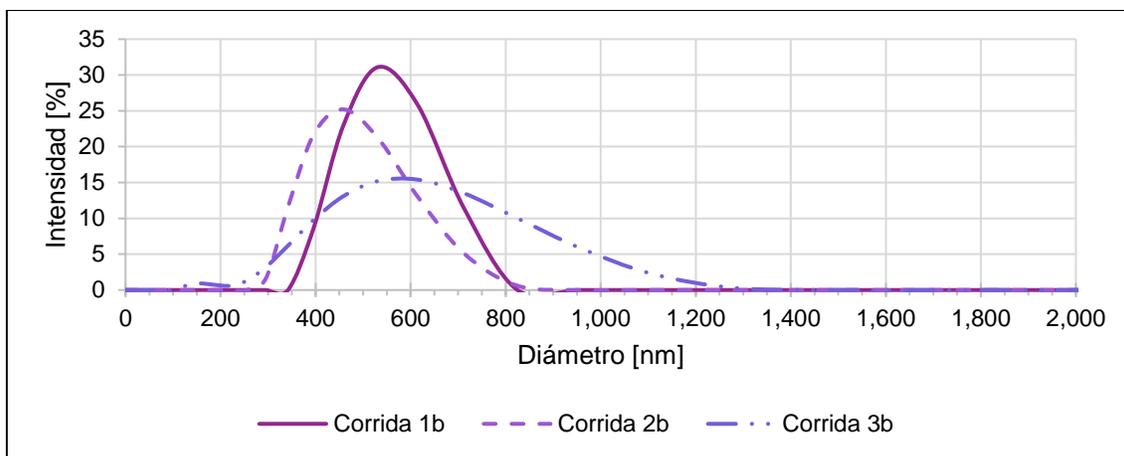


Gráfico 38. Distribución del tamaño de partícula de nanopartículas de PLGA-triclosán (Lote 2: 23.1% triclosán cargado), (corrida 2; n=3).

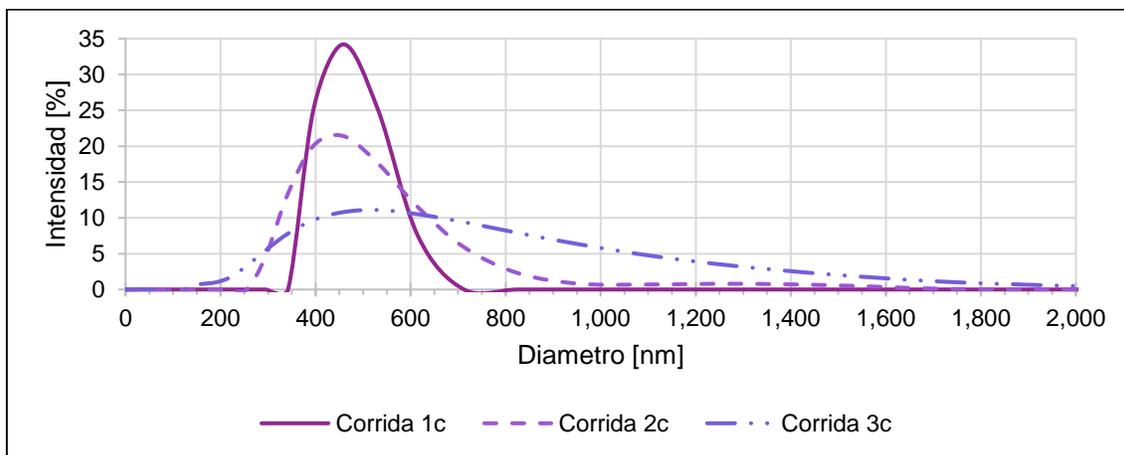


Gráfico 39. Distribución del tamaño de partícula de nanopartículas de PLGA-triclosán (Lote 2: 23.1% triclosán cargado), (corrida 3; n=3).

### 3.2. Potencial zeta.

Tabla 49. Potencial zeta para las nanopartículas de PLGA-triclosán.

Lote	Cantidad de triclosán [mg]	Muestra	Potencial zeta [mV]	Promedio	Desviación estándar		
Lote 1	120	L1a	-0.551	<b>-0.331</b>	0.207		
			-0.302				
			-0.14				
		L1b	-34.3	<b>-31.933</b>		2.401	
			-32.0				
			-29.5				
		L1c	0.746	<b>-0.066</b>			0.984
			0.215				
			-1.16				
Lote 2	200	L2a	-18.2	<b>-15.367</b>	2.669		
			-12.9				
			-15.0				
		L2b	-12.3	<b>-12.267</b>		0.451	
			-11.8				
			-12.7				
		L2c	-25.6	<b>-25.067</b>			1.762
			-26.5				
			-23.1				

### 3.3. Perfiles de liberación de las nanopartículas de PLGA-triclosán considerando como 100% el triclosán cargado.

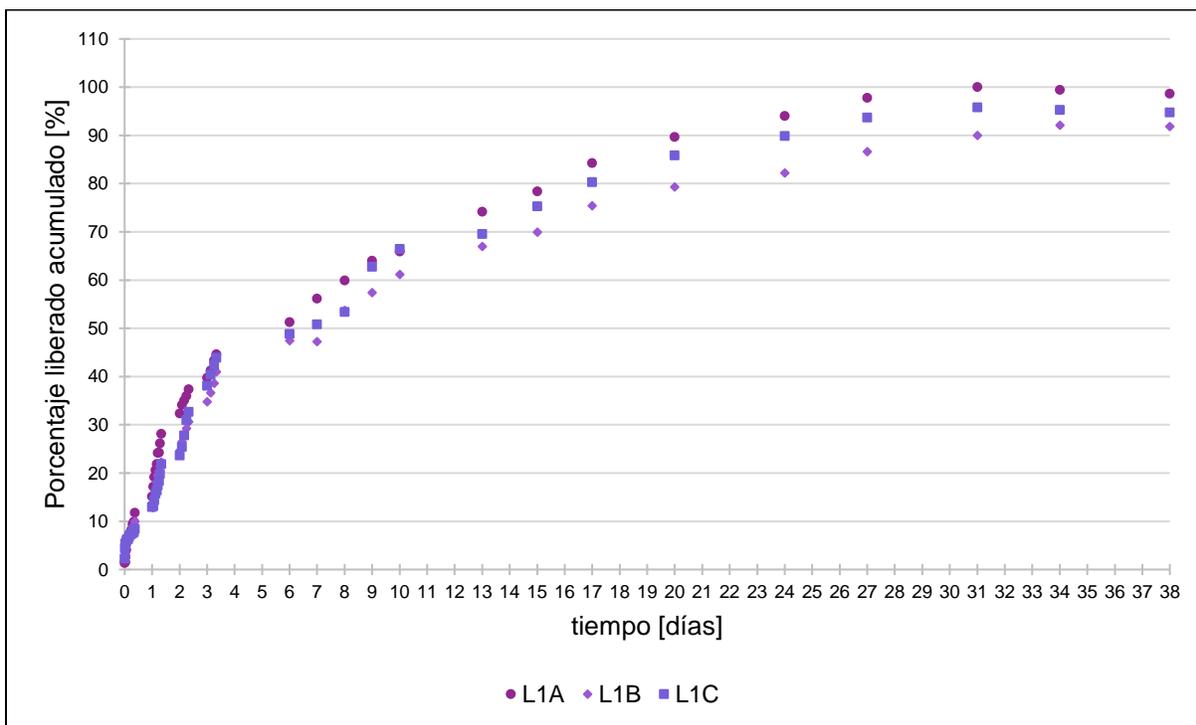


Gráfico 40. Perfil de liberación in vitro de las nanopartículas de PLGA-triclosán, considerando como 100% el triclosán cargado; Lote 1 (12.3%).

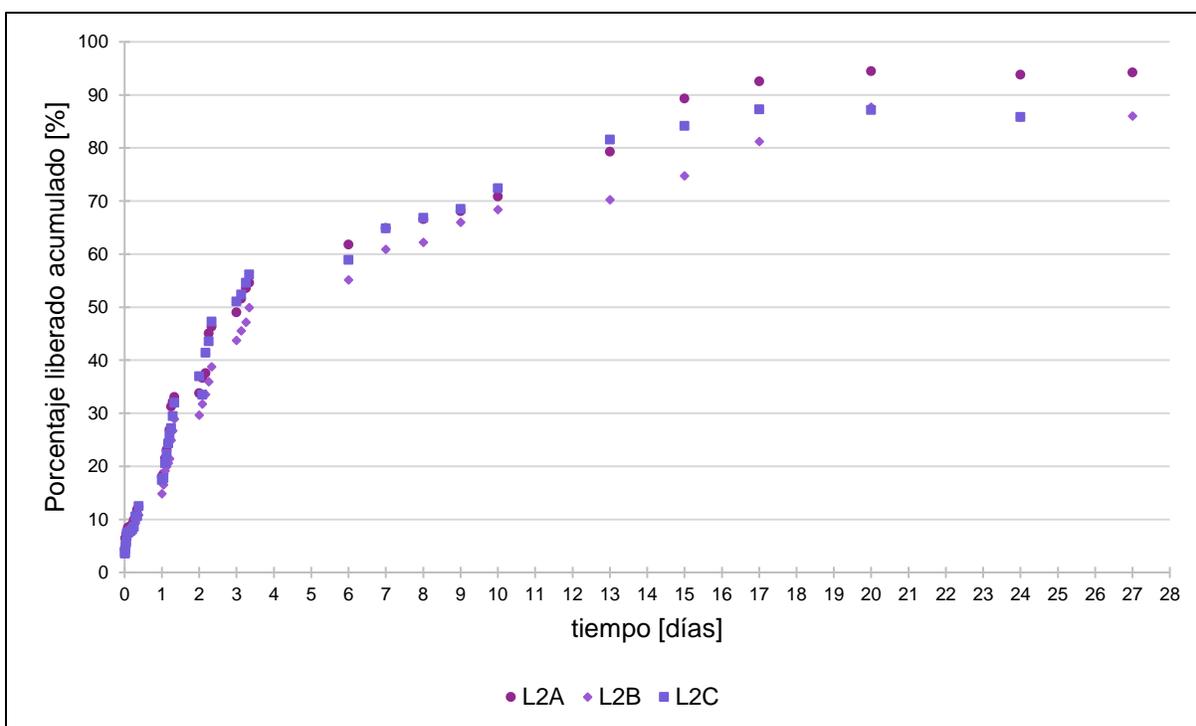


Gráfico 41. Perfil de liberación in vitro de las nanopartículas de PLGA-triclosán, considerando como 100% el triclosán cargado; Lote 2 (23.1%).

3.4. Datos de liberación *in vitro* de una suspensión de triclosán.

Tabla 50. Resultados de la liberación de una solución de triclosán ( $\pm 10$ mg).

Solución triclosán 1					Solución triclosán 2					Solución triclosán 3				
tiempo [min]	Mt [mg]	M <sub>t</sub> /M <sub>∞</sub>	1 - $\frac{M_t}{M_\infty}$	ln(1 - $\frac{M_t}{M_\infty}$ )	tiempo [min]	Mt [mg]	M <sub>t</sub> /M <sub>∞</sub>	1 - $\frac{M_t}{M_\infty}$	ln(1 - $\frac{M_t}{M_\infty}$ )	tiempo [min]	Mt [mg]	M <sub>t</sub> /M <sub>∞</sub>	1 - $\frac{M_t}{M_\infty}$	ln(1 - $\frac{M_t}{M_\infty}$ )
5	1.246	0.147	0.853	-0.159	5	0.909	0.118	0.882	-0.125	5	0.920	0.149	0.851	-0.161
10	1.332	0.157	0.843	-0.171	10	1.057	0.137	0.863	-0.147	10	0.977	0.158	0.842	-0.172
15	1.722	0.203	0.797	-0.227	15	1.331	0.172	0.828	-0.189	15	1.348	0.218	0.782	-0.246
20	1.838	0.217	0.783	-0.244	20	1.448	0.187	0.813	-0.208	20	1.448	0.234	0.766	-0.267
30	2.237	0.264	0.736	-0.306	30	1.782	0.231	0.769	-0.262	30	1.544	0.250	0.750	-0.288
45	2.806	0.331	0.669	-0.401	45	1.884	0.244	0.756	-0.279	45	1.729	0.280	0.720	-0.328
60	2.815	0.332	0.668	-0.403	60	2.251	0.291	0.709	-0.344	60	1.889	0.306	0.694	-0.365
90	3.122	0.368	0.632	-0.459	90	2.686	0.348	0.652	-0.427	90	2.120	0.343	0.657	-0.420
120	3.607	0.425	0.575	-0.553	120	3.157	0.409	0.591	-0.525	120	2.342	0.379	0.621	-0.476
160	4.045	0.477	0.523	-0.647	160	3.523	0.456	0.544	-0.609	160	2.538	0.411	0.589	-0.529
180	4.534	0.534	0.466	-0.764	180	3.970	0.514	0.486	-0.721	180	2.699	0.437	0.563	-0.574
240	5.337	0.629	0.371	-0.991	240	4.486	0.581	0.419	-0.869	240	3.425	0.554	0.446	-0.808
300	6.004	0.707	0.293	-1.229	300	5.257	0.680	0.320	-1.140	300	3.770	0.610	0.390	-0.942
360	6.500	0.766	0.234	-1.452	360	5.842	0.756	0.244	-1.411	360	4.221	0.683	0.317	-1.149
420	7.020	0.827	0.173	-1.755	420	6.421	0.831	0.169	-1.778	420	4.827	0.781	0.219	-1.519
480	7.538	0.888	0.112	-2.190	480	6.887	0.891	0.109	-2.219	480	5.334	0.863	0.137	-1.990
540	8.042	0.947	0.053	-2.947	540	7.326	0.948	0.052	-2.959	540	5.691	0.921	0.079	-2.538
600	8.487	1.000	0.000	#iNUM!	600	7.727	1.000	0.000	#iNUM!	600	6.179	1.000	0.000	#iNUM!

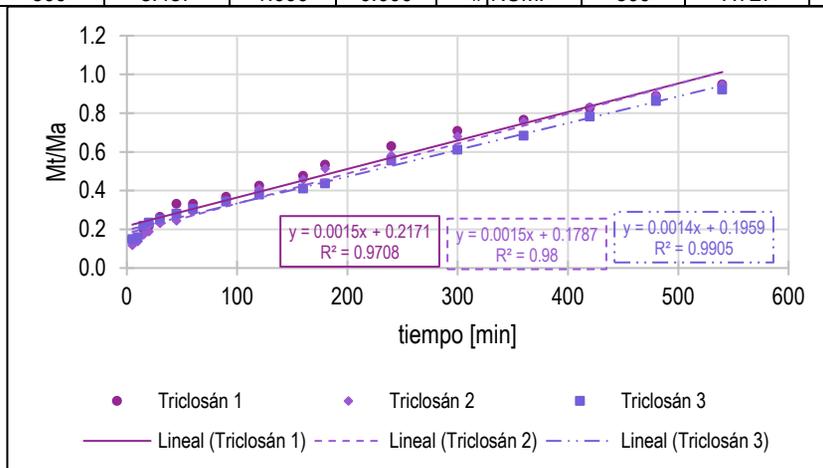


Gráfico 42. Cinética de Orden Cero aplicada a la liberación de triclosán (solución).

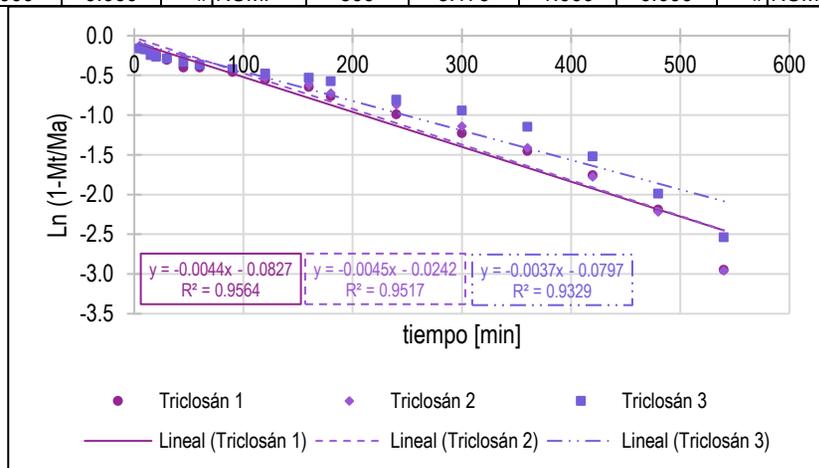


Gráfico 43. Cinética de Primer Orden aplicada a la liberación de triclosán (solución).

3.5. Perfiles de liberación de las nanopartículas de PLGA-triclosán cargando como 100% la cantidad máxima liberada ( $M_{\infty}$ ).

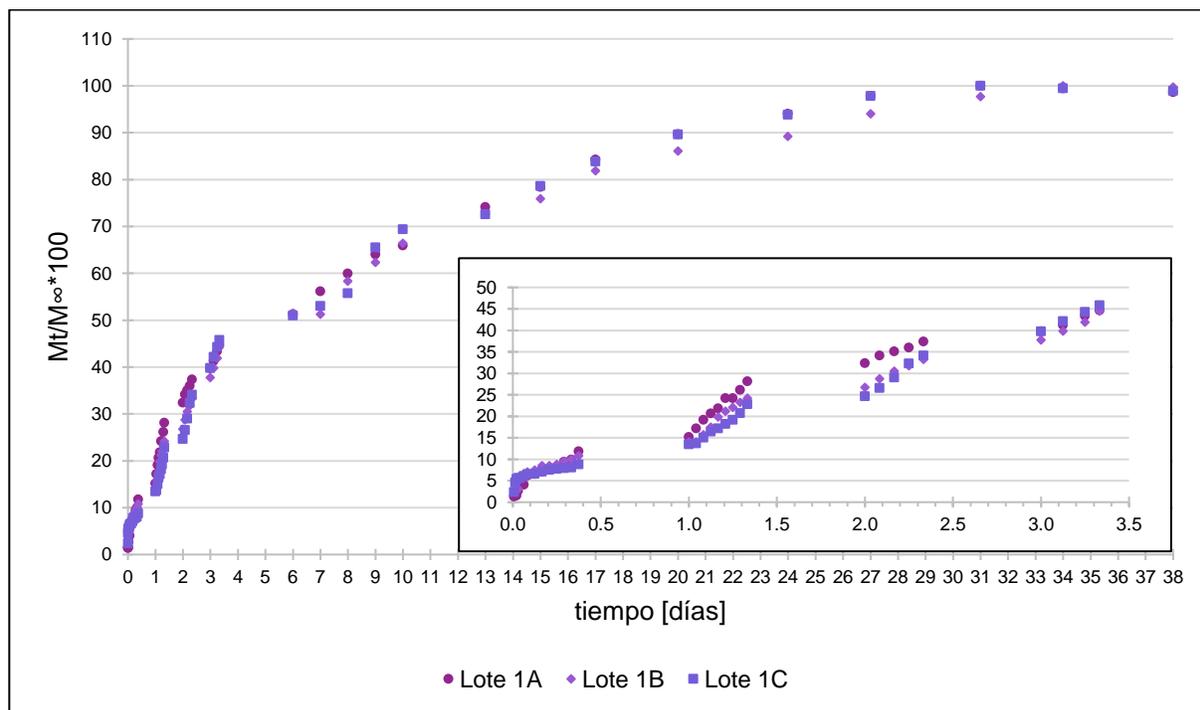


Gráfico 44. Perfil de liberación de las nanopartículas de PLGA-triclosán, considerando como 100% la cantidad máxima liberada; Lote 1 (12.3%).

