

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA



**“Síntesis y Evaluación de Geles Bioadhesivos para la Liberación de
Fármacos Dependiente del pH”**

T E S I S

Que para obtener el grado de

DOCTOR EN CIENCIAS

presenta:

M.C. Ayla Carolina Vea Barragán

Director de tesis: Dr. Samuel Guillermo Meléndez López

Co-director: Dr. José Manuel Cornejo Bravo

Tijuana, B.C.

Enero 2020

Universidad Autónoma de Baja California
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA

FOLIO No. 289

Tijuana, B. C., a 6 de Diciembre del 2019

M.C. Ayla Carolina Vea Barragán
Pasante de: Doctor en Ciencias
Presente


El tema de trabajo y/o tesis para su examen profesional, en la
Opción TESIS

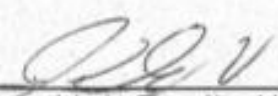
Es propuesto, por los C.C. Dr. Samuel Guillermo Meléndez López y
Dr. José Manuel Cornejo Bravo

Quienes serán los responsables de la calidad de trabajo que usted presente,
referido al tema "Síntesis y Evaluación de Geles Bioadhesivos para la
Liberación de Fármacos Dependiente del
pH"

El cual deberá usted desarrollar, de acuerdo con el siguiente orden:

- I.- INTRODUCCIÓN
- II.- MARCO TEÓRICO
- III.- EXPERIMENTAL
- IV.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN
- V.- CONCLUSIONES
- VI.- REFERENCIAS

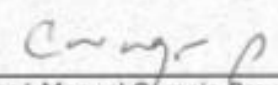

Dr. Samuel Guillermo Meléndez López
Director de Tesis

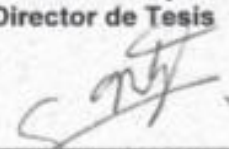

Dr. José Luis González Vázquez
Director

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE BAJA CALIFORNIA



FACULTAD DE CIENCIAS
QUÍMICAS E INGENIERÍA
COORDINACIÓN DE
POSGRADO E INVESTIGACIÓN


Dr. José Manuel Cornejo Bravo
Co-Director de Tesis


Dra. Rocío Alejandra Chávez Santoscoy
Sub-Directora

ÍNDICE GENERAL



ÍNDICE GENERAL.....	I
LISTA DE ABREVIATURAS.....	III
ÍNDICE DE FIGURAS	IV
LISTA DE ECUACIONES	V
LISTA DE TABLAS.....	V
AGRADECIMIENTOS	VI
RECONOCIMIENTOS INSTITUCIONALES	VIII
RESUMEN.....	X
ABSTRACT.....	XI
CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN	1
I.1. Antecedentes.....	2
I.2. Justificación	4
I.3. Hipótesis	4
I.4. Objetivo general	4
I.5. Objetivos específicos.....	4
CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO	6
II.1. Polímeros.....	7
II.2. Copolímeros con injertos inducidos por radiación ionizante	9
II.2.1. Métodos de síntesis de copolímeros con injertos inducidos por radiación ionizante.....	10
II.3. Hidrogeles.....	12
II.3.1. Clasificación de hidrogeles.....	13
II.3.2. Hidrogeles dependientes estímulo externos	14
II.3.3. Hidrogeles dependientes del pH	15
II.3.4. Hidrogeles con propiedades bioadhesivas.....	15
II.4. Polímeros bioadhesivos	16
II.4.1. Clasificación de polímeros bioadhesivos	16
II.4.2. Características ideales de polímeros bioadhesivos [18]:	18
II.4.3. Teorías de bioadhesión	18
CAPÍTULO III EXPERIMENTAL.....	23
III.1. Síntesis de hidrogeles de MMA/MAA entrecruzado con EGDMA.....	24
III.2. Injerto de Ácido acrílico en los hidrogeles.....	24
III.3. Caracterización de los hidrogeles injertados.....	25
III.3.1. Microscopía electrónica de barrido (SEM)	25
III.3.2. Espectroscopía Infrarroja de Fourier mediante reflectancia total atenuada (FTIR-ATR)....	25
III.3.3. Análisis termogravimétrico (TGA).....	26
III.3.4. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	26
III.3.5. Ángulo de contacto	26
III.3.6. Pruebas de hinchamiento	26
III.4. Determinación de la mucoadhesión	27
III.5. Cargado y liberación del fármaco.....	28

