

## FORMULACIÓN Y EVALUACIÓN *IN VITRO* DE HIDROGEL TERMOSENSIBLE COMO SISTEMA DE LIBERACIÓN INTRAVAGINAL DE FÁRMACOS

Gladys Arline Politrón\*, Moisés Martínez, Rogelio Rodríguez, Zaira Yunuen García, Aldo Fernando Corona, Nathaly Vasquez.

*Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco A.C.,  
Biotecnología Médica Farmacéutica, Guadalajara, Jalisco, 44270.  
glpolitron\_al@ciatej.edu.mx*

### Resumen

El cáncer cervicouterino continúa siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en mujeres a nivel mundial, lo que impulsa la búsqueda de alternativas terapéuticas más eficaces y menos invasivas. En este estudio se desarrolló un hidrogel termosensible para la liberación intravaginal de ibuprofeno, evaluando propiedades fisicoquímicas clave como el perfil de hinchamiento, la viscosidad y la especificidad del método analítico. Mediante un diseño de mezclas se optimizaron las concentraciones de Pluronic® F127, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y Carbopol® 940. La formulación seleccionada presentó una viscosidad superior a  $2.5 \times 10^6$  mPa·s a 37 °C en reposo, garantizando estabilidad bajo condiciones fisiológicas, así como un perfil de hinchamiento con una relación de absorción (SR) máxima de 2.08 y una retención de agua (WRR) de 353 % en las primeras 3 h. El análisis espectrofotométrico confirmó la especificidad para la detección de ibuprofeno a 222 nm sin interferencias. Los ensayos de citotoxicidad en células HeLa mostraron que la combinación secuencial de ibuprofeno y cisplatino redujo significativamente la viabilidad celular en comparación con los tratamientos individuales, sugiriendo un posible efecto aditivo. En conjunto, estos hallazgos respaldan el potencial de este hidrogel termosensible como plataforma innovadora para la liberación controlada de fármacos.

**Palabras Claves:** *hidrogel termosensible, liberación de fármacos, citotoxicidad.*

### Abstract

Cervical cancer remains one of the leading causes of morbidity and mortality among women worldwide, driving the search for more effective and less invasive therapeutic alternatives. In this study, a thermosensitive hydrogel was developed for the intravaginal delivery of ibuprofen, and key physicochemical properties—including swelling behavior, viscosity, and analytical specificity—were evaluated. A mixture design was applied to optimize the concentrations of Pluronic® F127, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), and Carbopol® 940. The selected formulation exhibited a viscosity exceeding  $2.5 \times 10^6$  mPa·s at 37 °C under static conditions, ensuring stability under physiological conditions, and demonstrated a swelling ratio (SR) of 2.08 and a water retention ratio (WRR) of 353 % within the first 3 h. UV–Vis spectrophotometric analysis confirmed specific detection of ibuprofen at 222 nm without interference from excipients or medium components. Cytotoxicity assays in HeLa cells revealed that sequential treatment with ibuprofen followed by cisplatin significantly reduced cell viability compared with individual treatments, suggesting a potential additive effect. These findings support the potential of this thermosensitive hydrogel as an innovative platform for controlled drug delivery.

**Key Words:** *thermosensitive hydrogel, drug delivery, cytotoxicity*

## Introducción

El cáncer cervicouterino es una de las neoplasias malignas más prevalentes en mujeres a nivel mundial, ocupando el cuarto lugar en incidencia y causando aproximadamente 342 000 muertes anuales (Saha et al., 2024; Jacob et al., 2021). Los tratamientos actuales dependen en gran medida del estadio clínico de la enfermedad e incluyen cirugía, quimioterapia, radioterapia o combinaciones de estas modalidades (Kiseleva et al., 2023). A pesar de los avances en diagnóstico y tratamiento, la mortalidad asociada a esta patología continúa siendo alarmante, principalmente debido a las limitaciones de las terapias convencionales. Si bien estos enfoques pueden resultar efectivos en determinados casos, suelen provocar efectos secundarios severos, toxicidad en órganos vitales y un riesgo considerable de infertilidad, lo que subraya la necesidad de desarrollar alternativas terapéuticas más seguras y eficaces (Ciolacu et al., 2020; AlAnsari et al., 2024).