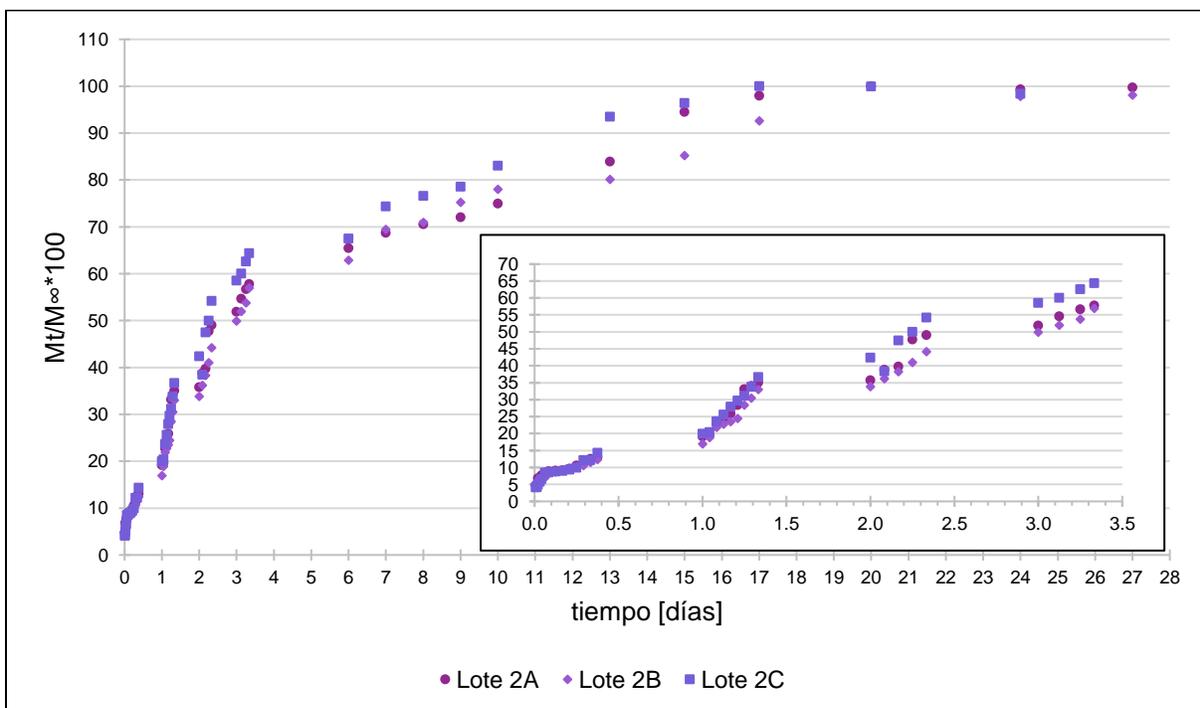


Gráfico 45. Perfil de liberación de las nanopartículas de PLGA-triclosán, considerando como 100% la cantidad máxima liberada; Lote 2 (23.1%).

3.6. Datos de liberación *in vitro* del triclosán desde las nanopartículas de PLGA-triclosán.

Tabla 51. Resultados de la liberación de triclosán en nanopartículas de PLGA. Lote 1A (12.3% de triclosán).

tiempo [min]	$t^{1/2}$	$\ln t$	$\log t$	$M_t$ [mg]	$M_t/M_\infty$	$1 - \frac{M_t}{M_\infty}$	$(M_\infty - M_t)(100)$	$\ln \frac{M_t}{M_\infty}$	$\sqrt[3]{(M_\infty - M_t)(100)}$	$\log \left\{ -\ln \left( 1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right) \right\}$	$\ln \left( 1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)$
10	3.1623	2.3026	1.00	0.054	0.013	0.987	402.119	-4.32	7.381	-1.871	-0.013
20	4.4721	2.9957	1.30	0.062	0.015	0.985	401.341	-4.18	7.376	-1.813	-0.015
30	5.4772	3.4012	1.48	0.062	0.015	0.985	401.341	-4.18	7.376	-1.813	-0.015
45	6.7082	3.8067	1.65	0.107	0.026	0.974	396.846	-3.64	7.349	-1.574	-0.027
60	7.7460	4.0943	1.78	0.165	0.040	0.960	391.074	-3.21	7.313	-1.384	-0.041
90	9.4868	4.4998	1.95	0.165	0.040	0.960	391.074	-3.21	7.313	-1.384	-0.041
120	10.9545	4.7875	2.08	0.251	0.062	0.938	382.478	-2.79	7.259	-1.197	-0.064
180	13.4164	5.1930	2.26	0.268	0.066	0.934	380.785	-2.72	7.248	-1.168	-0.068
240	15.4919	5.4806	2.38	0.288	0.071	0.929	378.768	-2.65	7.235	-1.135	-0.073
300	17.3205	5.7038	2.48	0.308	0.076	0.924	376.794	-2.58	7.223	-1.105	-0.079
360	18.9737	5.8861	2.56	0.333	0.082	0.918	374.270	-2.50	7.207	-1.069	-0.085
420	20.4939	6.0403	2.62	0.382	0.094	0.906	369.325	-2.37	7.175	-1.006	-0.099
480	21.9089	6.1738	2.68	0.404	0.099	0.901	367.119	-2.31	7.160	-0.981	-0.105
540	23.2379	6.2916	2.73	0.480	0.118	0.882	359.525	-2.14	7.111	-0.902	-0.125
1440	37.9473	7.2724	3.16	0.617	0.151	0.849	345.915	-1.89	7.020	-0.785	-0.164
1500	38.7298	7.3132	3.18	0.700	0.172	0.828	337.554	-1.76	6.963	-0.725	-0.188
1560	39.4968	7.3524	3.19	0.779	0.191	0.809	329.643	-1.65	6.908	-0.673	-0.212
1620	40.2492	7.3902	3.21	0.840	0.206	0.794	323.533	-1.58	6.865	-0.637	-0.231
1680	40.9878	7.4265	3.23	0.890	0.218	0.782	318.592	-1.52	6.830	-0.609	-0.246
1740	41.7133	7.4616	3.24	0.986	0.242	0.758	308.968	-1.42	6.760	-0.558	-0.277
1800	42.4264	7.4955	3.26	0.986	0.242	0.758	308.929	-1.42	6.760	-0.557	-0.277
1860	43.1277	7.5283	3.27	1.065	0.261	0.739	301.111	-1.34	6.703	-0.519	-0.303
1920	43.8178	7.5601	3.28	1.147	0.281	0.719	292.871	-1.27	6.641	-0.481	-0.330
2880	53.6656	7.9655	3.46	1.319	0.324	0.676	275.647	-1.13	6.508	-0.408	-0.391
3000	54.7723	8.0064	3.48	1.391	0.341	0.659	268.460	-1.07	6.451	-0.379	-0.418
3120	55.8570	8.0456	3.49	1.428	0.350	0.650	264.743	-1.05	6.421	-0.365	-0.431
3240	56.9210	8.0833	3.51	1.466	0.360	0.640	260.999	-1.02	6.391	-0.351	-0.446
3360	57.9655	8.1197	3.53	1.523	0.374	0.626	255.292	-0.98	6.344	-0.330	-0.468
4320	65.7267	8.3710	3.64	1.620	0.397	0.603	245.574	-0.92	6.262	-0.295	-0.507
4500	67.0820	8.4118	3.65	1.681	0.413	0.587	239.431	-0.89	6.210	-0.274	-0.532
4680	68.4105	8.4511	3.67	1.767	0.434	0.566	230.836	-0.84	6.134	-0.245	-0.568
4800	69.2820	8.4764	3.68	1.818	0.446	0.554	225.767	-0.81	6.089	-0.229	-0.591
8640	92.9516	9.0642	3.94	2.090	0.513	0.487	198.554	-0.67	5.834	-0.143	-0.719
10080	100.3992	9.2183	4.00	2.289	0.562	0.438	178.665	-0.58	5.632	-0.084	-0.825
11520	107.3313	9.3518	4.06	2.443	0.599	0.401	163.281	-0.51	5.466	-0.039	-0.915
12960	113.8420	9.4696	4.11	2.609	0.640	0.360	146.694	-0.45	5.274	0.009	-1.022
14400	120.0000	9.5750	4.16	2.686	0.659	0.341	139.005	-0.42	5.180	0.032	-1.076
18720	136.8211	9.8373	4.27	3.022	0.742	0.258	105.351	-0.30	4.723	0.131	-1.353
21600	146.9694	9.9804	4.33	3.196	0.784	0.216	87.999	-0.24	4.448	0.186	-1.533
24480	156.4609	10.1056	4.39	3.435	0.843	0.157	64.070	-0.17	4.001	0.267	-1.850
28800	169.7056	10.2681	4.46	3.656	0.897	0.103	41.995	-0.11	3.476	0.357	-2.273
34560	185.9032	10.4505	4.54	3.831	0.940	0.060	24.423	-0.06	2.901	0.449	-2.815
38880	197.1801	10.5682	4.59	3.986	0.978	0.022	8.921	-0.02	2.074	0.582	-3.822
44640	211.2818	10.7064	4.65	4.076	1.000	0.000	0.000	0.00	0.000	#NUM!	#NUM!
48960	221.2691	10.7988	4.69	4.052	0.994	0.006	2.333	-0.01	1.326	0.713	-5.163
54720	233.9231	10.9100	4.74	4.021	0.987	0.013	5.432	-4.32	1.758	0.635	-4.318

Tabla 52. Resultados de la liberación de triclosán en nanopartículas de PLGA. Lote 1B (12.3% de triclosán).

tiempo [min]	$t^{1/2}$	$\ln t$	$\log t$	$M_t$ [mg]	$M_t/M_\infty$	$1 - \frac{M_t}{M_\infty}$	$(M_\infty - M_t)(100)$	$\ln \frac{M_t}{M_\infty}$	$\sqrt[3]{(M_\infty - M_t)(100)}$	$\log \left\{ -\ln \left( 1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right) \right\}$	$\ln \left( 1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)$
10	3.162	2.303	1.000	0.090	0.025	0.975	355.820	-3.700	7.086	-1.602	-0.025
20	4.472	2.996	1.301	0.090	0.025	0.975	355.820	-3.700	7.086	-1.602	-0.025
30	5.477	3.401	1.477	0.111	0.030	0.970	353.724	-3.491	7.072	-1.510	-0.031
45	6.708	3.807	1.653	0.111	0.030	0.970	353.724	-3.491	7.072	-1.510	-0.031
60	7.746	4.094	1.778	0.224	0.061	0.939	342.480	-2.792	6.996	-1.199	-0.063
90	9.487	4.500	1.954	0.239	0.066	0.934	340.910	-2.724	6.986	-1.169	-0.068
120	10.954	4.787	2.079	0.257	0.070	0.930	339.167	-2.654	6.974	-1.137	-0.073
180	13.416	5.193	2.255	0.271	0.074	0.926	337.769	-2.601	6.964	-1.113	-0.077
240	15.492	5.481	2.380	0.310	0.085	0.915	333.823	-2.465	6.937	-1.051	-0.089
300	17.321	5.704	2.477	0.310	0.085	0.915	333.823	-2.465	6.937	-1.051	-0.089
360	18.974	5.886	2.556	0.320	0.088	0.912	332.880	-2.435	6.930	-1.038	-0.092
420	20.494	6.040	2.623	0.347	0.095	0.905	330.143	-2.353	6.911	-1.000	-0.100
480	21.909	6.174	2.681	0.364	0.100	0.900	328.478	-2.306	6.900	-0.979	-0.105
540	23.238	6.292	2.732	0.395	0.108	0.892	325.376	-2.224	6.878	-0.941	-0.114
1440	37.947	7.272	3.158	0.509	0.140	0.860	313.891	-1.969	6.796	-0.823	-0.150
1500	38.730	7.313	3.176	0.509	0.140	0.860	313.891	-1.969	6.796	-0.823	-0.150
1560	39.497	7.352	3.193	0.571	0.157	0.843	307.723	-1.854	6.751	-0.769	-0.170
1620	40.249	7.390	3.210	0.636	0.174	0.826	301.224	-1.747	6.703	-0.718	-0.192
1680	40.988	7.427	3.225	0.722	0.198	0.802	292.604	-1.620	6.639	-0.656	-0.221
1740	41.713	7.462	3.241	0.773	0.212	0.788	287.554	-1.552	6.600	-0.623	-0.238
1800	42.426	7.496	3.255	0.803	0.220	0.780	284.509	-1.513	6.577	-0.604	-0.249
1860	43.128	7.528	3.270	0.847	0.232	0.768	280.089	-1.460	6.543	-0.578	-0.264
1920	43.818	7.560	3.283	0.881	0.242	0.758	276.722	-1.421	6.517	-0.558	-0.276
2880	53.666	7.966	3.459	0.975	0.267	0.733	267.289	-1.319	6.442	-0.507	-0.311
3000	54.772	8.006	3.477	1.048	0.287	0.713	260.001	-1.247	6.383	-0.470	-0.339
3120	55.857	8.046	3.494	1.113	0.305	0.695	253.492	-1.187	6.329	-0.439	-0.364
3240	56.921	8.083	3.511	1.159	0.318	0.682	248.895	-1.146	6.290	-0.417	-0.382
3360	57.966	8.120	3.526	1.213	0.333	0.667	243.498	-1.101	6.245	-0.393	-0.404
4320	65.727	8.371	3.635	1.377	0.377	0.623	227.165	-0.975	6.102	-0.324	-0.474
4500	67.082	8.412	3.653	1.451	0.398	0.602	219.696	-0.922	6.034	-0.295	-0.507
4680	68.411	8.451	3.670	1.528	0.419	0.581	212.047	-0.870	5.963	-0.265	-0.543
4800	69.282	8.476	3.681	1.623	0.445	0.555	202.580	-0.810	5.873	-0.230	-0.588
8640	92.952	9.064	3.937	1.879	0.515	0.485	176.974	-0.664	5.614	-0.141	-0.723
10080	100.399	9.218	4.003	1.871	0.513	0.487	177.767	-0.668	5.623	-0.143	-0.719
11520	107.331	9.352	4.061	2.127	0.583	0.417	152.147	-0.540	5.339	-0.058	-0.875
12960	113.842	9.470	4.113	2.273	0.623	0.377	137.532	-0.473	5.162	-0.011	-0.976
14400	120.000	9.575	4.158	2.422	0.664	0.336	122.618	-0.410	4.968	0.038	-1.090
18720	136.821	9.837	4.272	2.652	0.727	0.273	99.666	-0.319	4.636	0.113	-1.298
21600	146.969	9.980	4.334	2.769	0.759	0.241	87.938	-0.276	4.447	0.153	-1.423
24480	156.461	10.106	4.389	2.987	0.819	0.181	66.089	-0.200	4.043	0.233	-1.708
28800	169.706	10.268	4.459	3.140	0.861	0.139	50.811	-0.150	3.704	0.295	-1.971
34560	185.903	10.450	4.539	3.255	0.892	0.108	39.339	-0.114	3.401	0.348	-2.227
38880	197.180	10.568	4.590	3.431	0.940	0.060	21.783	-0.062	2.793	0.450	-2.818
44640	211.282	10.706	4.650	3.564	0.977	0.023	8.442	-0.023	2.036	0.576	-3.766
48960	221.269	10.799	4.690	3.648	1.000	0.000	0.000	0.000	0.000	#iNUM!	#iNUM!
54720	233.923	10.910	4.738	3.637	0.997	0.003	1.096	-0.003	1.031	0.764	-5.807

Tabla 53. Resultados de la liberación de triclosán en nanopartículas de PLGA. Lote 1C (12.3% de triclosán).

tiempo [min]	$t^{1/2}$	$\ln t$	$\log t$	$M_t$ [mg]	$M_t/M_\infty$	$1 - \frac{M_t}{M_\infty}$	$(M_\infty - M_t)(100)$	$\ln \frac{M_t}{M_\infty}$	$\sqrt[3]{(M_\infty - M_t)(100)}$	$\log \left\{ -\ln \left( 1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right) \right\}$	$\ln \left( 1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)$
10	3.162	2.303	1.000	0.090	0.025	0.975	355.820	-3.700	7.086	-1.602	-0.025
20	4.472	2.996	1.301	0.090	0.025	0.975	355.820	-3.700	7.086	-1.602	-0.025
30	5.477	3.401	1.477	0.111	0.030	0.970	353.724	-3.491	7.072	-1.510	-0.031
45	6.708	3.807	1.653	0.111	0.030	0.970	353.724	-3.491	7.072	-1.510	-0.031
60	7.746	4.094	1.778	0.224	0.061	0.939	342.480	-2.792	6.996	-1.199	-0.063
90	9.487	4.500	1.954	0.239	0.066	0.934	340.910	-2.724	6.986	-1.169	-0.068
120	10.954	4.787	2.079	0.257	0.070	0.930	339.167	-2.654	6.974	-1.137	-0.073
180	13.416	5.193	2.255	0.271	0.074	0.926	337.769	-2.601	6.964	-1.113	-0.077
240	15.492	5.481	2.380	0.310	0.085	0.915	333.823	-2.465	6.937	-1.051	-0.089
300	17.321	5.704	2.477	0.310	0.085	0.915	333.823	-2.465	6.937	-1.051	-0.089
360	18.974	5.886	2.556	0.320	0.088	0.912	332.880	-2.435	6.930	-1.038	-0.092
420	20.494	6.040	2.623	0.347	0.095	0.905	330.143	-2.353	6.911	-1.000	-0.100
480	21.909	6.174	2.681	0.364	0.100	0.900	328.478	-2.306	6.900	-0.979	-0.105
540	23.238	6.292	2.732	0.395	0.108	0.892	325.376	-2.224	6.878	-0.941	-0.114
1440	37.947	7.272	3.158	0.509	0.140	0.860	313.891	-1.969	6.796	-0.823	-0.150
1500	38.730	7.313	3.176	0.509	0.140	0.860	313.891	-1.969	6.796	-0.823	-0.150
1560	39.497	7.352	3.193	0.571	0.157	0.843	307.723	-1.854	6.751	-0.769	-0.170
1620	40.249	7.390	3.210	0.636	0.174	0.826	301.224	-1.747	6.703	-0.718	-0.192
1680	40.988	7.427	3.225	0.722	0.198	0.802	292.604	-1.620	6.639	-0.656	-0.221
1740	41.713	7.462	3.241	0.773	0.212	0.788	287.554	-1.552	6.600	-0.623	-0.238
1800	42.426	7.496	3.255	0.803	0.220	0.780	284.509	-1.513	6.577	-0.604	-0.249
1860	43.128	7.528	3.270	0.847	0.232	0.768	280.089	-1.460	6.543	-0.578	-0.264
1920	43.818	7.560	3.283	0.881	0.242	0.758	276.722	-1.421	6.517	-0.558	-0.276
2880	53.666	7.966	3.459	0.975	0.267	0.733	267.289	-1.319	6.442	-0.507	-0.311
3000	54.772	8.006	3.477	1.048	0.287	0.713	260.001	-1.247	6.383	-0.470	-0.339
3120	55.857	8.046	3.494	1.113	0.305	0.695	253.492	-1.187	6.329	-0.439	-0.364
3240	56.921	8.083	3.511	1.159	0.318	0.682	248.895	-1.146	6.290	-0.417	-0.382
3360	57.966	8.120	3.526	1.213	0.333	0.667	243.498	-1.101	6.245	-0.393	-0.404
4320	65.727	8.371	3.635	1.377	0.377	0.623	227.165	-0.975	6.102	-0.324	-0.474
4500	67.082	8.412	3.653	1.451	0.398	0.602	219.696	-0.922	6.034	-0.295	-0.507
4680	68.411	8.451	3.670	1.528	0.419	0.581	212.047	-0.870	5.963	-0.265	-0.543
4800	69.282	8.476	3.681	1.623	0.445	0.555	202.580	-0.810	5.873	-0.230	-0.588
8640	92.952	9.064	3.937	1.879	0.515	0.485	176.974	-0.664	5.614	-0.141	-0.723
10080	100.399	9.218	4.003	1.871	0.513	0.487	177.767	-0.668	5.623	-0.143	-0.719
11520	107.331	9.352	4.061	2.127	0.583	0.417	152.147	-0.540	5.339	-0.058	-0.875
12960	113.842	9.470	4.113	2.273	0.623	0.377	137.532	-0.473	5.162	-0.011	-0.976
14400	120.000	9.575	4.158	2.422	0.664	0.336	122.618	-0.410	4.968	0.038	-1.090
18720	136.821	9.837	4.272	2.652	0.727	0.273	99.666	-0.319	4.636	0.113	-1.298
21600	146.969	9.980	4.334	2.769	0.759	0.241	87.938	-0.276	4.447	0.153	-1.423
24480	156.461	10.106	4.389	2.987	0.819	0.181	66.089	-0.200	4.043	0.233	-1.708
28800	169.706	10.268	4.459	3.140	0.861	0.139	50.811	-0.150	3.704	0.295	-1.971
34560	185.903	10.450	4.539	3.255	0.892	0.108	39.339	-0.114	3.401	0.348	-2.227
38880	197.180	10.568	4.590	3.431	0.940	0.060	21.783	-0.062	2.793	0.450	-2.818
44640	211.282	10.706	4.650	3.564	0.977	0.023	8.442	-0.023	2.036	0.576	-3.766
48960	221.269	10.799	4.690	3.648	1.000	0.000	0.000	0.000	0.000	#iNUM!	#jNUM!
54720	233.923	10.910	4.738	3.637	0.997	0.003	1.096	-0.003	1.031	0.764	-5.807