En este contexto, la administración local de fármacos por vía vaginal surge como una estrategia prometedora para mejorar la eficacia del tratamiento del cáncer cervicouterino. La alta permeabilidad del epitelio cervicovaginal facilita la absorción de medicamentos; sin embargo, alcanzar concentraciones terapéuticas óptimas en el sitio tumoral representa un desafío. Por ello, resulta fundamental explorar sistemas de liberación controlada que minimicen la toxicidad sistémica y optimicen la entrega de agentes terapéuticos (Martins dos Santos et al., 2020). Entre las alternativas emergentes, los hidrogeles se destacan como biomateriales versátiles para la administración de fármacos. Estos sistemas pueden diseñarse para liberar principios activos de manera controlada y sostenida, lo que permite una distribución localizada en el sitio tumoral.

En particular, el ibuprofeno representa un candidato interesante para este tipo de sistemas debido a su doble acción antiinflamatoria y antitumoral. Este fármaco ejerce su efecto principalmente a través de la inhibición no selectiva y reversible de las enzimas ciclooxigenasas COX-1 y COX-2, las cuales catalizan la formación de prostaglandinas proinflamatorias como PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub> a partir del ácido araquidónico (Saha et

al., 2024). Más allá de su acción antiinflamatoria, el ibuprofeno ha mostrado efectos antitumorales en diversos modelos, atribuidos a la supresión de prostaglandinas que promueven la proliferación celular, la angiogénesis y la evasión de la apoptosis. La administración local de ibuprofeno ofrece ventajas significativas frente a la vía sistémica, ya que permite alcanzar concentraciones terapéuticas elevadas directamente en el microambiente tumoral, reduciendo la exposición sistémica y, por ende, los efectos adversos gastrointestinales, renales y cardiovasculares asociados a la administración oral o parenteral. Esta estrategia no solo optimiza la biodisponibilidad local, sino que también podría potenciar la actividad antineoplásica del fármaco al mantener una inhibición sostenida de las COX en el sitio de acción (Ciolacu et al., 2020).

En conjunto, el desarrollo de hidrogeles termosensibles para la liberación intravaginal de ibuprofeno representa una alternativa innovadora para el tratamiento del cáncer cervicouterino, al combinar la eficacia antiinflamatoria y antitumoral del fármaco con las ventajas de una administración localizada y controlada. En este estudio se plantea el desarrollo y la evaluación *in vitro* de un hidrogel termosensible que, además de cumplir con las propiedades mecánicas requeridas, exhiba potencial para liberar ibuprofeno de forma eficiente bajo condiciones fisiológicas, contribuyendo así a optimizar la eficacia del tratamiento del cáncer cervicouterino.

## Materiales y Métodos

### Materiales

Pluronic F127 (Sigma-Aldrich, USA), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), Carbopol® 940, sal de ibuprofeno ( $\alpha$ -Methyl-4-(isobutyl)phenylacetic acid) (Sigma-Aldrich, USA) y trietanolamina de grado analítico fueron utilizados en las formulaciones.

### Métodos

#### Diseño de mezclas

La optimización de las formulaciones de hidrogeles se realizó mediante un diseño de mezclas, considerando tres polímeros: Pluronic F127 (PF127), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y Carbopol 940 (CP 940) en el software R Studio. Este tipo de diseño se caracteriza porque la suma

de los componentes debe ser igual a 100%, lo que impone una dependencia entre las proporciones y restringe la manipulación independiente de cada componente (Eriksson et al., 1998). En el presente estudio, los rangos de concentración establecidos según lo reportado fueron 15–20% para PF127 y 0.1–0.5% para HPMC y Carbopol 940.

Dado que los valores originales de concentración no sumaban 100%, se implementó un procedimiento de normalización para adaptar los datos al diseño de mezclas y permitir su correcta representación en un diagrama ternario. Inicialmente, cada componente fue re-escalado de forma individual, de manera que su valor mínimo se correspondiera con 0 y el máximo con 1, transformando así las concentraciones originales en valores relativos comparables. Posteriormente, los valores re-escalados de los tres polímeros se ajustaron de manera que la suma total en cada formulación fuera igual a 100%, preservando las proporciones relativas. Esta estrategia permitió representar todas las formulaciones dentro de un triángulo experimental, en el que los vértices corresponden a la concentración máxima de un polímero y los puntos internos reflejan combinaciones intermedias. El enfoque aplicado asegura que cada formulación cumpla con la restricción de suma total y facilita la optimización de la mezcla para alcanzar las propiedades reológicas deseadas en los hidrogeles.