Tabla 54. Resultados de la liberación de triclosán en nanopartículas de PLGA. Lote 2A (23.1% de triclosán).

tiempo [min]	$t^{1/2}$	$\ln t$	$\log t$	$M_t$ [mg]	$M_t/M_\infty$	$1 - \frac{M_t}{M_\infty}$	$(M_\infty - M_t)(100)$	$\ln M_t/M_\infty$	$\sqrt[3]{(M_\infty - M_t)(100)}$	$\log \left\{ -\ln \left( 1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right) \right\}$	$\ln \left( 1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)$
10	3.162	2.303	1.000	0.229	0.047	0.953	460.671	-3.052	7.723	-1.315	-0.048
20	4.472	2.996	1.301	0.229	0.047	0.953	460.671	-3.052	7.723	-1.315	-0.048
30	5.477	3.401	1.477	0.328	0.068	0.932	450.711	-2.690	7.667	-1.153	-0.070
45	6.708	3.807	1.653	0.328	0.068	0.932	450.711	-2.690	7.667	-1.153	-0.070
60	7.746	4.094	1.778	0.371	0.077	0.923	446.459	-2.568	7.643	-1.098	-0.080
90	9.487	4.500	1.954	0.371	0.077	0.923	446.459	-2.568	7.643	-1.098	-0.080
120	10.954	4.787	2.079	0.430	0.089	0.911	440.509	-2.419	7.609	-1.031	-0.093
180	13.416	5.193	2.255	0.440	0.091	0.909	439.512	-2.397	7.603	-1.020	-0.095
240	15.492	5.481	2.380	0.443	0.092	0.908	439.253	-2.391	7.602	-1.018	-0.096
300	17.321	5.704	2.477	0.465	0.096	0.904	437.068	-2.343	7.589	-0.996	-0.101
360	18.974	5.886	2.556	0.509	0.105	0.895	432.621	-2.251	7.563	-0.954	-0.111
420	20.494	6.040	2.623	0.537	0.111	0.889	429.811	-2.197	7.547	-0.929	-0.118
480	21.909	6.174	2.681	0.607	0.125	0.875	422.869	-2.076	7.506	-0.873	-0.134
540	23.238	6.292	2.732	0.630	0.130	0.870	420.567	-2.039	7.492	-0.855	-0.140
1440	37.947	7.272	3.158	0.924	0.191	0.809	391.154	-1.655	7.313	-0.674	-0.212
1500	38.730	7.313	3.176	0.949	0.196	0.804	388.673	-1.629	7.298	-0.661	-0.218
1560	39.497	7.352	3.193	1.099	0.227	0.773	373.659	-1.482	7.203	-0.589	-0.258
1620	40.249	7.390	3.210	1.184	0.245	0.755	365.117	-1.407	7.147	-0.551	-0.281
1680	40.988	7.427	3.225	1.249	0.258	0.742	358.673	-1.354	7.105	-0.525	-0.299
1740	41.713	7.462	3.241	1.375	0.284	0.716	346.039	-1.258	7.021	-0.476	-0.335
1800	42.426	7.496	3.255	1.601	0.331	0.669	323.446	-1.105	6.864	-0.396	-0.402
1860	43.128	7.528	3.270	1.646	0.340	0.660	318.900	-1.077	6.832	-0.381	-0.416
1920	43.818	7.560	3.283	1.693	0.350	0.650	314.242	-1.050	6.799	-0.366	-0.431
2880	53.666	7.966	3.459	1.728	0.357	0.643	310.736	-1.029	6.773	-0.354	-0.442
3000	54.772	8.006	3.477	1.875	0.388	0.612	296.054	-0.947	6.665	-0.309	-0.491
3120	55.857	8.046	3.494	1.921	0.397	0.603	291.402	-0.923	6.630	-0.296	-0.506
3240	56.921	8.083	3.511	2.306	0.477	0.523	252.937	-0.740	6.324	-0.188	-0.648
3360	57.966	8.120	3.526	2.370	0.490	0.510	246.502	-0.713	6.270	-0.172	-0.674
4320	65.727	8.371	3.635	2.508	0.519	0.481	232.722	-0.656	6.151	-0.136	-0.731
4500	67.082	8.412	3.653	2.641	0.546	0.454	219.413	-0.605	6.031	-0.102	-0.790
4680	68.411	8.451	3.670	2.740	0.567	0.433	209.488	-0.568	5.939	-0.078	-0.836
4800	69.282	8.476	3.681	2.793	0.578	0.422	204.211	-0.549	5.889	-0.065	-0.862
8640	92.952	9.064	3.937	3.163	0.654	0.346	167.218	-0.424	5.509	0.026	-1.062
10080	100.399	9.218	4.003	3.321	0.687	0.313	151.447	-0.376	5.330	0.065	-1.161
11520	107.331	9.352	4.061	3.409	0.705	0.295	142.677	-0.350	5.225	0.087	-1.221
12960	113.842	9.470	4.113	3.483	0.720	0.280	135.250	-0.328	5.133	0.105	-1.274
14400	120.000	9.575	4.158	3.624	0.750	0.250	121.083	-0.288	4.947	0.141	-1.385
18720	136.821	9.837	4.272	4.057	0.839	0.161	77.870	-0.176	4.270	0.262	-1.826
21600	146.969	9.980	4.334	4.570	0.945	0.055	26.536	-0.056	2.983	0.463	-2.903
24480	156.461	10.106	4.389	4.737	0.980	0.020	9.866	-0.021	2.145	0.590	-3.892
28800	169.706	10.268	4.459	4.835	1.000	0.000	0.000	0.000	0.000	#iNUM!	#iNUM!
34560	185.903	10.450	4.539	4.801	0.993	0.007	3.476	-0.007	1.515	0.693	-4.935
38880	197.180	10.568	4.590	4.822	0.997	0.003	1.291	-0.003	1.089	0.773	-5.926

Tabla 55. Resultados de la liberación de triclosán en nanopartículas de PLGA. Lote 2B (23.1% de triclosán).

tiempo [min]	$t^{1/2}$	$\ln t$	$\log t$	$M_t$ [mg]	$M_t/M_\infty$	$1 - \frac{M_t}{M_\infty}$	$(M_\infty - M_t)(100)$	$\ln \frac{M_t}{M_\infty}$	$\sqrt[3]{(M_\infty - M_t)(100)}$	$\log \left\{ -\ln \left( 1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right) \right\}$	$\ln \left( 1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)$
10	3.162	2.303	1.000	0.212	0.046	0.954	436.762	-3.072	7.587	-1.324	-0.047
20	4.472	2.996	1.301	0.253	0.055	0.945	432.692	-2.896	7.564	-1.246	-0.057
30	5.477	3.401	1.477	0.268	0.058	0.942	431.227	-2.840	7.555	-1.220	-0.060
45	6.708	3.807	1.653	0.300	0.065	0.935	428.032	-2.727	7.536	-1.170	-0.068
60	7.746	4.094	1.778	0.322	0.070	0.930	425.750	-2.654	7.523	-1.137	-0.073
90	9.487	4.500	1.954	0.322	0.070	0.930	425.750	-2.654	7.523	-1.137	-0.073
120	10.954	4.787	2.079	0.400	0.087	0.913	417.982	-2.438	7.477	-1.039	-0.091
180	13.416	5.193	2.255	0.397	0.087	0.913	418.329	-2.447	7.479	-1.043	-0.091
240	15.492	5.481	2.380	0.417	0.091	0.909	416.315	-2.397	7.467	-1.021	-0.095
300	17.321	5.704	2.477	0.445	0.097	0.903	413.434	-2.330	7.450	-0.990	-0.102
360	18.974	5.886	2.556	0.465	0.101	0.899	411.521	-2.288	7.438	-0.971	-0.107
420	20.494	6.040	2.623	0.486	0.106	0.894	409.413	-2.244	7.425	-0.950	-0.112
480	21.909	6.174	2.681	0.527	0.115	0.885	405.270	-2.162	7.400	-0.913	-0.122
540	23.238	6.292	2.732	0.565	0.123	0.877	401.507	-2.093	7.377	-0.881	-0.132
1440	37.947	7.272	3.158	0.774	0.169	0.831	380.572	-1.778	7.247	-0.732	-0.185
1500	38.730	7.313	3.176	0.862	0.188	0.812	371.737	-1.670	7.190	-0.681	-0.209
1560	39.497	7.352	3.193	1.001	0.218	0.782	357.915	-1.521	7.100	-0.608	-0.247
1620	40.249	7.390	3.210	1.042	0.228	0.772	353.742	-1.480	7.072	-0.588	-0.258
1680	40.988	7.427	3.225	1.075	0.235	0.765	350.487	-1.449	7.051	-0.573	-0.268
1740	41.713	7.462	3.241	1.118	0.244	0.756	346.161	-1.410	7.021	-0.553	-0.280
1800	42.426	7.496	3.255	1.301	0.284	0.716	327.871	-1.258	6.896	-0.476	-0.334
1860	43.128	7.528	3.270	1.394	0.304	0.696	318.552	-1.189	6.830	-0.440	-0.363
1920	43.818	7.560	3.283	1.510	0.330	0.670	307.007	-1.110	6.746	-0.398	-0.400
2880	53.666	7.966	3.459	1.549	0.338	0.662	303.090	-1.084	6.717	-0.384	-0.413
3000	54.772	8.006	3.477	1.658	0.362	0.638	292.225	-1.016	6.636	-0.347	-0.449
3120	55.857	8.046	3.494	1.753	0.383	0.617	282.682	-0.960	6.563	-0.316	-0.483
3240	56.921	8.083	3.511	1.876	0.410	0.590	270.397	-0.893	6.466	-0.278	-0.527
3360	57.966	8.120	3.526	2.023	0.442	0.558	255.691	-0.817	6.347	-0.234	-0.583
4320	65.727	8.371	3.635	2.285	0.499	0.501	229.517	-0.695	6.123	-0.161	-0.691
4500	67.082	8.412	3.653	2.378	0.519	0.481	220.221	-0.656	6.039	-0.135	-0.732
4680	68.411	8.451	3.670	2.462	0.538	0.462	211.780	-0.621	5.961	-0.113	-0.771
4800	69.282	8.476	3.681	2.608	0.569	0.431	197.220	-0.563	5.821	-0.074	-0.843
8640	92.952	9.064	3.937	2.877	0.628	0.372	170.245	-0.465	5.542	-0.005	-0.990
10080	100.399	9.218	4.003	3.178	0.694	0.306	140.135	-0.365	5.194	0.073	-1.184
11520	107.331	9.352	4.061	3.249	0.709	0.291	133.100	-0.343	5.106	0.092	-1.236
12960	113.842	9.470	4.113	3.444	0.752	0.248	113.601	-0.285	4.843	0.144	-1.394
14400	120.000	9.575	4.158	3.570	0.780	0.220	100.958	-0.249	4.656	0.180	-1.512
18720	136.821	9.837	4.272	3.667	0.801	0.199	91.296	-0.222	4.503	0.208	-1.613
21600	146.969	9.980	4.334	3.903	0.852	0.148	67.712	-0.160	4.076	0.281	-1.912
24480	156.461	10.106	4.389	4.241	0.926	0.074	33.874	-0.077	3.236	0.416	-2.604
28800	169.706	10.268	4.459	4.580	1.000	0.000	0.000	0.000	0.000	#iNUM!	#iNUM!
34560	185.903	10.450	4.539	4.479	0.978	0.022	10.074	-0.022	2.160	0.582	-3.817
38880	197.180	10.568	4.590	4.492	0.981	0.019	8.736	-0.019	2.060	0.598	-3.959

Tabla 56. Resultados de la liberación de triclosán en nanopartículas de PLGA. Lote 2C (23.1% de triclosán).

tiempo [min]	$t^{1/2}$	$\ln t$	$\log t$	$M_t$ [mg]	$M_t/M_\infty$	$1 - \frac{M_t}{M_\infty}$	$(M_\infty - M_t)(100)$	$\ln \frac{M_t}{M_\infty}$	$\sqrt[3]{(M_\infty - M_t)(100)}$	$\log \left\{ -\ln \left( 1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right) \right\}$	$\ln \left( 1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)$
10	3.162	2.303	1.000	0.189	0.041	0.959	445.730	-3.201	7.639	-1.381	-0.042
20	4.472	2.996	1.301	0.193	0.042	0.958	445.352	-3.182	7.637	-1.373	-0.042
30	5.477	3.401	1.477	0.227	0.049	0.951	441.923	-3.018	7.617	-1.300	-0.050
45	6.708	3.807	1.653	0.267	0.058	0.942	437.912	-2.855	7.594	-1.227	-0.059
60	7.746	4.094	1.778	0.301	0.065	0.935	434.500	-2.735	7.574	-1.173	-0.067
90	9.487	4.500	1.954	0.393	0.085	0.915	425.374	-2.471	7.521	-1.054	-0.088
120	10.954	4.787	2.079	0.393	0.085	0.915	425.374	-2.471	7.521	-1.054	-0.088
180	13.416	5.193	2.255	0.406	0.087	0.913	424.042	-2.437	7.513	-1.039	-0.091
240	15.492	5.481	2.380	0.416	0.089	0.911	423.069	-2.414	7.507	-1.028	-0.094
300	17.321	5.704	2.477	0.434	0.093	0.907	421.271	-2.371	7.496	-1.009	-0.098
360	18.974	5.886	2.556	0.459	0.099	0.901	418.781	-2.316	7.482	-0.983	-0.104
420	20.494	6.040	2.623	0.564	0.121	0.879	408.219	-2.108	7.418	-0.888	-0.129
480	21.909	6.174	2.681	0.564	0.121	0.879	408.219	-2.108	7.418	-0.888	-0.129
540	23.238	6.292	2.732	0.664	0.143	0.857	398.236	-1.945	7.357	-0.812	-0.154
1440	37.947	7.272	3.158	0.928	0.200	0.800	371.850	-1.611	7.191	-0.652	-0.223
1500	38.730	7.313	3.176	0.947	0.204	0.796	369.958	-1.591	7.179	-0.642	-0.228
1560	39.497	7.352	3.193	1.096	0.236	0.764	355.040	-1.444	7.081	-0.570	-0.269
1620	40.249	7.390	3.210	1.188	0.256	0.744	345.882	-1.364	7.020	-0.530	-0.295
1680	40.988	7.427	3.225	1.296	0.279	0.721	335.090	-1.277	6.946	-0.486	-0.327
1740	41.713	7.462	3.241	1.378	0.297	0.703	326.801	-1.215	6.888	-0.454	-0.352
1800	42.426	7.496	3.255	1.447	0.311	0.689	319.952	-1.167	6.840	-0.428	-0.373
1860	43.128	7.528	3.270	1.570	0.338	0.662	307.656	-1.085	6.751	-0.385	-0.412
1920	43.818	7.560	3.283	1.702	0.366	0.634	294.417	-1.004	6.653	-0.341	-0.456
2880	53.666	7.966	3.459	1.967	0.423	0.577	267.945	-0.860	6.447	-0.259	-0.550
3000	54.772	8.006	3.477	1.783	0.384	0.616	286.313	-0.958	6.591	-0.315	-0.484
3120	55.857	8.046	3.494	2.203	0.474	0.526	244.324	-0.746	6.252	-0.192	-0.643
3240	56.921	8.083	3.511	2.321	0.499	0.501	232.580	-0.694	6.150	-0.160	-0.692
3360	57.966	8.120	3.526	2.517	0.542	0.458	212.935	-0.613	5.971	-0.108	-0.780
4320	65.727	8.371	3.635	2.718	0.585	0.415	192.825	-0.536	5.777	-0.056	-0.879
4500	67.082	8.412	3.653	2.788	0.600	0.400	185.862	-0.511	5.707	-0.038	-0.916
4680	68.411	8.451	3.670	2.907	0.626	0.374	173.937	-0.469	5.582	-0.008	-0.983
4800	69.282	8.476	3.681	2.989	0.643	0.357	165.733	-0.441	5.493	0.013	-1.031
8640	92.952	9.064	3.937	3.136	0.675	0.325	151.051	-0.393	5.326	0.051	-1.124
10080	100.399	9.218	4.003	3.454	0.743	0.257	119.221	-0.297	4.922	0.134	-1.360
11520	107.331	9.352	4.061	3.557	0.766	0.234	108.942	-0.267	4.776	0.162	-1.450
12960	113.842	9.470	4.113	3.649	0.785	0.215	99.757	-0.242	4.638	0.187	-1.539
14400	120.000	9.575	4.158	3.856	0.830	0.170	79.041	-0.186	4.292	0.248	-1.771
18720	136.821	9.837	4.272	4.343	0.935	0.065	30.344	-0.068	3.119	0.436	-2.729
21600	146.969	9.980	4.334	4.480	0.964	0.036	16.655	-0.037	2.554	0.522	-3.329
24480	156.461	10.106	4.389	4.646	1.000	0.000	0.000	0.000	0.000	#¡NUM!	#¡NUM!
28800	169.706	10.268	4.459	4.642	0.999	0.001	0.412	-0.001	0.744	0.847	-7.028
34560	185.903	10.450	4.539	4.570	0.984	0.016	7.596	-0.016	1.966	0.614	-4.114

3.7. Modelos cinéticos de ajuste aplicados a la liberación de triclosán en nanopartículas de PLGA.

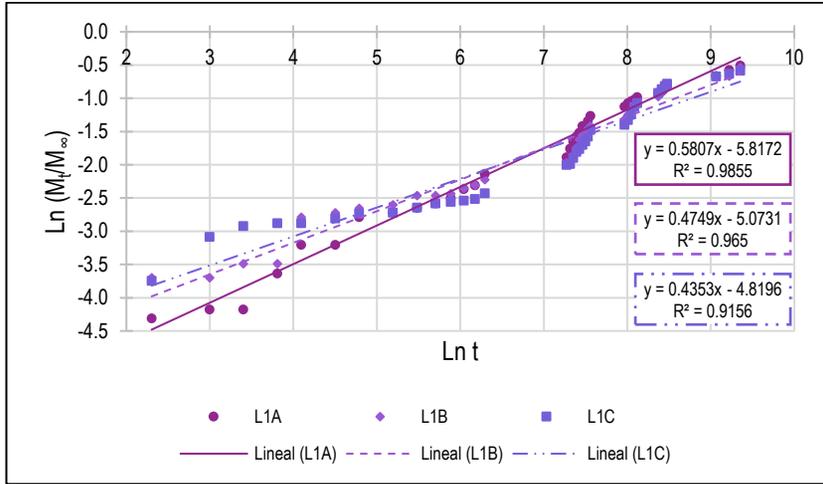


Gráfico 46. Modelo de Peppas aplicado a la liberación de triclosán de nanopartículas de PLGA. Lote 1 (12.3 %).