### *Formulación de hidrogel*

Las formulaciones de hidrogel se prepararon mediante el método en frío (4 °C) según lo reportado por Bilensoy et al., 2006, siguiendo las concentraciones definidas en el diseño de mezclas. Inicialmente, se hidrató Carbopol 940 (0.1 % p/p) en agua destilada durante 24 h. Posteriormente, se disolvió Pluronic® F127 (17 % p/p) bajo agitación constante a 4 °C durante 3 h hasta obtener una solución homogénea. A continuación, se incorporaron los componentes en el siguiente orden: hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (0.3 % p/p), Carbopol 940 (0.1 % p/p, previamente hidratado) e ibuprofeno (disuelto previamente en una pequeña cantidad de agua para favorecer su dispersión). La mezcla se mantuvo en agitación a 4 °C durante la noche para asegurar su completa disolución.

Finalmente, el pH de la formulación se ajustó a valores fisiológicos mediante la adición de trietanolamina, favoreciendo la reticulación del Carbopol. Las formulaciones terminadas se almacenaron a 4 °C hasta su caracterización.

### *Medición de viscosidad*

La viscosidad de las formulaciones obtenidas se evaluó utilizando un viscosímetro rotacional (Anton Paar) a 25 °C y 37 °C. Las mediciones se realizaron en condiciones de reposo simulado (0.2 rpm) y bajo velocidades de cizallamiento de 10, 20 y 50 rpm. Se registraron los valores de viscosidad antes y después del proceso de esterilización para comparar posibles variaciones.

### *Preparación de fluido vaginal simulado (FVS)*

El fluido vaginal simulado (FVS) se preparó disolviendo 1.755 g de cloruro de sodio (NaCl), 0.700 g de hidróxido de potasio (KOH), 0.111 g de hidróxido de calcio  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ , 0.009 g de albúmina, 1.000 g de ácido láctico ( $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$ ), 0.500 g de ácido acético ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ), 0.080 g de glicerol ( $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ ), 0.200 g de urea ( $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$ ) y 2.500 g de dextrosa ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ ) en agua destilada. La solución se llevó a un volumen final de 500 ml y el pH se ajustó a 4.6 o 7.0, según el ensayo correspondiente, utilizando ácido clorhídrico (HCl) o hidróxido de sodio (NaOH) para lograr el valor deseado (Marques et al., 2011).

### *Perfil de hinchamiento*

La capacidad de hinchamiento de los hidrogeles se evaluó en FVS a 37 °C durante el periodo de incubación establecido. En intervalos de tiempo predeterminados, los hidrogeles se retiraron del medio, se secaron suavemente con papel filtro para eliminar el exceso de líquido superficial y se pesaron. La relación de hinchamiento (SR) se calculó mediante la siguiente ecuación:

$$SR = \frac{W_t - W_0}{W_0}$$

donde  $W_t$  corresponde al peso del hidrogel hidratado en el tiempo  $t$  y  $W_0$  al peso inicial en estado seco.

### *Determinación de la longitud de onda máxima de absorción de la luz UV*

La longitud de onda de máxima absorción del ibuprofeno se determinó mediante espectrofotometría UV-Vis, analizando una

solución estándar del fármaco en el rango de 200–300 nm para identificar el pico de absorbancia. Posteriormente, se prepararon soluciones patrón de calibración a diez concentraciones diferentes, en un rango de 10 a 100  $\mu\text{M}$ , cada una por cuadruplicado, disueltas en el buffer fosfato salino (PBS). La curva de calibración se construyó relacionando la absorbancia obtenida con la concentración de cada solución, siguiendo la ley de Beer–Lambert.

#### *Evaluación de selectividad por UV-Vis*

La selectividad se evaluó comparando los espectros UV-Vis obtenidos para el gel termosensible sin fármaco, el fluido vaginal simulado (FVS) y una solución estándar de ibuprofeno. Las muestras se escanearon en el rango de 200 a 300 nm, con el propósito de confirmar que el ibuprofeno pudiera detectarse de manera diferenciada en la longitud de onda seleccionada, sin superposición de picos provenientes de los excipientes o del medio de disolución.