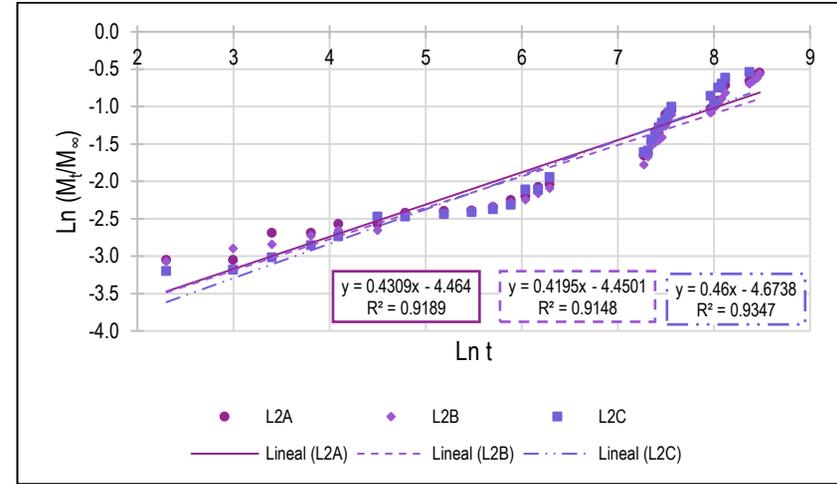


Gráfico 47. Modelo de Peppas aplicado a la liberación de triclosán de nanopartículas de PLGA. Lote 2 (23.1 %).

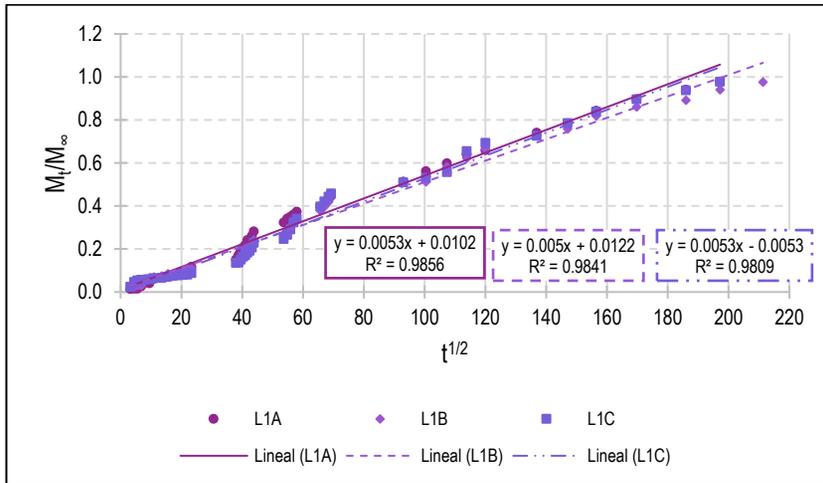


Gráfico 48. Modelo de Higuchi aplicado a la liberación de triclosán de nanopartículas de PLGA. Lote 1 (12.3 %).

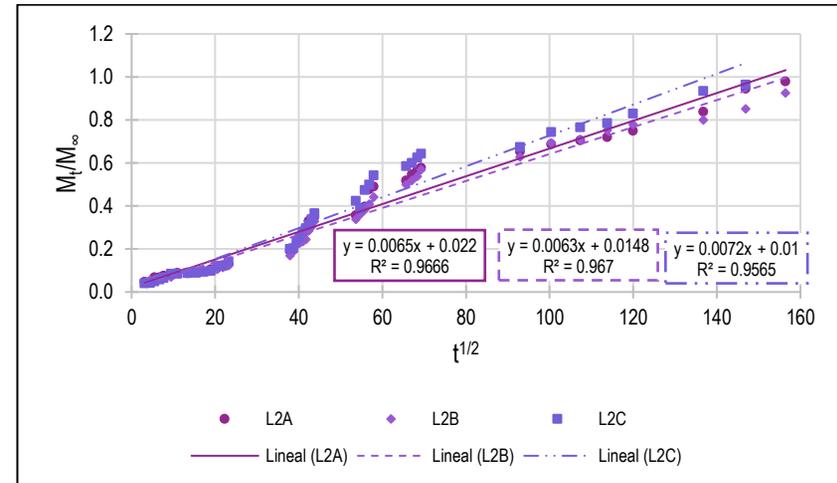


Gráfico 49. Modelo de Higuchi aplicado a la liberación de triclosán de nanopartículas de PLGA. Lote 2 (23.1 %).

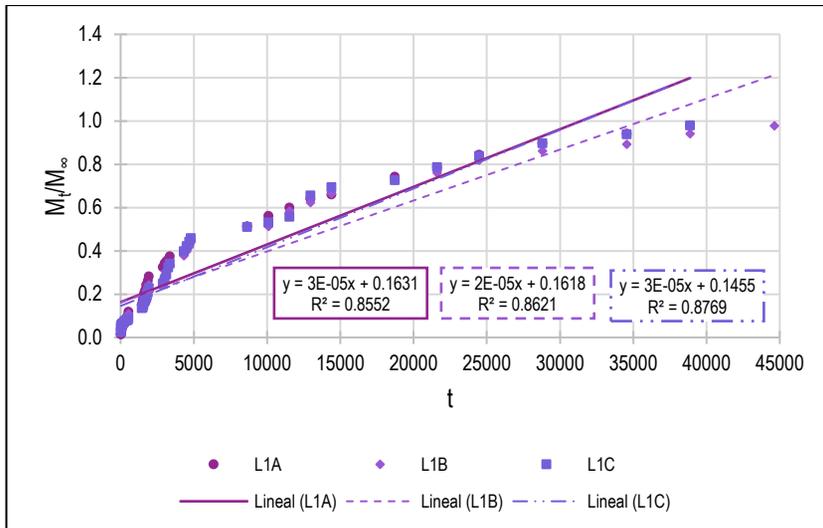


Gráfico 50. Cinética de Orden cero aplicada a la liberación de triclosán de nanopartículas de PLGA. Lote 1 (12.3 %)

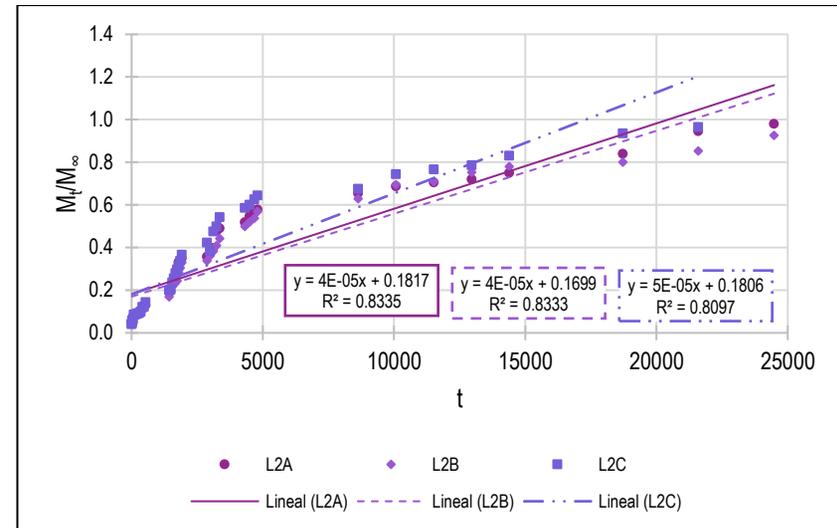


Gráfico 51. Cinética de Orden cero aplicada a la liberación de triclosán de nanopartículas de PLGA. Lote 2 (23.1 %)

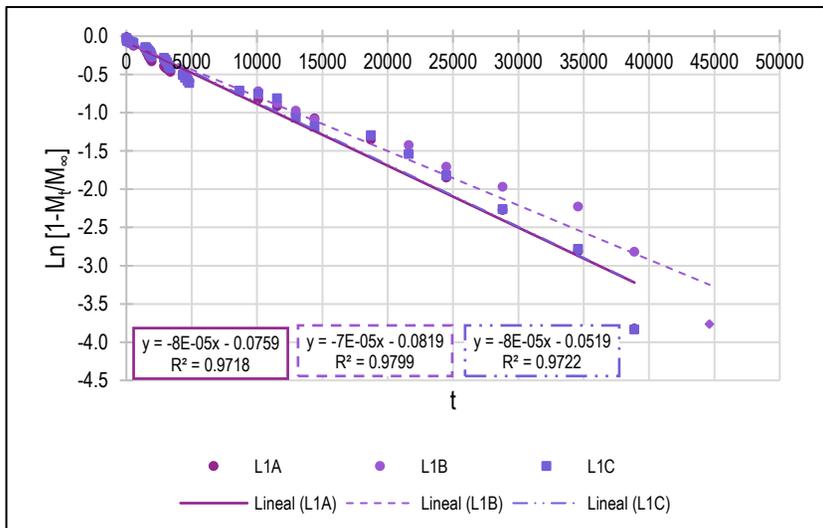


Gráfico 52. Cinética de Primer Orden aplicada a la liberación de triclosán de nanopartículas de PLGA. Lote 1 (12.3 %)

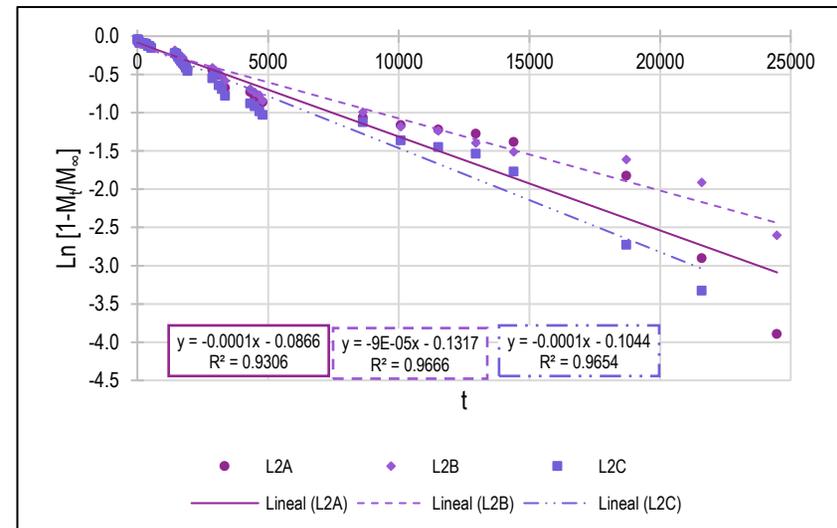


Gráfico 53. Cinética de Primer Orden aplicada a la liberación de triclosán de nanopartículas de PLGA. Lote 2 (23.1 %)

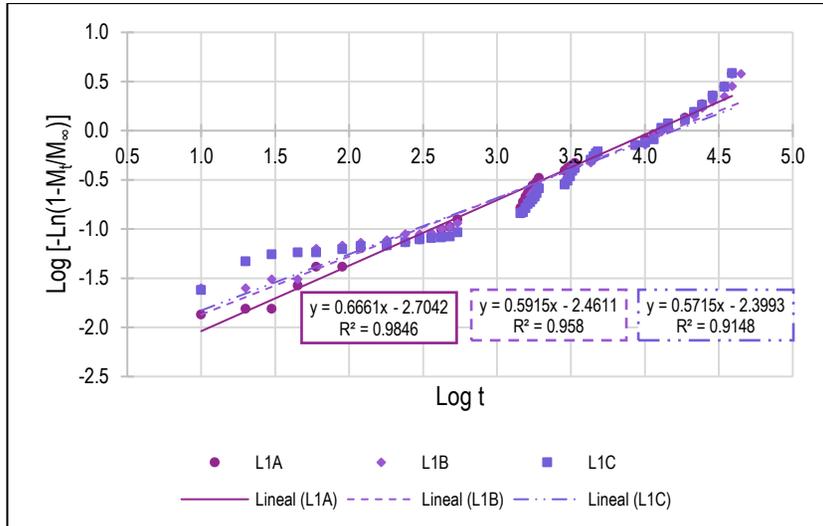


Gráfico 54. Modelo de Weibull aplicado a la liberación de triclosán de nanopartículas de PLGA. Lote 1 (12.3 %)

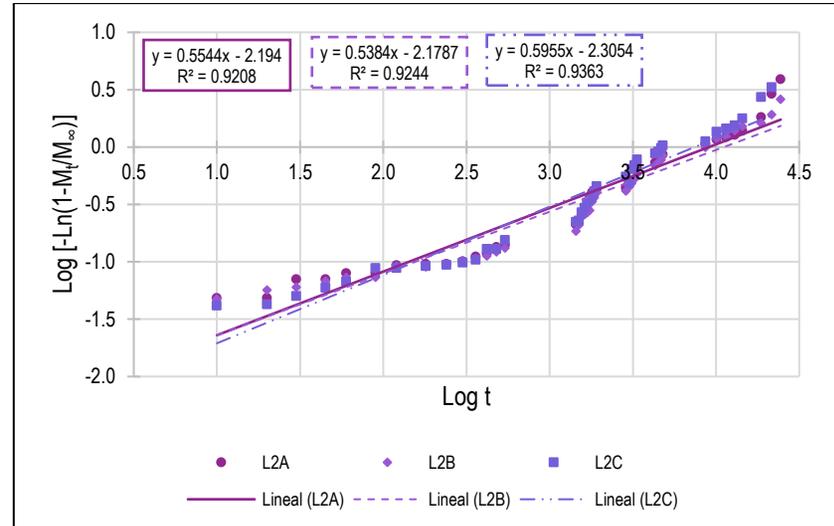


Gráfico 55. Modelo de Weibull aplicado a la liberación de triclosán de nanopartículas de PLGA. Lote 2 (23.1 %)

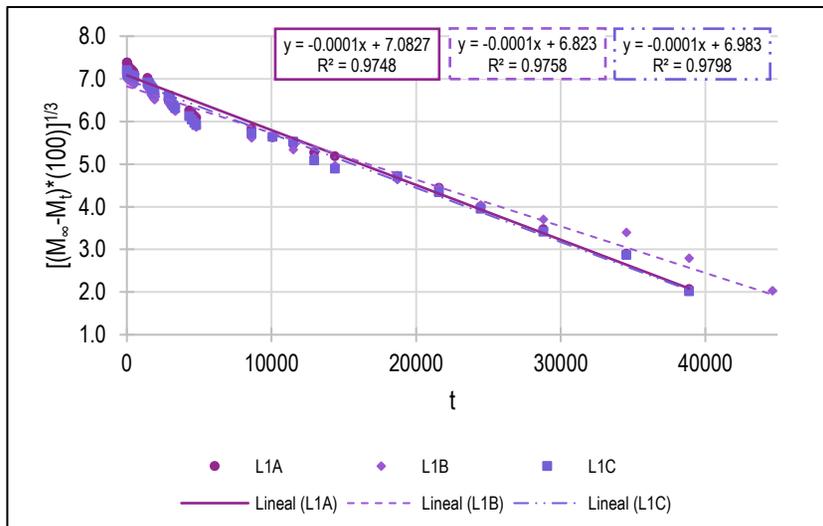


Gráfico 56. Modelo de Hixson - Crowell aplicado a la liberación de triclosán de nanopartículas de PLGA. Lote 1 (12.3 %)

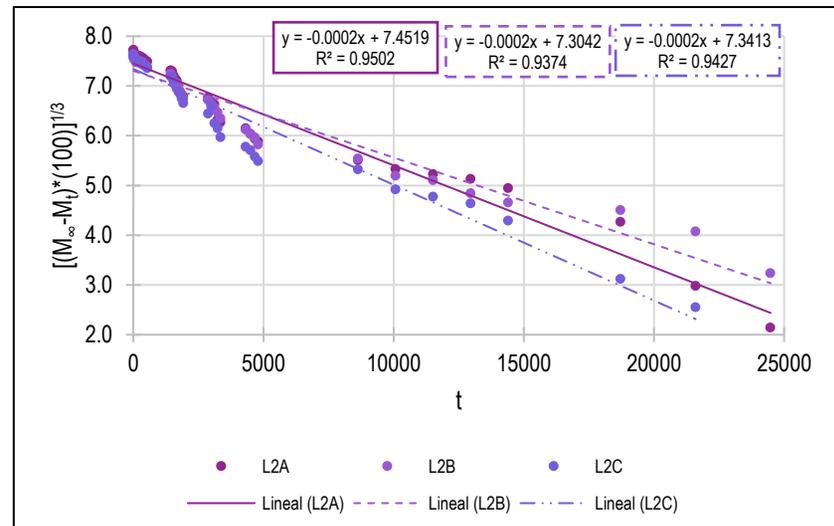


Gráfico 57. Modelo de Hixson - Crowell aplicado a la liberación de triclosán de nanopartículas de PLGA. Lote 2 (23.1 %)

## ANEXO 4. Caracterización fisicoquímica de los geles de Carbopol® 974P NF y Pluronic® F127.

4.1. Evaluación de los atributos (capacidad de propagación, textura y transparencia) de los geles de Carbopol® 974P NF en un rango de concentraciones del 0.25 hasta 2.0% [p/p].