#### *Evaluación de citotoxicidad en células HeLa*

Las células de cáncer cérvicouterino HeLa se cultivaron en medio DMEM suplementado con suero fetal bovino al 10% y una mezcla de antibióticos 1X, en frascos de cultivo celular incubados a 37 °C bajo una atmósfera húmeda con 5% de  $\text{CO}_2$ . Para los experimentos, las células fueron tratadas con tripsina para su desprendimiento y se realizó el conteo celular, tras lo cual se sembraron  $1 \times 10^4$  células/pozo en placas de 96 pozos. Se evaluó la citotoxicidad de cisplatino e ibuprofeno de manera individual y en combinación, considerando tratamientos simultáneos durante 24 h y secuenciales, con 24h de ibuprofeno (50mM a 0.39mM diluyendo por mitad) seguidas de 24 h de cisplatino ( $\text{IC}_{50} = 43.2 \mu\text{M}$ ), para un total de 48 h. Se incluyó un control positivo basado en la  $\text{IC}_{50}$  de cisplatino y un control negativo sin tratamiento.

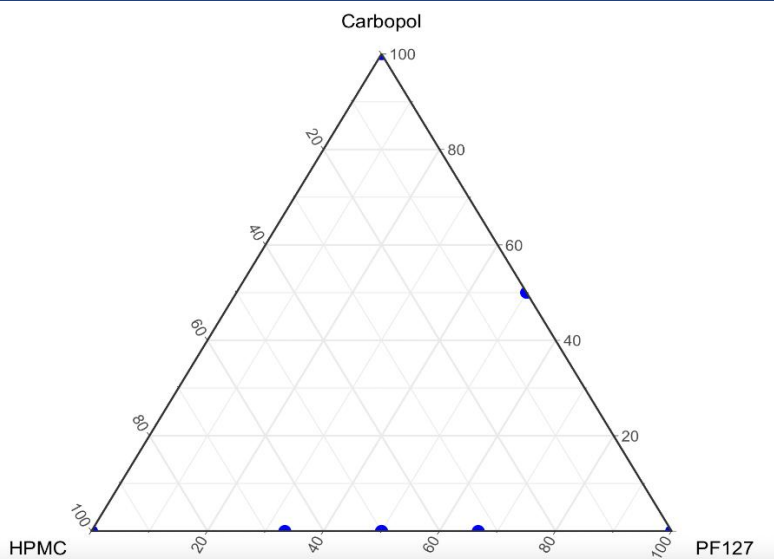
La citotoxicidad se determinó mediante el ensayo MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio), que se basa en la capacidad de las células metabólicamente activas para reducir la sal de tetrazolio MTT a cristales de formazán insolubles. Tras la incubación con MTT, los cristales formados se disolvieron mediante la adición de DMSO (dimetilsulfóxido), un disolvente orgánico que permite cuantificar la intensidad del color producido. La absorbancia de cada pozo se midió a 570 nm utilizando un espectrofotómetro de microplaca, reflejando la actividad metabólica residual de las células y, por tanto, su citotoxicidad. Este enfoque permitió evaluar la capacidad de cisplatino e ibuprofeno para inducir daño celular en HeLa y explorar la posible sinergia entre ambos fármacos antes de su incorporación en formulaciones de hidrogel.

## Resultados y discusión

#### *Diseño de mezclas de formulaciones*

El diseño de mezclas obtenido se representó mediante un diagrama ternario, lo que permitió visualizar de manera clara todas las combinaciones posibles dentro de los rangos de concentración establecidos para PF127, HPMC y Carbopol 940. Esta representación geométrica (Figura 1) facilita la interpretación de las proporciones relativas de los polímeros y permite identificar combinaciones óptimas que potencien las propiedades fisicoquímicas de los hidrogeles formulados.

Las concentraciones finales de los polímeros, normalizadas a 100%, basándonos en una respuesta de viscosidad de formulaciones preliminares se presentan en la Tabla 1. La normalización de los datos garantiza una comparación directa entre las formulaciones y proporciona una base sólida para la selección de la combinación más adecuada para lograr las características deseadas en las formulaciones finales.



**Figura 1.** Diseño de mezclas de formulaciones a base de Poloxámero 407, Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y Carbopol 940.

**Tabla 1.** Diseño de mezclas para la determinación de combinaciones óptimas para la formulación de hidrogel

| Formulación | PF127(%p/p) | HPMC (%p/p) | Carbopol (%p/p) |
|-------------|-------------|-------------|-----------------|
| F1          | 15%         | 0.1%        | 0.1%            |
| F2          | 15%         | 0.2%        | 0.1%            |
| F3          | 15%         | 0.3%        | 0.1%            |
| F4          | 16%         | 0.1%        | 0.1%            |
| F5          | 16%         | 0.2%        | 0.1%            |
| F6          | 16%         | 0.3%        | 0.1%            |
| F7          | 17%         | 0.1%        | 0.1%            |
| F8          | 17%         | 0.2%        | 0.1%            |
| F9          | 17%         | 0.3%        | 0.1%            |

## Medición de viscosidad

Las viscosidades de las formulaciones se evaluaron antes y después del proceso de esterilización a dos temperaturas (25 °C y 37 °C), tanto en reposo (0.2 rpm) como bajo condiciones de agitación que simulan la extrusión (10, 20 y 50 rpm). Este análisis permitió determinar el efecto de la esterilización y la temperatura sobre la consistencia y el comportamiento reológico de los hidrogeles, considerando la viscosidad inicial y su estabilidad en condiciones

dinámicas. Los datos presentados en la Tabla 2 muestran las variaciones de viscosidad registradas para cada formulación, proporcionando información clave para identificar aquellas que conservan propiedades óptimas tras la esterilización y durante la administración. Por su parte, la Tabla 3 resume los valores de viscosidad obtenidos en el diseño de mezclas final, información que se empleó como criterio para el descarte de formulaciones no aptas.

# Artículos

**Tabla 2.** Viscosidad de las formulaciones de hidrogel a 25 °C y 37 °C antes y después de esterilización

| Formulación | Viscosidad (mPa.s)    | Método       | Temperatura (°C) | Esterilización |
|-------------|-----------------------|--------------|------------------|----------------|
| F0          | 5.259x10 <sup>6</sup> | Reposo       | 37°C             | No             |
| F0          | 7.119X10 <sup>6</sup> | Reposo       | 37°C             | Si             |
| F1          | 2.519x10 <sup>6</sup> | Reposo       | 37°C             | Si             |
| F1e         | 38480                 | Extrusión 20 | 25°C             | Si             |
| F2          | 2.934x10 <sup>6</sup> | Reposo       | 37°C             | Si             |
| F2e         | 14220                 | Extrusión 20 | 25°C             | Si             |

**Tabla 3.** Viscosidad de las formulaciones de hidrogel resultantes a partir del diseño de mezclas a 25 °C y 37 °C

| Formulación | Viscosidad (mPa.s)    | Método       | Temperatura (°C) |
|-------------|-----------------------|--------------|------------------|
| F1r         | 91800                 | Reposo       | 25               |
| F1e         | 19260                 | Extrusión 10 | 25               |
| F1r         | 2.934x10 <sup>6</sup> | Reposo       | 37               |
| F1e         | 160100                | Extrusión 10 | 37               |
| F4r         | 11200                 | Reposo       | 25               |
| F4e         | 4948                  | Extrusión 10 | 25               |
| F4r         | 838000                | Reposo       | 37               |
| F4e         | 65220                 | Extrusión 10 | 37               |
| F9r         | 535400                | Reposo       | 25               |
| F9e         | 69170                 | Extrusión 10 | 25               |
| F9r         | 2.519x10 <sup>6</sup> | Reposo       | 37               |
| F9e         | 111100                | Extrusión 10 | 37               |

## Perfil de hinchamiento

La capacidad de hinchamiento de la formulación F9 se evaluó mediante el método gravimétrico, determinando tanto el Swelling Ratio (SR) como el Water Retention Ratio (WRR). El SR se define como la relación entre el aumento de peso de la muestra hidratada y

su peso seco. Este parámetro indica la capacidad del hidrogel para absorber agua y expandirse en relación con su peso inicial seco. Por su parte, el WRR representa la proporción de agua retenida respecto al peso seco, expresada como porcentaje (Lv, et al., 2019).