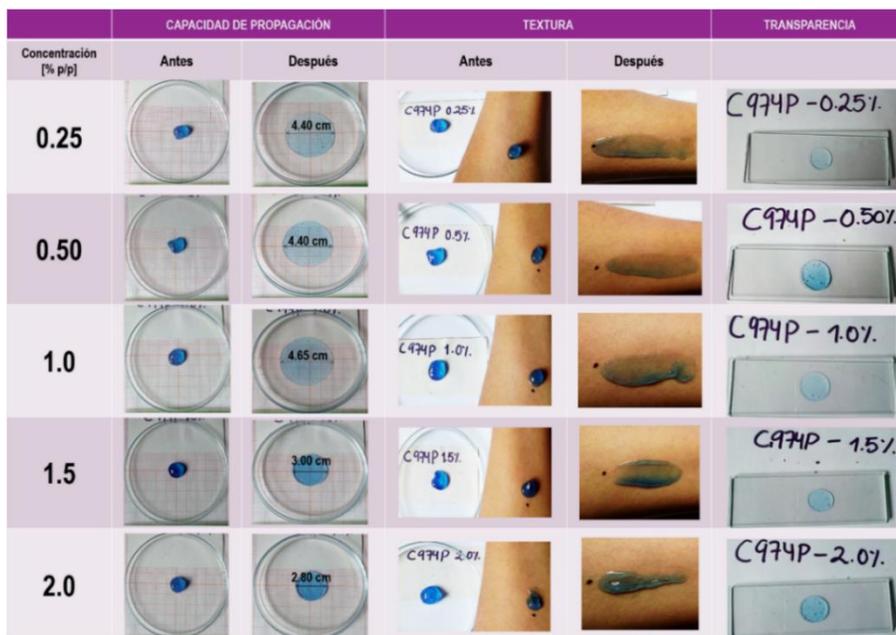


Imagen 30. Fotografías tomadas de los sistemas de Carbopol® 974P NF. Concentraciones del 0.25 al 2.0 % [p/p].

4.2. Evaluación de los atributos (capacidad de propagación, textura y transparencia) de los geles de Pluronic® F127 en un rango de concentraciones del 15 hasta 30 % [p/p].



Imagen 31. Fotografías tomadas de los sistemas de Pluronic® F127. Concentraciones del 15 al 18% [p/p].

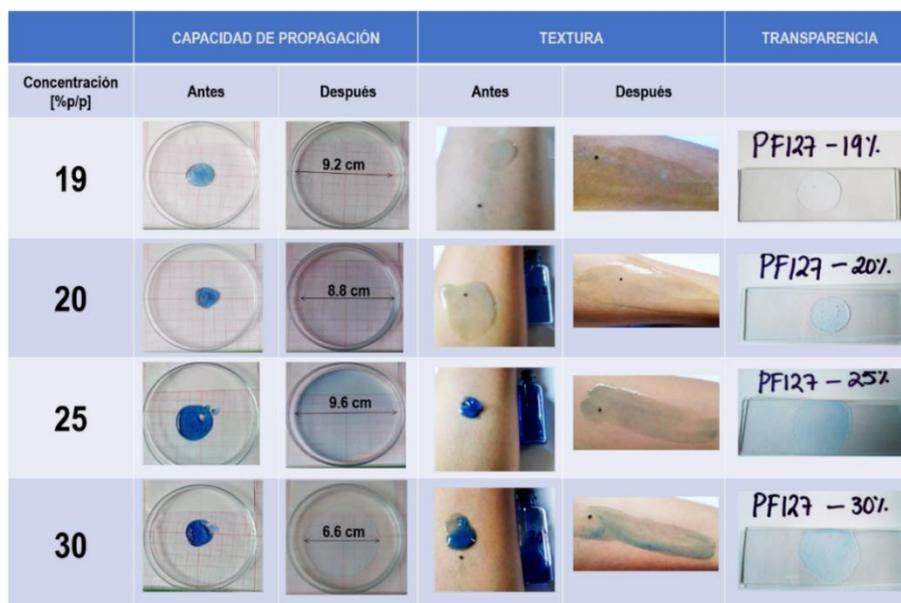


Imagen 32. Fotografías tomadas de los sistemas de Pluronic® F127. Concentraciones 19 al 30 [p/p].

#### 4.3. Caracterización fisicoquímica de los geles de Pluronic® F127 y Carbopol® 974P NF.

##### 4.3.1. Determinación de pH

Tabla 57. Valores obtenidos de la determinación de pH de los geles de Carbopol® 974P NF y Pluronic® F127.

PLURONIC® F127						CARBOPOL® 974P					
[% p/p]	pH			Promedio	Desviación estándar	[% p/p]	pH			Promedio	Desviación estándar
15.00	6.55	6.33	6.66	6.51	0.17	0.25	5.99	6.00	6.00	6.00	0.01
16.00	6.61	6.65	6.63	6.63	0.02	0.50	6.01	6.04	6.05	6.03	0.02
17.00	6.45	6.41	6.39	6.42	0.03	1.00	6.05	6.01	6.06	6.04	0.03
18.00	6.88	6.85	6.89	6.87	0.02	1.50	5.93	5.95	6.00	5.96	0.04
19.00	7.11	7.02	7.07	7.07	0.05	2.00	5.88	5.82	5.80	5.83	0.04
20.00	7.02	7.05	7.13	7.07	0.06						
25.00	7.03	7.11	7.07	7.07	0.04						
30.00	7.23	7.15	7.18	7.19	0.04						

##### 4.3.2. Determinación de temperatura de transición sol – gel (geles de Pluronic® F127).

Tabla 58. Temperatura de transición de sol - gel para los sistemas de Pluronic® F127.

Concentración [% p/p]	Temperatura sol/gel [°C]			Promedio [°C]	Desviación estándar [°C]	25°	37°
15.00	< 40	< 40	< 40	N/A	N/A	sol	sol
16.00	40	40	< 40	40	0		
17.00	40	38	38	38.67	1.15		
18.00	34	36	36	35.33	1.15		
19.00	33	34	32	33.00	1.00	gel	gel
20.00	24	25	24	24.33	0.58		
25.00	19	18	20	19.00	1.00		
30.00	8	11	9	9.33	1.53		

## 4.3.3. Evaluación de extensibilidad (spreadability) o capacidad de propagación.

Tabla 59. Valores obtenidos de la determinación de la capacidad de propagación de Carbopol® 974P NF y Pluronic® F127.

Sistema	Concentración [%p/p]	Diámetro de propagación [cm]			Promedio [cm]	Desviación estándar [ $\pm$ cm]
CARBOPOL® 974P	0.25	4.40	5.10	4.80	4.77	0.35
	0.50	4.40	5.00	4.90	4.77	0.32
	1.00	4.65	5.20	5.00	4.95	0.28
	1.50	3.00	4.30	4.20	3.83	0.72
	2.00	2.80	3.80	4.00	3.53	0.64
PLURONIC® F127	15.00	10.00	10.00	10.00	10.00	0.00
	16.00	10.00	10.00	10.00	10.00	0.00
	17.00	10.00	10.00	9.80	9.93	0.12
	18.00	10.00	9.70	10.00	9.90	0.17
	19.00	9.20	9.50	9.30	9.33	0.15
	20.00	8.80	9.20	9.20	9.07	0.23
	25.00	9.60	8.40	9.00	9.00	0.60
	30.00	6.60	5.90	6.10	6.20	0.36

## 4.3.4. Determinación de viscosidad dinámica (25 y 37°C).

Tabla 60. Viscosidad dinámica [cP] como una función de la velocidad de corte [rpm] a 25° y 37°C.

Sistema	Temperatura [°C]	Concentración [% p/p]	RPM								
			0.3	0.5	1	3	5	12	20	30	50
CARBOPOL® 974P NF	25°	0.25	33497	31416	28474	23785	20013	14267	10769	7463	4350
		0.50	41548	39211	35406	30156	27040	21225	16356	12293	8903
		1.00	55060	51649	46167	40619	36487	28794	22497	16769	13936
		1.50	63880	60310	57880	51810	46879	33758	25973	19794	15902
		2.00	72880	68310	63880	57810	52879	39758	30973	23794	19902
	37°	0.25	30741	27479	23422	19235	16048	10946	7725	5470	3094
		0.50	36941	35083	32497	27493	23461	18348	13642	9573	6657
		1.00	52479	48475	43418	37498	34149	26079	20630	15216	12124
		1.50	60974	57348	53684	47921	42984	31897	24473	18775	15316
		2.00	69971	66179	61416	54749	49348	36647	28161	21046	18065
PLURONIC® F127	25°	15.00	13.39	12.41	11.49	10.95	10.26	9.67	8.59	8.14	7.83
		16.00	21.48	19.64	17.44	15.47	14.69	11.25	10.00	9.00	9.00
		17.00	32.31	28.94	26.54	22.18	20.80	15.64	12.95	11.45	11.05
		18.00	51.57	47.82	45.00	37.26	29.22	20.71	15.96	14.33	13.05
		19.00	180.28	106.32	94.81	75.00	55.07	45.49	37.48	33.38	31.36
		20.00	470.32	229.10	168.75	114.90	95.48	65.19	60.28	55.64	50.05
		25.00	760.00	415.79	336.41	177.59	115.67	80.49	68.42	66.43	64.52
	30.00	982.70	651.23	449.74	249.82	150.46	100.04	83.15	80.00	78.00	
	37°	15.00	55.31	48.05	42.84	39.12	33.26	25.37	21.00	19.50	19.02
		16.00	83.00	66.43	61.47	55.44	48.12	36.15	34.48	33.21	33.08
		17.00	206.20	163.76	122.86	84.16	68.99	50.63	51.04	49.28	49.01
		18.00	613.74	465.80	414.53	227.09	163.57	124.82	111.47	109.94	104.52
		19.00	9107	5924.00	2062.00	872.85	549.77	441.63	422.84	416.17	413.46
		20.00	37510	15479	11479	7478	6219	4138	3016	2978	2910
25.00		54300	21448	16472	11612	10025	6348	5254	5180	5016	
30.00	62770	30174	23328	15971	12176	9479	7473	7324	7307		

## 4.3.5. Determinación del tiempo de residencia

## 4.3.5.1. Método 1: plano inclinado.

Tabla 61. Valores obtenidos de la determinación del tiempo de residencia y distancia recorrida por el método Nakamura &amp; Ohta.

Sistema	Concentración [%p/p]	Distancia recorrida [cm]			Promedio	Desviación estándar [±cm]
		A	B	C		
CARBOPOL® 974P NF	0.25	0.6	0.5	0.5	0.53	0.06
	0.50	0.2	0.2	0.3	0.23	0.06
	1.00	0.10	0.10	0.1	0.10	0.00
	1.50	0.0	0.1	0.0	0.03	0.06
	2.00	0.0	0.0	0.0	0.0	0.00
PLURONIC® F127	15.00	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
	16.00	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
	17.00	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
	18.00	3.8	3.5	4.1	3.80	0.30
	19.00	3.2	3.2	3.5	3.30	0.17
	20.00	2.6	2.9	2.5	2.67	0.21
	25.00	0.5	0.3	0.5	0.43	0.12
30.00	0.5	0.4	0.4	0.43	0.06	
Perioxidin® (hidroxietilcelulosa)	*	1.6	1.8	1.5	1.63	0.15
Sistema	Concentración [%p/p]	Tiempo de residencia [min]			Promedio	Desviación estándar [±min]
		A	B	C		
CARBOPOL® 974P NF	0.25	63	54	47	54.67	8.02
	0.50	73	85	74	77.33	6.65
	1.00	90	98	91	93.00	4.35
	1.50	113	120	118	117.00	3.60
	2.00	120	120	120	120.00	0.00
PLURONIC® F127	15.00	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
	16.00	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
	17.00	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
	18.00	15	18	11	14.67	3.51
	19.00	21	17	25	21.00	4.00
	20.00	40	43	35	39.33	4.04
	25.00	49	51	48	49.33	1.52
30.00	54	51	50	51.67	2.08	
Perioxidin® (hidroxietilcelulosa)	*	13	13	11	12.33	1.15

\* El empaque no indica la concentración del agente gelificante; n/d, no determinado.

## 4.3.5.2. Método 2: aparato de desintegración modificado.

Tabla 62. Valores obtenidos de la determinación del tiempo de residencia mediante la adaptación del aparato de desintegración (USP).

Sistema	Concentración [%p/p]	Tiempo de residencia [min]			Promedio	Desviación estándar [±min]
		A	B	C		
CARBOPOL® 974P NF	0.25	15	14	12	13.67	1.53
	0.50	27	22	25	24.67	2.52
	1.00	31	30	34	31.67	2.08
	1.50	36	41	40	39.00	2.65
	2.00	48	45	47	46.67	1.53
PLURONIC® F127	15.00	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
	16.00	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
	17.00	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
	18.00	7	4	10	7.00	3.00
	19.00	10	18	16	14.67	4.16
	20.00	15	15	15	15.00	0.00
	25.00	23	20	21	21.33	1.53
	30.00	19	21	23	21.00	2.00
Perioxidin® (hidroxietilcelulosa)	*	11	18	23	17.33	6.03

\* El empaque no indica la concentración del agente gelificante; n/d, no determinado.

## 4.3.5.3. Prueba t de Student para tiempo de residencia.

Tabla 63. Prueba t de Student para tiempo de residencia de lote 0.25% [p/p] C974P NF (método 1) y lote 0.25% [p/p] C974P NF (método 2).

	Variable 1	Variable 2
Media	54.67	13.67
Varianza	64.33	2.33
Observaciones	3	3
Varianza agrupada	33.33	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	4	
Estadístico t	8.697	
P(T<=t) una cola	0.00048	
Valor crítico de t (una cola)	2.13	
P(T<=t) dos colas	0.00096	
Valor crítico de t (dos colas)	2.78	

Tabla 64. Prueba t de Student para tiempo de residencia de lote 0.50% [p/p] C974P NF (método 1) y lote 0.50% [p/p] C974P NF (método 2).

	Variable 1	Variable 2
Media	77.33	24.67
Varianza	44.33	6.33
Observaciones	3	3
Varianza agrupada	25.33	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	4	
Estadístico t	12.815	
P(T<=t) una cola	0.00011	
Valor crítico de t (una cola)	2.13	
P(T<=t) dos colas	0.00021	
Valor crítico de t (dos colas)	2.78	

Tabla 65. Prueba t de Student para tiempo de residencia de lote 1.00% [p/p] C974P NF (método 1) y lote 1.00% [p/p] C974P NF (método 2).

	Variable 1	Variable 2
Media	93	31.667
Varianza	19	4.333
Observaciones	3	3
Varianza agrupada	11.667	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	4	
Estadístico t	<b>21.992</b>	
P(T<=t) una cola	1.26E-05	
Valor crítico de t (una cola)	2.132	
P(T<=t) dos colas	2.53E-05	
Valor crítico de t (dos colas)	<b>2.776</b>	

Tabla 66. Prueba t de Student para tiempo de residencia de lote 1.50% [p/p] C974P NF (método 1) y lote 1.50% [p/p] C974P NF (método 2).

	Variable 1	Variable 2
Media	117	39
Varianza	13	7
Observaciones	3	3
Varianza agrupada	10	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	4	
Estadístico t	<b>30.209</b>	
P(T<=t) una cola	3.58E-06	
Valor crítico de t (una cola)	2.132	
P(T<=t) dos colas	7.15E-06	
Valor crítico de t (dos colas)	<b>2.776</b>	

Tabla 67. Prueba t de Student para tiempo de residencia de lote 2.00% [p/p] C974P NF (método 1) y lote 2.00% [p/p] C974P NF (método 2).

	Variable 1	Variable 2
Media	120	46.67
Varianza	0	2.33
Observaciones	3	3
Varianza agrupada	1.17	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	4	
Estadístico t	<b>83.152</b>	
P(T<=t) una cola	6.3E-08	
Valor crítico de t (una cola)	2.13	
P(T<=t) dos colas	1.3E-07	
Valor crítico de t (dos colas)	<b>2.78</b>	

**Planteamiento de hipótesis:**

H<sub>0</sub>: No existen diferencias significativas entre los tiempos de residencia de los sistemas de Carbopol® 974P NF obtenidos por el método 1 y aquellos obtenidos por el método 2.

H<sub>i</sub>: Existen diferencias significativas entre los tiempos de residencia de los sistemas de Carbopol® 974P NF obtenidos por el método 1 y aquellos obtenidos por el método 2.

Teniendo como estadístico de contraste lo siguiente:

Sí  $t_{calculada} \leq t_{crítica}$ , se acepta H<sub>0</sub>

Sí  $t_{calculada} \geq t_{crítica}$ , se rechaza H<sub>0</sub>.

## 4.3.6. Análisis de perfil de textura (ATP).

Tabla 68. Resultados de las propiedades mecánicas obtenidas mediante análisis de perfil de textura (ATP) para los sistemas Carbopol® 974P NF (1.5 y 2.0% [p/p]) y Pluronic® F127 (25 y 30% [p/p]).

Sistema	Concentración [% p/p]	Elasticidad [mm]	Cohesividad	Ciclo de dureza1 [N]	Ciclo de dureza 2 [N]	Dureza promedio [N]	Adhesividad [N*mm]
CARBOPOL® 974P NF	1.50%	0.54	0.490	1.860	1.850	1.855	-1.140
		0.52	0.960	1.510	1.550	1.530	-1.700
		0.41	0.630	1.480	1.500	1.490	-1.200
	Promedio	0.49	0.693	1.617	1.633	1.625	-1.347
	DE	0.07	0.241	0.211	0.189	0.200	0.307
	2.00%	0.89	0.480	2.000	2.160	2.080	-2.100
		0.88	0.480	2.100	2.000	2.050	-2.050
		0.75	0.620	2.100	2.150	2.125	-2.100
	Promedio	0.84	0.527	2.067	2.103	2.085	-2.083
	DE	0.08	0.081	0.058	0.090	0.038	0.029
PLURONIC® F127	25%	0.92	0.210	0.720	0.770	0.745	-0.500
		0.99	0.190	0.920	0.950	0.935	-0.800
		0.95	0.200	0.950	0.900	0.925	-0.700
	Promedio	0.95	0.200	0.863	0.873	0.868	-0.667
	DE	0.04	0.010	0.125	0.093	0.107	0.153
	30%	1.20	0.200	0.990	1.000	0.995	-0.600
		1.11	0.160	1.000	1.050	1.025	-1.100
		1.12	0.190	1.020	1.100	1.060	-0.400
	Promedio	1.14	0.183	1.003	1.050	1.027	-0.700
	DE	0.05	0.021	0.015	0.050	0.033	0.361
Perioxidin®	*	0.66	0.550	1.100	1.000	1.050	-0.100
		0.64	0.470	1.120	1.080	1.100	-0.300
		0.72	0.510	1.100	1.100	1.100	-0.400
	Promedio	0.67	0.510	1.107	1.060	1.083	-0.267
	DE	0.04	0.040	0.012	0.053	0.029	0.153

\*El empaque no indica la concentración del agente gelificante.