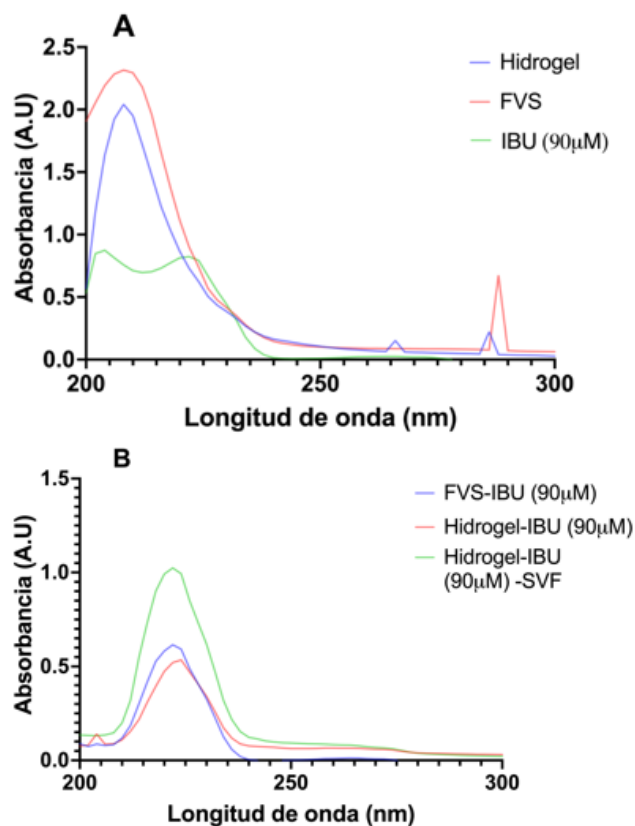
Los resultados obtenidos muestran que la formulación F9 alcanzó un SR máximo de 2.08, indicando que la muestra absorbió más del doble de su peso seco inicial durante el proceso de hinchamiento. La retención de agua fue significativa en las primeras horas, con un WRR del 353% a las 3 horas, lo que refleja un rápido incremento de contenido hídrico. Sin embargo, a 24h, el WRR disminuyó a aproximadamente 92%, evidenciando una pérdida progresiva de agua con el tiempo, probablemente asociada a la evaporación o al reacomodo de la matriz polimérica.

La evolución del hinchamiento a lo largo del tiempo indica que la formulación alcanza su absorción máxima entre 2 y 3h, seguida de un descenso gradual hacia valores estables a 24–48h, reflejando un comportamiento típico de hidrogeles con alta capacidad de absorción inicial y retención parcial de agua a largo plazo. Este comportamiento sugiere que la

formulación posee un perfil de liberación y retención de agua adecuado para aplicaciones donde se requiere absorción rápida seguida de mantenimiento de humedad en la matriz.

### *Evaluación de selectividad por UV-Vis*

La prueba de selectividad tiene como objetivo garantizar la ausencia de interferencias entre el ibuprofeno y otros compuestos presentes en las formulaciones de gel y fluido vaginal simulado durante el análisis utilizando la espectrofotometría UV-Visible (Enggi et al., 2022). Se observó un pico bien definido de ibuprofeno a 222 nm en PBS (Figura 2A). Los espectros de absorción de la formulación de hidrogel y FVS no exhibieron ningún pico adicional a 222 nm (Figura 2B). Estos resultados indicaron que no se produjo interferencia debido a la presencia de otros constituyentes del gel.



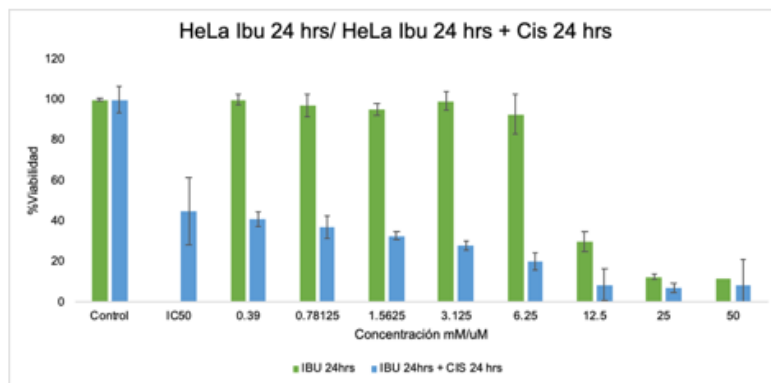
**Figura 2.** Espectros de absorción UV-Visible para evaluar la especificidad del ibuprofeno. (A) Pico característico de ibuprofeno a 222 nm en PBS en comparación con hidrogel y del fluido vaginal simulado (SVF). (B) Espectros de la formulación de hidrogel y SVF con ibuprofeno, mostrando que no hay picos adicionales, lo que indica ausencia de interferencias de otros componentes.