## 4.3.6.1. Análisis estadístico de las propiedades mecánicas evaluadas mediante ATP: Carbopol® 974P NF

Tabla 69. Análisis de varianza de un factor para dureza, Carbopol® 974P NF.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.3174	1	0.3174	15.30	0.02	7.71
Dentro de los grupos	0.083	4	0.02075			
Total	0.4004	5				
<b>Planteamiento de hipótesis:</b> H <sub>0</sub> : No existen diferencias significativas entre los valores de dureza para los sistemas C974P 1.5%[p/p] y C974P 2.0%[p/p]. H <sub>1</sub> : Existen diferencias significativas entre los valores de dureza para los sistemas C974P 1.5%[p/p] y C974P 2.0%[p/p].				<b>Estadístico de contraste:</b> Sí $F_{calculada} \leq F_{critica}$ , se acepta H <sub>0</sub> Sí $F_{calculada} \geq F_{critica}$ , se rechaza H <sub>0</sub> y se acepta H <sub>a</sub> .		

Tabla 70. Análisis de varianza de un factor para adhesividad, Carbopol® 974P NF.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.814016667	1	0.814016667	17.07	0.01	7.71
Dentro de los grupos	0.190733333	4	0.047683333			
Total	1.00475	5				
<b>Planteamiento de hipótesis:</b> H <sub>0</sub> : No existen diferencias significativas entre los valores de adhesividad para los sistemas C974P 1.5%[p/p] y C974P 2.0%[p/p]. H <sub>1</sub> : Existen diferencias significativas entre los valores de adhesividad para los sistemas C974P 1.5%[p/p] y C974P 2.0%[p/p].				<b>Estadístico de contraste:</b> Sí $F_{calculada} \leq F_{critica}$ , se acepta H <sub>0</sub> Sí $F_{calculada} \geq F_{critica}$ , se rechaza H <sub>0</sub> y se acepta H <sub>a</sub> .		

Tabla 71. Análisis de varianza de un factor para cohesividad, Carbopol® 974P NF.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.041666667	1	0.041666667	1.29	0.32	7.71
Dentro de los grupos	0.129533333	4	0.032383333			
Total	0.1712	5				
<b>Planteamiento de hipótesis:</b> H <sub>0</sub> : No existen diferencias significativas entre los valores de cohesividad para los sistemas C974P 1.5%[p/p] y C974P 2.0%[p/p]. H <sub>1</sub> : Existen diferencias significativas entre los valores de cohesividad para los sistemas C974P 1.5%[p/p] y C974P 2.0%[p/p].				<b>Estadístico de contraste:</b> Sí $F_{calculada} \leq F_{crítica}$ , se acepta H <sub>0</sub> Sí $F_{calculada} \geq F_{crítica}$ , se rechaza H <sub>0</sub> y se acepta H <sub>a</sub> .		

Tabla 72. Análisis de varianza de un factor para elasticidad, Carbopol® 974P NF.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.18375	1	0.18375	33.41	0.004	7.71
Dentro de los grupos	0.022	4	0.0055			
Total	0.20575	5				
<b>Planteamiento de hipótesis:</b> H <sub>0</sub> : No existen diferencias significativas entre los valores de elasticidad para los sistemas C974P 1.5%[p/p] y C974P 2.0%[p/p]. H <sub>1</sub> : Existen diferencias significativas entre los valores de elasticidad para los sistemas C974P 1.5%[p/p] y C974P 2.0%[p/p].				<b>Estadístico de contraste:</b> Sí $F_{calculada} \leq F_{crítica}$ , se acepta H <sub>0</sub> Sí $F_{calculada} \geq F_{crítica}$ , se rechaza H <sub>0</sub> y se acepta H <sub>a</sub> .		

#### 4.3.6.2. Análisis estadístico de las propiedades mecánicas evaluadas mediante ATP: Pluronic® F127.

Tabla 73. Análisis de varianza de un factor para dureza, Pluronic® F127.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.037604167	1	0.03767	6.02	0.07	7.71
Dentro de los grupos	0.024983333	4	0.00624			
Total	0.0625875	5				
<b>Planteamiento de hipótesis:</b> H <sub>0</sub> : No existen diferencias significativas entre los valores de dureza para los sistemas PF127 25%[p/p] y PF127 30%[p/p]. H <sub>1</sub> : Existen diferencias significativas entre los valores de dureza para los sistemas PF127 25%[p/p] y PF127 30%[p/p].				<b>Estadístico de contraste:</b> Sí $F_{calculada} \leq F_{crítica}$ , se acepta H <sub>0</sub> Sí $F_{calculada} \geq F_{crítica}$ , se rechaza H <sub>0</sub> y se acepta H <sub>a</sub> .		

Tabla 74. Análisis de varianza de un factor para adhesividad, Pluronic® F127.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.001666667	1	0.001666667	0.02	0.89	7.71
Dentro de los grupos	0.306666667	4	0.076666667			
Total	0.308333333	5				
<b>Planteamiento de hipótesis:</b> H <sub>0</sub> : No existen diferencias significativas entre los valores de adhesividad para los sistemas PF127 25%[p/p] y PF127 30%[p/p]. H <sub>1</sub> : Existen diferencias significativas entre los valores de adhesividad para los sistemas PF127 25%[p/p] y PF127 30%[p/p].				<b>Estadístico de contraste:</b> Sí $F_{calculada} \leq F_{crítica}$ , se acepta H <sub>0</sub> Sí $F_{calculada} \geq F_{crítica}$ , se rechaza H <sub>0</sub> y se acepta H <sub>a</sub> .		

Tabla 75. Análisis de varianza de un factor para cohesividad, Pluronic® F127.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.000416667	1	0.000416667	1.56	0.28	7.71
Dentro de los grupos	0.001066667	4	0.000266667			
Total	0.001483333	5				
<b>Planteamiento de hipótesis:</b> H <sub>0</sub> : No existen diferencias significativas entre los valores de cohesividad para los sistemas PF127 25%[p/p] y PF127 30%[p/p]. H <sub>i</sub> : Existen diferencias significativas entre los valores de cohesividad para los sistemas PF127 25%[p/p] y PF127 30%[p/p].				<b>Estadístico de contraste:</b> Sí $F_{calculada} \leq F_{crítica}$ , se acepta H <sub>0</sub> Sí $F_{calculada} \geq F_{crítica}$ , se rechaza H <sub>0</sub> y se acepta H <sub>a</sub> .		

Tabla 76. Análisis de varianza de un factor para elasticidad, Pluronic® F127.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.05415	1	0.05415	29.54	0.006	7.71
Dentro de los grupos	0.007333333	4	0.001833333			
Total	0.061483333	5				
<b>Planteamiento de hipótesis:</b> H <sub>0</sub> : No existen diferencias significativas entre los valores de elasticidad para los sistemas PF127 25%[p/p] y PF127 30%[p/p]. H <sub>i</sub> : Existen diferencias significativas entre los valores de elasticidad para los sistemas PF127 25%[p/p] y PF127 30%[p/p].				<b>Estadístico de contraste:</b> Sí $F_{calculada} \leq F_{crítica}$ , se acepta H <sub>0</sub> Sí $F_{calculada} \geq F_{crítica}$ , se rechaza H <sub>0</sub> y se acepta H <sub>a</sub> .		

ANEXO 5. Caracterización fisicoquímica de los geles de Carbopol® 974P NF y Pluronic® F127 cargados con nanopartículas de PLGA-triclosán (Lote 2: 23.1% de triclosán cargado).

5.1. Tamaño de partícula, índice de polidispersión y potencial zeta de las partículas obtenidas de la disolución los geles de Carbopol® 974P NF y Pluronic® F127.

Tabla 77. Tamaño de partícula, índice de polidispersión y potencial zeta de geles de Carbopol® 974P (1.5 y 2.0% [p/p]) y Pluronic® F127 (25 y 30% [p/p]) cargados con nanopartículas y, de la suspensión de nanopartículas.

Sistema	Lote	Tamaño de partícula [nm]	Índice de polidispersión	Potencial zeta [mV]
Carbopol® 974P NF	1.50%	535.5	0.184	-13.54
		518.1	0.153	-10.80
		602.4	0.166	-19.02
	Promedio	552.00	0.170	-14.45
	Desviación estándar	44.51	0.020	4.19
	2.00%	517.6	0.231	-20.41
		528.4	0.216	-13.60
		602.1	0.213	-23.01
Promedio	549.37	0.220	-19.01	
Desviación estándar	45.99	0.01	4.86	
Pluronic® F127	25%	490.6	0.204	-8.08
		493.7	0.195	-13.20
		505.9	0.210	-17.69
	Promedio	496.73	0.200	-12.99
	Desviación estándar	8.09	0.01	4.81
	30%	511.4	0.236	-20.79
		497.8	0.222	-9.43
		515.6	0.196	-15.65
Promedio	508.27	0.220	-15.29	
Desviación estándar	9.30	0.020	5.69	
Suspensión de nanopartículas	Lote 2 (23.1% de triclosán cargado)	489.0	0.182	-15.36
		508.4	0.180	-12.26
		520.7	0.250	-25.06
	Promedio	506.04	0.204	-17.56
	Desviación estándar	15.98	0.03	6.004

5.1.1. Análisis estadístico de tamaño de partícula.

Tabla 78. Análisis de varianza de un factor para tamaño de partícula para los geles cargados con nanopartículas (C974P NF: 1.5 y 2.0 % [p/p] y PF127: 25 y 30% [p/p]) y una suspensión de nanopartículas.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	12839.82	4	3209.95	4.26	0.03	3.48
Dentro de los grupos	7532.74	10	753.27			
Total	20372.55536	14				
<b>Planteamiento de hipótesis:</b> H <sub>0</sub> : No existen diferencias significativas entre los valores de tamaño de partícula para la suspensión de nanopartículas y los geles con nanopartículas (C974P y PF127). H <sub>i</sub> : El valor de tamaño de partícula para la solución de nanopartículas y los geles con nanopartículas (C974P y PF127) es diferente para al menos unos de los sistemas.				<b>Estadístico de contraste:</b> Sí $F_{calculada} \leq F_{crítica}$ , se acepta H <sub>0</sub> Sí $F_{calculada} \geq F_{crítica}$ , se rechaza H <sub>0</sub> y se acepta H <sub>a</sub> .		
$F_{calculada} = 4.26 > F_{crítica} = 3.48$ ; como $F_{calculada}$ es mayor que $F_{crítica}$ , se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa, por lo que se dice que los valores de tamaño de partícula de al menos uno de los sistemas son diferentes.						

## 5.1.2. Análisis estadístico de índice de polidispersión.

Tabla 79. Análisis de varianza de un factor para índice de polidispersión para los geles cargados con nanopartículas (C974P NF: 1.5 y 2.0 %[p/p] y PF127: 25 y 30% [p/p]) y una suspensión de nanopartículas.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.151	4	0.037	14.4	0.0004	3.48
Dentro de los grupos	0.026	10	0.002			
Total	0.178	14				

**Planteamiento de hipótesis:**  
 $H_0$ : No existen diferencias significativas entre los valores de índice de polidispersión para la suspensión de nanopartículas y los geles con nanopartículas (C974P y PF127).  
 $H_1$ : El valor de índice de polidispersión para la suspensión de nanopartículas y los geles con nanopartículas (C974P y PF127) es diferente para al menos unos de los sistemas.

**Estadístico de contraste:**  
 Sí  $F_{calculada} \leq F_{crítica}$ , se acepta  $H_0$   
 Sí  $F_{calculada} \geq F_{crítica}$ , se rechaza  $H_0$  y se acepta  $H_a$ .

$F_{calculada} = 14.4 > F_{crítica} = 3.48$ ; como  $F_{calculada}$  es mayor que  $F_{crítica}$ , se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa, por lo que se dice que los valores de índice de polidispersión de al menos uno de los sistemas son diferentes.

Tabla 80. Análisis de varianza de un factor para índice de polidispersión para los geles PF127 cargados con nanopartículas y una suspensión de nanopartículas.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.00030	2	0.00015	0.14	0.87	5.14
Dentro de los grupos	0.00640	6	0.00107			
Total	0.00670	8				

**Planteamiento de hipótesis:**  
 $H_0$ : No existen diferencias significativas entre los valores de índice de polidispersión para la suspensión de nanopartículas y los geles con nanopartículas (PF127).  
 $H_1$ : El valor de tamaño de partícula para la suspensión de nanopartículas y los geles con nanopartículas (PF127) es diferente para al menos unos de los sistemas.

**Estadístico de contraste:**  
 Sí  $F_{calculada} \leq F_{crítica}$ , se acepta  $H_0$   
 Sí  $F_{calculada} \geq F_{crítica}$ , se rechaza  $H_0$  y se acepta  $H_a$ .

$F_{calculada} = 0.14 < F_{crítica} = 5.14$ ; como  $F_{crítica}$  es mayor que  $F_{calculada}$ , se acepta la hipótesis nula, por lo que se dice que no existen diferencias significativas entre los valores de índice de polidispersión para la solución de nanopartículas y los geles con nanopartículas (PF127).

## 5.1.3. Análisis estadístico de potencial zeta.

Tabla 81. Análisis de varianza de un factor para potencial zeta para los geles cargados con nanopartículas (C974P NF: 1.5 y 2.0 %[p/p] y PF127: 25 y 30% [p/p]) y una suspensión de nanopartículas.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	6.31	4	1.58	0.08	0.99	3.48
Dentro de los grupos	201.89	10	20.19			
Total	208.20	14				

**Planteamiento de hipótesis:**  
 $H_0$ : No existen diferencias significativas entre los valores de potencial zeta para la suspensión de nanopartículas y los geles con nanopartículas (C974P y PF127).  
 $H_1$ : El valor de potencial zeta para la suspensión de nanopartículas y los geles con nanopartículas (C974P y PF127) es diferente para al menos unos de los sistemas.

**Estadístico de contraste:**  
 Sí  $F_{calculada} \leq F_{crítica}$ , se acepta  $H_0$   
 Sí  $F_{calculada} \geq F_{crítica}$ , se rechaza  $H_0$  y se acepta  $H_a$ .

$F_{calculada} = 0.08 < F_{crítica} = 3.48$ ; como  $F_{crítica}$  es mayor que  $F_{calculada}$ , se acepta la hipótesis nula, por lo que se dice que no existen diferencias significativas entre los valores de potencial zeta para la solución de nanopartículas y los geles con nanopartículas (C974P y PF127).

## 5.2. Determinación de pH.

Tabla 82. Valores obtenidos de la determinación de pH de los geles de Carbopol® 974P NF y Pluronic® F127 cargados con nanopartículas y geles de Carbopol® 974P NF y Pluronic® F127 con triclosán.

Sistema		A	B	C	Promedio	Desviación estándar
PLURONIC® F127 25%	Triclosán	7.26	6.16	6.95	6.79	0.567
PLURONIC® F127 30%		7.15	7.2	7.18	7.18	0.025
CARBOPOL® 974P 1.5%		6.09	6.03	6.05	6.06	0.031
CARBOPOL® 974P 2.0%		6.14	5.52	5.65	5.77	0.327
PLURONIC® F127 25%	NP's	7.02	7.1	6.94	7.02	0.080
PLURONIC® F127 30%		7.20	7.14	7.03	7.12	0.086
CARBOPOL® 974P 1.5%		5.41	5.88	5.72	5.67	0.239
CARBOPOL® 974P 2.0%		5.39	6.01	5.94	5.78	0.340

## 5.2.1. Análisis estadístico de pH

Tabla 83. Análisis de varianza de un solo factor para pH para los geles de Carbopol® 974P NF cargados con nanopartículas, geles de Carbopol® 974P NF con triclosán y geles de Carbopol® 974P NF (control).

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.296	5	0.059	1.25	0.34	3.11
Dentro de los grupos	0.567	12	0.047			
Total	0.862	17				
<b>Planteamiento de hipótesis:</b> H <sub>0</sub> : No existen diferencias significativas entre los valores de pH para los geles de Carbopol® 974P NF con nanopartículas, los geles con triclosán y geles control. H <sub>i</sub> : El valor de pH para los geles de Carbopol® 974P NF con nanopartículas, geles con triclosán y geles control es diferente para al menos uno de los sistemas.				<b>Estadístico de contraste:</b> Sí $F_{calculada} \leq F_{critica}$ , se acepta H <sub>0</sub> . Sí $F_{calculada} \geq F_{critica}$ , se rechaza H <sub>0</sub> y se acepta H <sub>a</sub> .		
F <sub>calculada</sub> = 1.25 < F <sub>critica</sub> = 3.11; como F <sub>critica</sub> es mayor que F <sub>calculada</sub> , se acepta la hipótesis nula, por lo que se dice que no existen diferencias significativas entre los valores de pH para los geles de Carbopol® 974P NF con nanopartículas, los geles con triclosán y geles control.						

Tabla 84. Análisis de varianza de un solo factor para pH para los geles de Pluronic® F127 cargados con nanopartículas, geles de Pluronic® F127 con triclosán y geles de Pluronic® F127 (control).

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.325	5	0.065	1.15	0.39	3.11
Dentro de los grupos	0.679	12	0.057			
Total	1.004	17				
<b>Planteamiento de hipótesis:</b> H <sub>0</sub> : No existen diferencias significativas entre los valores de pH para los geles de Pluronic® F127 con nanopartículas, los geles con triclosán y geles control. H <sub>i</sub> : El valor de pH para los geles de Pluronic® F127 con nanopartículas, geles con triclosán y geles control es diferente para al menos uno de los sistemas.				<b>Estadístico de contraste:</b> Sí $F_{calculada} \leq F_{critica}$ , se acepta H <sub>0</sub> . Sí $F_{calculada} \geq F_{critica}$ , se rechaza H <sub>0</sub> y se acepta H <sub>a</sub> .		
F <sub>calculada</sub> = 1.15 < F <sub>critica</sub> = 3.11; como F <sub>critica</sub> es mayor que F <sub>calculada</sub> , se acepta la hipótesis nula, por lo que se dice que no existen diferencias significativas entre los valores de pH para los geles de Pluronic® F127 con nanopartículas, los geles con triclosán y geles control.						

5.3. Evaluación de extensibilidad (spreadability).

Tabla 85. Valores obtenidos de la determinación de capacidad de propagación de los geles de Carbopol® 974P NF y Pluronic® F127 cargados con nanopartículas y geles de Carbopol® 974P NF y Pluronic® F127 con triclosán.

Sistema		Diámetro de propagación [cm]			Promedio	Desviación estándar [±cm]
PLURONIC® F127 25%	Triclosán	8.8	8.9	9	8.90	0.10
PLURONIC® F127 30%		6.8	6.0	6.1	6.30	0.44
CARBOPOL® 974P 1.5%		4.1	3.8	4.1	4.00	0.17
CARBOPOL® 974P 2.0%		3.2	3.8	4.0	3.67	0.42
PLURONIC® F127 25%	NP's	8.5	8.7	7.9	8.37	0.42
PLURONIC® F127 30%		5.5	6.2	5.8	5.83	0.35
CARBOPOL® 974P 1.5%		4.6	4.5	4.0	4.37	0.32
CARBOPOL® 974P 2.0%		3.8	4.2	4.1	4.03	0.21

5.3.1. Análisis estadístico de extensibilidad.

Tabla 86. Análisis de varianza de un solo factor para capacidad de propagación de los geles de Carbopol® 974P NF cargados con nanopartículas, geles de Carbopol® 974P NF con triclosán y geles de Carbopol® 974P NF (control).

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	1.3161	5	0.2632	1.23	0.35	3.11
Dentro de los grupos	2.5733	12	0.2144			
Total	3.8894	17				

**Planteamiento de hipótesis:**  
 $H_0$ : No existen diferencias significativas entre los valores de capacidad de propagación para los geles de Carbopol® 974P NF con nanopartículas, los geles con triclosán y geles control.  
 $H_1$ : El valor de capacidad de propagación para los geles de Carbopol® 974P NF con nanopartículas, geles con triclosán y geles control es diferente para al menos uno de los sistemas.

**Estadístico de contraste:**  
 Sí  $F_{calculada} \leq F_{crítica}$ , se acepta  $H_0$   
 Sí  $F_{calculada} \geq F_{crítica}$ , se rechaza  $H_0$  y se acepta  $H_a$ .

$F_{calculada} = 1.23 < F_{crítica} = 3.11$ ; como  $F_{crítica}$  es mayor que  $F_{calculada}$ , se acepta la hipótesis nula, por lo que se dice que no existen diferencias significativas entre los valores de pH para los geles de Carbopol® 974P NF con nanopartículas, los geles con triclosán y geles control.

Tabla 87. Análisis de varianza de un solo factor para capacidad de propagación para los geles de Pluronic® F127 cargados con nanopartículas, geles de Pluronic® F127 con triclosán y geles de Pluronic® F127 (control).

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.6956	5	0.3478	1.92	0.23	3.11
Dentro de los grupos	1.0867	12	0.1811			
Total	1.7822	17				

**Planteamiento de hipótesis:**  
 $H_0$ : No existen diferencias significativas entre los valores de capacidad de propagación para los geles de Pluronic® F127 con nanopartículas, los geles con triclosán y geles control.  
 $H_1$ : El valor de capacidad de propagación para los geles de Pluronic® F127 con nanopartículas, geles con triclosán y geles control es diferente para al menos uno de los sistemas.

**Estadístico de contraste:**  
 Sí  $F_{calculada} \leq F_{crítica}$ , se acepta  $H_0$   
 Sí  $F_{calculada} \geq F_{crítica}$ , se rechaza  $H_0$  y se acepta  $H_a$ .

$F_{calculada} = 1.92 < F_{crítica} = 3.11$ ; como  $F_{crítica}$  es mayor que  $F_{calculada}$ , se acepta la hipótesis nula, por lo que se dice que no existen diferencias significativas entre los valores de pH para los geles de Pluronic® F127 con nanopartículas, los geles con triclosán y geles control.

## 5.4. Determinación de temperatura de transición sol – gel (geles de Pluronic® F127).

Tabla 88. Temperatura de transición de fase para los sistemas de Pluronic® F127 cargados con nanopartículas y geles de Pluronic® F127 cargados con triclosán.

Sistema		Temperatura [°C]			Promedio	Desviación estándar [±°C]
PLURONIC® F127 25%	Triclosán	18	15	16	16.3	1.53
PLURONIC® F127 30%		10	8	11	9.7	1.53
PLURONIC® F127 25%	NP's	15	14	15	14.7	0.58
PLURONIC® F127 30%		7	6	6	6.3	0.58

## 5.4.1. Análisis estadístico de temperatura de transición sol -gel (geles Pluronic® F127).

Tabla 89. Análisis de varianza de un solo factor para temperatura de gelificación para los geles Pluronic® F127 25% [p/p] cargados con nanopartículas, geles Pluronic® F127 25% [p/p] cargados con triclosán y geles Pluronic® F127 25% [p/p] cargados (control).

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	28.67	2	14.33	11.7	0.01	5.14
Dentro de los grupos	7.33	6	1.22			
Total	36	8				

**Planteamiento de hipótesis:**  
 $H_0$ : No existen diferencias significativas entre los valores de temperatura de gelificación para los geles de Pluronic® F127 25% con nanopartículas, los geles con triclosán y geles control.  
 $H_1$ : El valor de temperatura de gelificación para los geles de Pluronic® F127 25% con nanopartículas, geles con triclosán y geles control es diferente para al menos uno de los sistemas.

**Estadístico de contraste:**  
 Sí  $F_{calculada} \leq F_{crítica}$ , se acepta  $H_0$   
 Sí  $F_{calculada} \geq F_{crítica}$ , se rechaza  $H_0$  y se acepta  $H_a$ .

$F_{calculada} = 11.7 > F_{crítica} = 5.14$ ; como  $F_{crítica}$  es menor que  $F_{calculada}$ , se rechaza la hipótesis nula, por lo que se dice que al menos el valor de temperatura de gelificación para los geles de Pluronic® F127 25% con nanopartículas, geles con triclosán y geles control es diferente para al menos uno de los sistemas.

Tabla 90. Análisis de varianza de un solo factor para temperatura de gelificación para los geles de Pluronic® F127 30% [p/p] cargados con nanopartículas, geles de Pluronic® F127 30% [p/p] cargados con triclosán y geles de Pluronic® F127 30% [p/p] (control).

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	20.22	2	10.11	6.07	0.04	5.14
Dentro de los grupos	10	6	1.67			
Total	30.22	8				

**Planteamiento de hipótesis:**  
 $H_0$ : No existen diferencias significativas entre los valores de temperatura de gelificación para los geles de Pluronic® F127 30% con nanopartículas, los geles con triclosán y geles control.  
 $H_1$ : El valor de temperatura de gelificación para los geles de Pluronic® F127 30% con nanopartículas, geles con triclosán y geles control es diferente para al menos uno de los sistemas.

**Estadístico de contraste:**  
 Sí  $F_{calculada} \leq F_{crítica}$ , se acepta  $H_0$   
 Sí  $F_{calculada} \geq F_{crítica}$ , se rechaza  $H_0$  y se acepta  $H_a$ .

$F_{calculada} = 6.07 > F_{crítica} = 5.14$ ; como  $F_{crítica}$  es menor que  $F_{calculada}$ , se rechaza la hipótesis nula, por lo que se dice que al menos el valor de temperatura de gelificación para los geles de Pluronic® F127 30% con nanopartículas, geles con triclosán y geles control es diferente para al menos uno de los sistemas.

## 5.5. Determinación de viscosidad dinámica (25 y 37°C).

Tabla 91. Viscosidad dinámica [cP] como una función de la velocidad de corte [rpm] a 25° y 37°C de los geles de Carbopol® 974P NF y Pluronic® F127 cargados con nanopartículas (C974P-NP's y PF127-NP's) y geles de Carbopol® 974P NF y Pluronic® F127 cargados con triclosán (C974P-Triclosán y PF127-Triclosán).

Sistema	RPM																	
	0.3	0.5	1	3	5	12	20	30	50	0.3	0.5	1	3	5	12	20	30	50
	25°C									37°C								
PF127 25% [p/p]-Triclosán	678.55	369.35	310.3	137.49	91.33	62.77	60.11	60.1	62.46	42970	16730	15389	11044	9637	5472	4518	4624	5133
PF127 25% [p/p]-NP'S	964.25	817.43	488.92	194.50	123.41	69.08	61.15	69.94	68.67	90980	52254	17610	15007	13642	6016	5981	5988	6010
PF127 30% [p/p]-Triclosán	916.49	692.61	428.14	192.95	133.76	63.44	61.08	67.23	60.43	65218	26862	19427	16587	10094	6472	5846	6235	6021
PF127 30% [p/p]-NP'S	1115.84	939.25	667.03	308.46	194.01	85.32	77.67	72.89	77.48	92874	40769	26976	18460	11971	8046	7944	7018	7020
C974P 1.5% [p/p]-Triclosán	62489	57645	53497	55347	48921	31646	27965	21409	13477	53892	48863	51050	44857	42066	26342	21047	18080	13472
C974P 1.5% [p/p]-NP'S	48271	35009	29336	25510	21730	19482	18997	16472	12641	42467	30251	27136	24674	17936	15340	13650	15138	11205
C974P 2.0% [p/p]-Triclosán	70843	62498	59478	55940	41060	36690	28500	21940	24690	64351	63278	62479	51327	49510	37624	25943	19468	17006
C974P 2.0% [p/p]-NP'S	54194	41007	33947	30475	28410	26475	26264	20678	20351	42954	33501	30499	27605	25694	21320	23382	15653	15597

## 5.6. Análisis de perfil de textura (ATP).

Tabla 92. Resultados de las propiedades mecánicas obtenidas mediante análisis de perfil de textura (ATP) para los sistemas de Carbopol® 974P NF cargados con nanopartículas y geles de Carbopol® 974P NF cargados con triclosán.

Sistema	Concentración [% p/p]	Carga	Elasticidad [mm]	Cohesividad	Ciclo de Dureza 1 [N]	Ciclo de dureza 2 [N]	Dureza Promedio [N]	Adhesividad [N*mm]	
CARBOPOL® 974P NF	1.50%	Triclosán	0.38	0.54	1.47	1.5	1.49	-1.24	
			0.45	0.52	1.51	1.5	1.51	-1.25	
			0.42	0.55	1.5	1.32	1.41	-1.29	
		Promedio	0.42	0.54	1.49	1.44	1.47	-1.26	
		Desviación estándar	0.04	0.02	0.02	0.10	0.05	0.03	
		NP's	0.46	0.45	1.3	1.2	1.25	-0.9	
	2.00%	Triclosán	0.42	0.47	1.3	1.3	1.30	-0.5	
			0.48	0.42	1.4	1.3	1.35	-0.6	
			Promedio	0.45	0.45	1.33	1.27	1.30	-0.67
		Desviación estándar	0.03	0.03	0.06	0.06	0.05	0.21	
		2.00%	Triclosán	0.72	0.48	2.00	2.00	2.00	-2.0
				0.69	0.51	1.90	1.80	1.85	-2.0
	0.8			0.43	1.90	1.90	1.90	-2.0	
	Promedio		0.74	0.47	1.93	1.90	1.92	-2.00	
	Desviación estándar		0.06	0.04	0.06	0.10	0.08	0.00	
	NP's		0.87	0.48	1.80	1.80	1.60	-1.84	
	2.00%	NP's	0.70	0.46	1.85	1.80	1.80	-1.73	
			0.85	0.40	1.81	1.70	1.70	-1.91	
Promedio			0.81	0.45	1.82	1.77	1.70	-1.83	
Desviación estándar		0.09	0.04	0.03	0.06	0.10	0.09		

Tabla 93. Resultados de las propiedades mecánicas obtenidas mediante análisis de perfil de textura (ATP) para los sistemas de Pluronic® F127 cargados con nanopartículas y geles Pluronic® F127 cargados con triclosán.

Sistema	Concentración [% p/p]	Carga	Elasticidad [mm]	Cohesividad	Ciclo de Dureza 1 [N]	Ciclo de dureza 2 [N]	Dureza Promedio [N]	Adhesividad [N*mm]	
PLURONIC® F127	25 %	Triclosán	0.80	0.20	0.80	1.00	0.90	-0.60	
			1.00	0.15	0.90	0.90	0.90	-0.70	
			1.00	0.20	0.80	0.90	0.85	-0.60	
		Promedio	0.93	0.18	0.83	0.93	0.88	-0.63	
		Desviación estándar	0.12	0.03	0.06	0.06	0.03	0.06	
		NP's	0.93	0.20	0.60	0.70	0.65	-0.40	
	30 %	Triclosán	0.95	0.18	0.60	0.80	0.70	-0.30	
			0.93	0.21	0.50	0.50	0.50	-0.30	
			Promedio	0.94	0.20	0.57	0.67	0.62	-0.33
		Desviación estándar	0.01	0.02	0.06	0.15	0.10	0.06	
		30 %	Triclosán	1.08	0.15	0.9	0.8	0.85	-0.6
				0.94	0.2	0.8	0.7	0.75	-0.7
	0.93			0.11	1	0.8	0.90	-0.5	
	Promedio		0.98	0.15	0.90	0.77	0.83	-0.60	
	Desviación estándar		0.08	0.05	0.10	0.06	0.08	0.10	
	NP's		1.10	0.2	0.7	0.6	0.65	-0.4	
	30 %	NP's	1.10	0.2	0.8	0.6	0.70	-0.2	
			1.14	0.16	0.7	0.6	0.65	-0.5	
Promedio			1.11	0.19	0.73	0.60	0.67	-0.37	
Desviación estándar		0.02	0.02	0.06	0.00	0.03	0.15		

5.6.1. Análisis estadístico de las propiedades mecánicas evaluadas mediante ATP a los geles de Carbopol® 974P cargados con nanopartículas y Carbopol® 974P cargados con triclosán.

5.6.1.1. Análisis de varianza para el factor dureza en geles de geles de Carbopol® 974P cargados con nanopartículas y Carbopol® 974P cargados con triclosán.

Tabla 94. Análisis de varianza de un factor para dureza de los geles de Carbopol® 974P 1.5% [p/p] cargados con nanopartículas, geles de Carbopol® 974P 1.5% [p/p] cargados con triclosán y geles Carbopol® 974P 1.5% [p/p] (control).

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.1585	2	0.0792	<b>5.273</b>	<b>0.048</b>	<b>5.14</b>
Dentro de los grupos	0.0902	6	0.0150			
Total	0.2486	8				
<b>Planteamiento de hipótesis:</b> H <sub>0</sub> : No existen diferencias significativas entre los valores de dureza para los sistemas C974P 1.5% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco). H <sub>1</sub> : Existen diferencias significativas entre los valores de dureza para al menos uno de los sistemas C974P 1.5% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).				<b>Estadístico de contraste:</b> Sí $F_{calculada} \leq F_{crítica}$ , se acepta H <sub>0</sub> Sí $F_{calculada} \geq F_{crítica}$ , se rechaza H <sub>0</sub> y se acepta H <sub>a</sub> .		
<b>F<sub>calculada</sub> = 5.273 &gt; F<sub>crítica</sub> = 5.14</b> ; como F <sub>crítica</sub> es menor que F <sub>calculada</sub> , se rechaza la hipótesis nula, por lo que se dice que existen diferencias significativas entre los valores de dureza para al menos uno de los sistemas C974P 1.5% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).						

Tabla 95. Análisis de varianza de un factor para dureza de los geles Carbopol® 974P 2.0% [p/p] cargados con nanopartículas, geles de Carbopol® 974P 2.0% [p/p] cargados con triclosán y geles Carbopol® 974P 2.0% [p/p] (control).

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.2235	2	0.1118	<b>19.426</b>	<b>0.002</b>	<b>5.14</b>
Dentro de los grupos	0.0345	6	0.0058			
Total	0.2580	8				
<b>Planteamiento de hipótesis:</b> H <sub>0</sub> : No existen diferencias significativas entre los valores de dureza para los sistemas C974P 2.0% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco). H <sub>1</sub> : Existen diferencias significativas entre los valores de dureza para al menos uno de los sistemas C974P 2.0% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).				<b>Estadístico de contraste:</b> Sí $F_{calculada} \leq F_{crítica}$ , se acepta H <sub>0</sub> Sí $F_{calculada} \geq F_{crítica}$ , se rechaza H <sub>0</sub> y se acepta H <sub>a</sub> .		
<b>F<sub>calculada</sub> = 19.426 &gt; F<sub>crítica</sub> = 5.14</b> ; como F <sub>crítica</sub> es menor que F <sub>calculada</sub> , se rechaza la hipótesis nula, por lo que se dice que existen diferencias significativas entre los valores de dureza para al menos uno de los sistemas C974P 2.0% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).						

5.6.1.2. Análisis de varianza para el factor adhesividad en geles de geles de Carbopol® 974P cargados con nanopartículas y Carbopol® 974P cargados con triclosán.

Tabla 96. Análisis de varianza de un factor para adhesividad de los geles de Carbopol® 974P 1.5% [p/p] cargados con nanopartículas, geles de Carbopol® 974P 1.5% [p/p] cargados con triclosán y geles de Carbopol® 974P 1.5% [p/p] (control).

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.8220	2	0.4110	<b>8.90</b>	<b>0.02</b>	<b>5.14</b>
Dentro de los grupos	0.2771	6	0.0462			
Total	1.0991	8				
<b>Planteamiento de hipótesis:</b> H <sub>0</sub> : No existen diferencias significativas entre los valores de adhesividad para los sistemas C974P 1.5% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco). H <sub>1</sub> : Existen diferencias significativas entre los valores de dureza para al menos uno de los sistemas C974P 1.5% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).				<b>Estadístico de contraste:</b> Sí $F_{calculada} \leq F_{crítica}$ , se acepta H <sub>0</sub> Sí $F_{calculada} \geq F_{crítica}$ , se rechaza H <sub>0</sub> y se acepta H <sub>a</sub> .		
<b>F<sub>calculada</sub> = 8.90 &gt; F<sub>crítica</sub> = 5.14</b> ; como F <sub>crítica</sub> es menor que F <sub>calculada</sub> , se rechaza la hipótesis nula, por lo que se dice que existen diferencias significativas entre los valores de adhesividad para al menos uno de los sistemas C974P 1.5% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).						

Tabla 97. Análisis de varianza de un factor para adhesividad de los geles de Carbopol® 974P 2.0% [p/p] cargados con nanopartículas, geles Carbopol® 974P 2.0% [p/p] cargados con triclosán y geles de Carbopol® 974P 2.0% [p/p] (control).

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.1029	2	0.0514	<b>17.02</b>	<b>0.003</b>	<b>5.14</b>
Dentro de los grupos	0.0181	6	0.0030			
Total	0.1210	8				
<b>Planteamiento de hipótesis:</b> H <sub>0</sub> : No existen diferencias significativas entre los valores de adhesividad para los sistemas C974P 2.0% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco). H <sub>i</sub> : Existen diferencias significativas entre los valores de adhesividad para al menos uno de los sistemas C974P 2.0% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).				<b>Estadístico de contraste:</b> Sí $F_{calculada} \leq F_{crítica}$ , se acepta H <sub>0</sub> Sí $F_{calculada} \geq F_{crítica}$ , se rechaza H <sub>0</sub> y se acepta H <sub>a</sub> .		
F <sub>calculada</sub> = <b>17.02</b> > F <sub>crítica</sub> = <b>5.14</b> ; como F <sub>crítica</sub> es menor que F <sub>calculada</sub> , se rechaza la hipótesis nula, por lo que se dice que existen diferencias significativas entre los valores de adhesividad para al menos uno de los sistemas C974P 2.0% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).						

### 5.6.1.3. Análisis de varianza para el factor cohesividad en geles de geles de Carbopol® 974P cargados con nanopartículas y Carbopol® 974P cargados con triclosán.

Tabla 98. Análisis de varianza de un factor para cohesividad de los geles Carbopol® 974P 1.5% [p/p] cargados con nanopartículas, geles de Carbopol® 974P 1.5% [p/p] cargados con triclosán y geles Carbopol® 974P 1.5% [p/p] (control).