## Evaluación de citotoxicidad en células HeLa

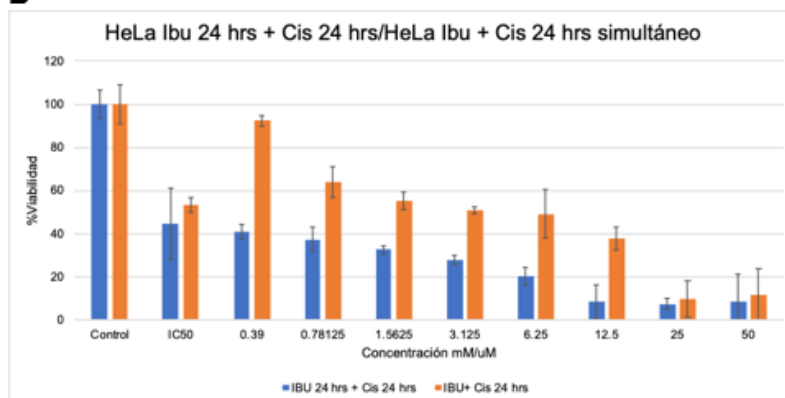
Los ensayos de citotoxicidad (Figura 3) mostraron que el ibuprofeno por sí solo indujo una disminución dependiente de la dosis en la viabilidad de células HeLa, pasando del 98.9 % a 0.39 mM al 15.6 % a 12.5 mM. La  $IC_{50}$  calculada fue de 9.8 mM. En contraste, el tratamiento secuencial con cisplatino a su concentración de  $IC_{50}$  (24 h) seguido de

ibuprofeno (24 h) potenció notablemente el efecto citotóxico. Bajo estas condiciones, la viabilidad se redujo al 44.8 % a 0.39 mM y descendió aún más al 9.3 % a 12.5 mM, lo que indica un efecto aditivo de la terapia combinada en comparación con el ibuprofeno solo.

**A**



**B**



**Figura 3.** Evaluación de citotoxicidad en células HeLa mediante el ensayo MTT. (A) Tratamiento en células HeLa secuencial Ibu 24hrs+Cis 24hrs en contraste con Ibu 24 hrs. (B) Tratamiento en células HeLa simultáneo Ibu + Cis 24hrs en contraste con tratamiento secuencial.

## Discusión

Los resultados obtenidos demuestran que la combinación seleccionada de polímeros permite el desarrollo de un hidrogel termosensible con propiedades físicas estables. El aumento significativo de la viscosidad a 37 °C sugiere la formación de un gel estable bajo condiciones fisiológicas, lo que podría favorecer una liberación localizada y sostenida del fármaco. El perfil de hinchamiento observado, caracterizado por una rápida absorción inicial seguida de una retención parcial de agua, apunta a un mecanismo de liberación controlada del

principio activo, fundamental para mantener concentraciones terapéuticas prolongadas en el sitio de aplicación.

La ausencia de interferencias en el análisis UV-Vis confirma la confiabilidad del método empleado para la cuantificación de ibuprofeno en matrices complejas. Por otro lado, los estudios de citotoxicidad evidencian que la combinación secuencial de ibuprofeno y cisplatino ejerce un efecto aditivo en la disminución de la viabilidad celular en células HeLa. Este hallazgo es de particular relevancia, ya que la coadministración de

agentes antiinflamatorios y quimioterapéuticos podría mejorar la eficacia terapéutica, reducir la dosis necesaria de cisplatino y, por consiguiente, minimizar los efectos adversos sistémicos.

No obstante, se requieren estudios adicionales para corroborar estos hallazgos, incluyendo evaluaciones in vivo que permitan confirmar la biocompatibilidad, la liberación prolongada y la eficacia antitumoral del sistema, así como investigaciones que profundicen en los mecanismos responsables de la interacción sinérgica entre ambos fármacos.