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.0935	2	0.0467	<b>2.37</b>	<b>0.17</b>	<b>5.14</b>
Dentro de los grupos	0.1182	6	0.0197			
Total	0.2117	8				
<b>Planteamiento de hipótesis:</b> H <sub>0</sub> : No existen diferencias significativas entre los valores de cohesividad para los sistemas C974P 1.5% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco). H <sub>i</sub> : Existen diferencias significativas entre los valores de cohesividad para al menos uno de los sistemas C974P 1.5% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).				<b>Estadístico de contraste:</b> Sí $F_{calculada} \leq F_{crítica}$ , se acepta H <sub>0</sub> Sí $F_{calculada} \geq F_{crítica}$ , se rechaza H <sub>0</sub> y se acepta H <sub>a</sub> .		
F <sub>calculada</sub> = <b>2.37</b> < F <sub>crítica</sub> = <b>5.14</b> ; como F <sub>crítica</sub> es mayor que F <sub>calculada</sub> , se acepta la hipótesis nula, por lo que se dice que no existen diferencias significativas entre los valores de cohesividad para los sistemas C974P 1.5% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).						

Tabla 99. Análisis de varianza de un factor para cohesividad de los geles de Carbopol® 974P 2.0% [p/p] cargados con nanopartículas, geles Carbopol® 974P 2.0% [p/p] cargados con triclosán y geles Carbopol® 974P 2.0% [p/p] (control).

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.0100	2	0.0050	<b>1.51</b>	<b>0.29</b>	<b>5.14</b>
Dentro de los grupos	0.0198	6	0.0033			
Total	0.0298	8				
<b>Planteamiento de hipótesis:</b> H <sub>0</sub> : No existen diferencias significativas entre los valores de cohesividad para los sistemas C974P 2.0% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco). H <sub>i</sub> : Existen diferencias significativas entre los valores de cohesividad para al menos uno de los sistemas C974P 2.0% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).				<b>Estadístico de contraste:</b> Sí $F_{calculada} \leq F_{crítica}$ , se acepta H <sub>0</sub> Sí $F_{calculada} \geq F_{crítica}$ , se rechaza H <sub>0</sub> y se acepta H <sub>a</sub> .		
F <sub>calculada</sub> = <b>1.51</b> < F <sub>crítica</sub> = <b>5.14</b> ; como F <sub>crítica</sub> es mayor que F <sub>calculada</sub> , se acepta la hipótesis nula, por lo que se dice que existen diferencias significativas entre los valores de cohesividad para los sistemas C974P 2.0% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).						

#### 5.6.1.4. Análisis de varianza para el factor elasticidad en geles de Carbopol® 974P cargados con nanopartículas y Carbopol® 974P cargados con triclosán.

Tabla 100. Análisis de varianza de un factor para elasticidad de los geles de Carbopol® 974P 1.5% [p/p] cargados con nanopartículas, geles de Carbopol® 974P 1.5% [p/p] cargados con triclosán y geles Carbopol® 974P 1.5% [p/p] (control).

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.0081	2	0.0040	1.71	0.26	5.14
Dentro de los grupos	0.0141	6	0.0024			
Total	0.022	8				
<b>Planteamiento de hipótesis:</b> H <sub>0</sub> : No existen diferencias significativas entre los valores de elasticidad para los sistemas C974P 1.5% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco). H <sub>1</sub> : Existen diferencias significativas entre los valores de elasticidad para al menos uno de los sistemas C974P 1.5% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).				<b>Estadístico de contraste:</b> Sí $F_{calculada} \leq F_{critica}$ , se acepta H <sub>0</sub> Sí $F_{calculada} \geq F_{critica}$ , se rechaza H <sub>0</sub> y se acepta H <sub>a</sub> .		
F <sub>calculada</sub> = 1.71 < F <sub>critica</sub> = 5.14; como F <sub>critica</sub> es mayor que F <sub>calculada</sub> , se acepta la hipótesis nula, por lo que se dice que no existen diferencias significativas entre los valores de elasticidad para los sistemas C974P 1.5% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).						

Tabla 101. Análisis de varianza de un factor para elasticidad de los geles de Carbopol® 974P 2.0% [p/p] cargados con nanopartículas, geles de Carbopol® 974P 2.0% [p/p] cargados con triclosán y geles Carbopol® 974P 2.0% [p/p] (control).

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.0305	2	0.0152	4.59	0.06	5.14
Dentro de los grupos	0.0199	6	0.0033			
Total	0.0504	8				
<b>Planteamiento de hipótesis:</b> H <sub>0</sub> : No existen diferencias significativas entre los valores de elasticidad para los sistemas C974P 2.0% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco). H <sub>1</sub> : Existen diferencias significativas entre los valores de elasticidad para al menos uno de los sistemas C974P 2.0% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).				<b>Estadístico de contraste:</b> Sí $F_{calculada} \leq F_{critica}$ , se acepta H <sub>0</sub> Sí $F_{calculada} \geq F_{critica}$ , se rechaza H <sub>0</sub> y se acepta H <sub>a</sub> .		
F <sub>calculada</sub> = 4.59 < F <sub>critica</sub> = 5.14; como F <sub>critica</sub> es mayor que F <sub>calculada</sub> , se acepta la hipótesis nula, por lo que se dice que no existen diferencias significativas entre los valores de elasticidad para los sistemas C974P 2.0% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).						

5.6.2. Análisis estadístico de las propiedades mecánicas evaluadas mediante ATP a los geles de Pluronic® F127.cargados con nanopartículas y Pluronic® F127.cargados con triclosán.

5.6.2.1. Análisis de varianza para el factor dureza en geles de geles de Pluronic® F127.cargados con nanopartículas y Pluronic® F127.cargados con triclosán.

Tabla 102. Análisis de varianza de un factor para dureza de los geles de Pluronic® F127 25% [p/p] cargados con nanopartículas, geles de Pluronic® F127 25% [p/p] cargados con triclosán y geles Pluronic® F127 25% [p/p] (control).

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.1347	2	0.0673	8.74	0.017	5.14
Dentro de los grupos	0.0462	6	0.0077			
Total	0.1809	8				
<b>Planteamiento de hipótesis:</b> H <sub>0</sub> : No existen diferencias significativas entre los valores de dureza para los sistemas F127 25% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco). H <sub>i</sub> : Existen diferencias significativas entre los valores de dureza para al menos uno de los sistemas F127 25% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).				<b>Estadístico de contraste:</b> Sí $F_{calculada} \leq F_{critica}$ , se acepta H <sub>0</sub> Sí $F_{calculada} \geq F_{critica}$ , se rechaza H <sub>0</sub> y se acepta H <sub>a</sub> .		
<b>F<sub>calculada</sub> = 8.74 &gt; F<sub>critica</sub> = 5.14;</b> como F <sub>critica</sub> es menor que F <sub>calculada</sub> , se rechaza la hipótesis nula, por lo que se dice que existen diferencias significativas entre los valores de dureza para al menos uno de los sistemas F127 25% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).						

Tabla 103. Análisis de varianza de un factor para dureza de los geles de Pluronic® F127 30% [p/p] cargados con nanopartículas, geles de Pluronic® F127 30% [p/p] cargados con triclosán y geles de Pluronic® F127 30% [p/p] (control).

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.1948	2	0.0974	37.81	0.0004	5.14
Dentro de los grupos	0.0155	6	0.0026			
Total	0.2102	8				
<b>Planteamiento de hipótesis:</b> H <sub>0</sub> : No existen diferencias significativas entre los valores de dureza para los sistemas F127 30% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco). H <sub>i</sub> : Existen diferencias significativas entre los valores de dureza para al menos uno de los sistemas F127 30% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).				<b>Estadístico de contraste:</b> Sí $F_{calculada} \leq F_{critica}$ , se acepta H <sub>0</sub> Sí $F_{calculada} \geq F_{critica}$ , se rechaza H <sub>0</sub> y se acepta H <sub>a</sub> .		
<b>F<sub>calculada</sub> = 37.81 &gt; F<sub>critica</sub> = 5.14;</b> como F <sub>critica</sub> es menor que F <sub>calculada</sub> , se rechaza la hipótesis nula, por lo que se dice que existen diferencias significativas entre los valores de dureza para al menos uno de los sistemas F127 30% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).						

5.6.2.2. Análisis de varianza para el factor adhesividad en geles de geles de Pluronic® F127.cargados con nanopartículas y Pluronic® F127.cargados con triclosán.

Tabla 104. Análisis de varianza de un factor para adhesividad de los geles de Pluronic® F127 25% [p/p] cargados con nanopartículas, geles de Pluronic® F127 25% [p/p] cargados con triclosán y geles de Pluronic® F127 25% [p/p] (control).

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.2022	2	0.0673	10.11	0.01	5.14
Dentro de los grupos	0.0600	6	0.0100			
Total	0.262	8				
<b>Planteamiento de hipótesis:</b> H <sub>0</sub> : No existen diferencias significativas entre los valores de adhesividad para los sistemas F127 25% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco). H <sub>i</sub> : Existen diferencias significativas entre los valores de adhesividad para al menos uno de los sistemas F127 25% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).				<b>Estadístico de contraste:</b> Sí $F_{calculada} \leq F_{critica}$ , se acepta H <sub>0</sub> Sí $F_{calculada} \geq F_{critica}$ , se rechaza H <sub>0</sub> y se acepta H <sub>a</sub> .		
<b>F<sub>calculada</sub> = 10.11 &gt; F<sub>critica</sub> = 5.14;</b> como F <sub>critica</sub> es menor que F <sub>calculada</sub> , se rechaza la hipótesis nula, por lo que se dice que existen diferencias significativas entre los valores de adhesividad para al menos uno de los sistemas F127 25% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).						

Tabla 105. Análisis de varianza de un factor para adhesividad de los geles de Pluronic® F127 30% [p/p] cargados con nanopartículas, geles de Pluronic® F127 30% [p/p] cargados con triclosán y geles de Pluronic® F127 30% [p/p] (control).

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.1756	2	0.0878	1.61	0.275	5.14
Dentro de los grupos	0.3267	6	0.0544			
Total	0.5022	8				
<b>Planteamiento de hipótesis:</b> H <sub>0</sub> : No existen diferencias significativas entre los valores de adhesividad para los sistemas F127 30% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco). H <sub>i</sub> : Existen diferencias significativas entre los valores de adhesividad para al menos uno de los sistemas F127 30% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).				<b>Estadístico de contraste:</b> Sí $F_{calculada} \leq F_{crítica}$ , se acepta H <sub>0</sub> Sí $F_{calculada} \geq F_{crítica}$ , se rechaza H <sub>0</sub> y se acepta H <sub>a</sub> .		
F <sub>calculada</sub> = 1.61 < F <sub>crítica</sub> = 5.14; como F <sub>crítica</sub> es mayor que F <sub>calculada</sub> , se acepta la hipótesis nula, por lo que se dice que no existen diferencias significativas entre los valores de adhesividad para los sistemas F127 30% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).						

### 5.6.2.3. Análisis de varianza para el factor cohesividad en geles de geles de Pluronic® F127.cargados con nanopartículas y Pluronic® F127.cargados con triclosán.

Tabla 106. Análisis de varianza de un factor para cohesividad de los geles de Pluronic® F127 25% [p/p] cargados con nanopartículas, geles de Pluronic® F127 25% [p/p] cargados con triclosán y geles de Pluronic® F127 25% [p/p] (control).

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.0005	2	0.0002	0.60	0.58	5.14
Dentro de los grupos	0.0023	6	0.0004			
Total	0.0028	8				
<b>Planteamiento de hipótesis:</b> H <sub>0</sub> : No existen diferencias significativas entre los valores de cohesividad para los sistemas F127 25% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco). H <sub>i</sub> : Existen diferencias significativas entre los valores de cohesividad para al menos uno de los sistemas F127 25% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).				<b>Estadístico de contraste:</b> Sí $F_{calculada} \leq F_{crítica}$ , se acepta H <sub>0</sub> Sí $F_{calculada} \geq F_{crítica}$ , se rechaza H <sub>0</sub> y se acepta H <sub>a</sub> .		
F <sub>calculada</sub> = 0.60 < F <sub>crítica</sub> = 5.14; como F <sub>crítica</sub> es mayor que F <sub>calculada</sub> , se acepta la hipótesis nula, por lo que se dice que no existen diferencias significativas entre los valores de cohesividad para los sistemas F127 25% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).						

Tabla 107. Análisis de varianza de un factor para cohesividad de los geles de Pluronic® F127 30% [p/p] cargados con nanopartículas, geles de Pluronic® F127 30% [p/p] cargados con triclosán y geles de Pluronic® F127 30% [p/p] (control).

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.0020	2	0.0010	1.01	0.42	5.14
Dentro de los grupos	0.006	6	0.001			
Total	0.0080	8				
<b>Planteamiento de hipótesis:</b> H <sub>0</sub> : No existen diferencias significativas entre los valores de cohesividad para los sistemas F127 30% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco). H <sub>i</sub> : Existen diferencias significativas entre los valores de cohesividad para al menos uno de los sistemas F127 30% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).				<b>Estadístico de contraste:</b> Sí $F_{calculada} \leq F_{crítica}$ , se acepta H <sub>0</sub> Sí $F_{calculada} \geq F_{crítica}$ , se rechaza H <sub>0</sub> y se acepta H <sub>a</sub> .		
F <sub>calculada</sub> = 1.01 < F <sub>crítica</sub> = 5.14; como F <sub>crítica</sub> es mayor que F <sub>calculada</sub> , se acepta la hipótesis nula, por lo que se dice no existen diferencias significativas entre los valores de cohesividad para los sistemas F127 30% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).						

#### 5.6.2.4. Análisis de varianza para el factor elasticidad en geles de geles de Pluronic® F127 cargados con nanopartículas y Pluronic® F127 cargados con triclosán.

Tabla 108. Análisis de varianza de un factor para elasticidad de los geles Pluronic® F127 25% [p/p] cargados con nanopartículas, geles de Pluronic® F127 30% [p/p] cargados con triclosán y geles de Pluronic® F127 25% [p/p] (control).

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.0294	2	0.0147	<b>2.92</b>	<b>0.13</b>	<b>5.14</b>
Dentro de los grupos	0.0302	6	0.0050			
Total	0.0596	8				
<b>Planteamiento de hipótesis:</b> H <sub>0</sub> : No existen diferencias significativas entre los valores de elasticidad para los sistemas F127 25% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco). H <sub>1</sub> : Existen diferencias significativas entre los valores de elasticidad para al menos uno de los sistemas F127 25% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).				<b>Estadístico de contraste:</b> Sí $F_{calculada} \leq F_{crítica}$ , se acepta H <sub>0</sub> Sí $F_{calculada} \geq F_{crítica}$ , se rechaza H <sub>0</sub> y se acepta H <sub>a</sub> .		
$F_{calculada} = 2.92 < F_{crítica} = 5.14$ ; como $F_{crítica}$ es mayor que $F_{calculada}$ , se acepta la hipótesis nula, por lo que se dice que no existen diferencias significativas entre los valores de elasticidad para los sistemas F127 25% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).						

Tabla 109. Análisis de varianza de un factor para elasticidad de los geles de Pluronic® F127 30% [p/p] cargados con nanopartículas, geles de Pluronic® F127 30% [p/p] cargados con triclosán y geles de Pluronic® F127 30% [p/p] (control).

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.0434	2	0.0217	<b>0.74</b>	<b>0.43</b>	<b>5.14</b>
Dentro de los grupos	0.02	6	0.0033			
Total	0.0634	8				
<b>Planteamiento de hipótesis:</b> H <sub>0</sub> : No existen diferencias significativas entre los valores de cohesividad para los sistemas F127 30% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco). H <sub>1</sub> : Existen diferencias significativas entre los valores de cohesividad para al menos uno de los sistemas F127 30% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).				<b>Estadístico de contraste:</b> Sí $F_{calculada} \leq F_{crítica}$ , se acepta H <sub>0</sub> Sí $F_{calculada} \geq F_{crítica}$ , se rechaza H <sub>0</sub> y se acepta H <sub>a</sub> .		
$F_{calculada} = 0.74 < F_{crítica} = 5.14$ ; como $F_{crítica}$ es mayor que $F_{calculada}$ , se acepta la hipótesis nula, por lo que se dice no existen diferencias significativas entre los valores de elasticidad para los sistemas F127 30% con nanopartículas, con triclosán y geles control (blanco).						

ANEXO 6. Determinación de bioadhesión *ex vivo*.

Tabla 110. Resultados de la prueba de bioadhesión *ex vivo* (fuerza de adhesividad, trabajo de adhesión y adhesividad) mediante análisis de perfil de textura de los geles de Carbopol® 974P al 1.5 y 2.0% [p/p] base (control positivo) y de los geles de Carbopol® 974P al 1.5 y 2.0% [p/p] cargados con nanopartículas (sistema mucoadhesivo).

Sistema		Fuerza de adhesividad [N]	Adhesividad [mJ]	Trabajo de adhesión [mJ]
Control negativo	Hoja de papel	0.00	0.00	0.00
		0.01	-0.01	0.00
		0.00	0.00	0.00
		0.00	0.00	0.00
		0.00	-0.01	0.00
	Promedio	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>
Desviación estándar	<b>0.00</b>	<b>0.01</b>	<b>0.00</b>	
Control positivo	Perioxidin®	0.07	-0.20	0.10
		0.08	-0.20	0.10
		0.10	-0.10	0.30
		0.12	-0.20	0.20
		0.10	-0.30	0.20
	Promedio	<b>0.09</b>	<b>-0.20</b>	<b>0.18</b>
	Desviación estándar	<b>0.02</b>	<b>0.07</b>	<b>0.08</b>
	CARBOPOL® 974P 1.5% [p/p]	0.50	-0.90	0.40
		0.47	-0.70	0.50
		0.43	-0.70	0.50
		0.51	-0.60	0.30
		0.46	-0.80	0.40
	Promedio	<b>0.47</b>	<b>-0.74</b>	<b>0.42</b>
	D.E.	<b>0.03</b>	<b>0.11</b>	<b>0.08</b>
	CARBOPOL® 974P 2.0% [p/p]	0.66	-1.00	0.60
0.52		-0.90	0.70	
0.49		-1.10	0.60	
0.55		-0.90	0.70	
0.60		-0.60	0.50	
Promedio	<b>0.56</b>	<b>-0.90</b>	<b>0.62</b>	
Desviación estándar	<b>0.07</b>	<b>0.19</b>	<b>0.08</b>	
Sistema mucoadhesivo	CARBOPOL® 974P 1.5% [p/p]-NP's	0.23	-0.60	0.30
		0.22	-0.40	0.30
		0.20	-0.40	0.40
		0.19	-0.50	0.10
		0.24	-0.30	0.20
	Promedio	<b>0.22</b>	<b>-0.44</b>	<b>0.26</b>
	Desviación estándar	<b>0.02</b>	<b>0.11</b>	<b>0.11</b>
	CARBOPOL® 974P 2.0% [p/p]-NP's	0.38	-0.40	0.40
		0.35	-0.70	0.50
		0.33	-0.80	0.50
		0.32	-0.50	0.70
		0.33	-0.60	0.60
Promedio	<b>0.34</b>	<b>-0.60</b>	<b>0.5</b>	
Desviación estándar	<b>0.02</b>	<b>0.16</b>	<b>0.11</b>	