## Conclusiones

Se desarrolló un hidrogel termosensible estéril con propiedades de viscosidad, hinchamiento y especificidad adecuadas para la liberación intravaginal de ibuprofeno. El sistema demostró estabilidad a temperatura fisiológica, capacidad de absorción rápida y retención hídrica, además de un posible efecto aditivo en la reducción de viabilidad celular al combinar ibuprofeno con cisplatino. Estos resultados respaldan el potencial del hidrogel como plataforma innovadora para la administración local de fármacos sentando las bases para futuros estudios de liberación in vivo y ensayos preclínicos.

## Agradecimientos

Estudio realizado con el apoyo del proyecto SECIHTI (CONAHCYT) CBF2023-2024-2164.

## Referencias

AlAnsari R, Hasan B, Deen GR, Torsten U. (2024) Hydrogel- and Nanocomposite-Based Drug-Delivery Strategies in the Treatment of Vaginal Infections. *Polymers* (Basel);16(6):775. DOI: 10.3390/polym16060775. PMID: 38543381; PMCID: PMC10976153.

Bilensoy, E., Abdur Rouf, M., Vural, I., Şen, M., & Atilla Hincal, A. (2006). Mucoadhesive, thermosensitive, prolonged-release vaginal gel for clotrimazole:  $\beta$ -cyclodextrin complex. *Aaps Pharmscitech*, 7(2), 38. DOI: 10.1208/pt070238

Ciolacu DE, Nicu R, Ciolacu F. (2020) Cellulose-Based Hydrogels as Sustained Drug-Delivery Systems. *Materials*

(Basel).;13(22):5270. DOI: 10.3390/ma13225270. PMID: 33233413; PMCID: PMC7700533.

Enggi, C. K., Isa, H. T., Wijaya, S., Ardika, K. A. R., Asri, R. M., Donnelly, R. F., & Permana, A. D. (2022). Validation of spectrophotometric method to quantify cabotegravir in simulated vaginal fluid and porcine vaginal tissue in ex vivo permeation and retention studies from thermosensitive and mucoadhesive gels. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 267, 120600. DOI: 10.1016/j.saa.2021.120600

Eriksson, L., Johansson, E., & Wikström, C. (1998). Mixture design—design generation, PLS analysis, and model usage. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 43(1-2), 1-24. DOI: 10.1016/S0169-7439(98)00126-9

Jacob S, Nair AB, Shah J, Sreeharsha N, Gupta S, Shinu P. (2021) Emerging Role of Hydrogels in Drug Delivery Systems, Tissue Engineering and Wound Management. *Pharmaceutics*.;13(3):357. DOI:10.3390/pharmaceutics13030357. PMID: 33800402; PMCID: PMC7999964.

Kiseleva M, Lescot T, Selivanova SV, Fortin MA. (2023) Gold-Enhanced Brachytherapy by a Nanoparticle-Releasing Hydrogel and 3D-Printed Subcutaneous Radioactive Implant Approach. *Adv Healthc Mater*. 2023 Sep;12(23):e2300305. DOI:10.1002/adhm.202300305. PMID: 37094373; PMCID: PMC11469283.

Lv, Q., Wu, M., & Shen, Y. (2019). Enhanced swelling ratio and water retention capacity for novel super-absorbent hydrogel. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 583, 123972. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2019.123972

Marques, M. R., Loebenberg, R., & Almukainzi, M. (2011). Simulated biological fluids with possible application in dissolution testing. *Dissolution Technol*, 18(3), 15-28. DOI: 10.14227/DT180311P15

Martins dos Santos, A., Gonçalves Carvalho, S., Hugo Sousa Araujo, V., Corrêa Carvalho, G., Palmira Daflon Gremião, M., & Chorilli, M.

# Artículos

(2020). *Recent advances in hydrogels as strategy for drug delivery intended to vaginal infections. International Journal of Pharmaceutics*, 119867.

DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119867

Saha, I., Halder, J., Rajwar, T.K. *et al.* (2024) Novel Drug Delivery Approaches for the Localized Treatment of Cervical Cancer. *AAPS PharmSciTech* 25, 85.

DOI: 10.1208/s12249-024-02801-1