CAPÍTULO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN	30
IV.1. Síntesis de hidrogeles de MMA/MAA entrecruzado con EGDMA.....	31
IV.2. Proceso de injertado de PAAc en los hidrogeles	31
IV.3. Caracterización de los hidrogeles	33
IV.3.1. Microscopía electrónica de barrido (SEM)	33
IV.3.2. Espectroscopía de infrarrojo con transformada de Fourier-reflectancia total atenuada (FTIR-ATR).....	33
IV.3.3. Análisis termogravimétrico (TGA).....	34
IV.3.4. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	35
IV.3.5. Mediciones de ángulo de contacto	36
IV.3.6. Hinchamiento de los hidrogeles	37
IV.4. Mediciones bioadhesivas	40
IV.5. Cargado y liberación de fármacos.....	43
CAPÍTULO V CONCLUSIONES.....	46
CAPÍTULO VI REFERENCIAS	48

LISTA DE ABREVIATURAS

%	Porcentaje
°C	Grados centígrados
μL	Microlitros
μm	Micrómetros
C ₀	Contenido de fármaco en la tableta
Cm	Centímetro
CP	Carbopol
EGDMA	Etilenglicol Dimetacrilato
Fig.	Figura
h	Horas
HEC	Hidroxietilcelulosa
HPC	Hidroxipropilcelulosa
K	Constante cinética
K _e	Constante de erosión
M _∞	Cantidad total de fármaco liberado
MAA	Ácido metacrílico
MC	Metilcelulosa
mg	Miligramos
min	Minutos
MMA	Metacrilato de metilo
M _t	Cantidad de fármaco liberado
n	Mecanismo de liberación
PAAc	Poli (ácido acrílico)
PC	Policarbofil
PEG	Poli(etilenglicol)
pH	Potencial de hidrógeno
PVA	Poli (vinil alcohol)
PVP	Polivinilpirrolidona
r ²	Coeficiente de correlación
rpm	Revoluciones por minuto
SA	Salicilamida
t	Tiempo en horas

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.- Ejemplos de arreglos poliméricos	8
Figura 2.- Representación de la etapa de iniciación	8
Figura 3.- Representación de la etapa de propagación.	9
Figura 4.- Método directo de irradiación ionizante.	11
Figura 5.- Representación de la pre-irradiación oxidativa.....	12
Figura 6.-Clasificación de hidrogeles basado en sus diferentes propiedades.....	14
Figura 6.- Teoría de la humectación	20
Figura 7.- Teoría de la difusión	21
Figura 9.- El efecto de: (a) la dosis absorbida en el intervalo de 10-60 kGy, AAc 20% p/p en agua; (b) la concentración de monómero de AAc a la dosis de 30 kGy; (c) la temperatura de reacción a la dosis de 30 kGy; (d) el tiempo de reacción a una dosis de 30 kGy, AAc 20% en agua.	32
Figura 10.- Imágenes captadas por SEM de hidrogeles: a) No injertados; b) Injertados con 12.5% de PAAc y c) Injertados con 40% de PAAc.....	33
Figura 11.- Análisis de FTIR-ATR de hidrogeles: a) hidrogel sin injertar y b) hidrogel injertado con 22.4 % de PAAc.....	34
Figura 12.- Análisis de TGA de: a) poli(ácido) acrílico (AAc); geles de MAA/MMA injertados con PAAc b) 0% c) 16.3% y d) 22.7%.	35
Figura 13.- DSC de: a) PAAc; geles de MAA/MMA injertados con PAAc; b) 0% c) 16.3% d) 22.7%	36
Figura 14.- Ángulo de contacto (°) con gotas de agua en la superficie del gel en función del porcentaje de injerto.....	37
Figura 15.- El efecto del pH en el grado de hinchamiento de los hidrogeles injertados y no injertados. (Las barras de error son más pequeñas que los símbolos en la mayoría de los casos). El porcentaje (%) de injerto de PAAc: a) 0% b) 12.9% c) 20.1% d) 31.8%.	38
Figura 16.- Cinética de hinchamiento a tres valores de pH: Figura 16 a) pH=1.2; Figura 16 b) pH=6.8, y Figura 16 c) pH=7.4. El porcentaje de injerto de PAAc: a) 0% b) 12.9% c) 20.1% d) 31.8% respectivamente.	40
Figura 17.- Efecto del tiempo de humectación en la intensidad de la fuerza de bioadhesión.	41
Figura 18.- Fuerza de desprendimiento y trabajo de bioadhesión en función del porcentaje de injerto de PAAc de los hidrogeles. Fuerza de desprendimiento () y trabajo de adhesión () respectivamente.	43
Figura 19.- Cinética de liberación del fármaco en diferentes soluciones amortiguadoras: a) pH=1.2, b) pH=6.8 y c) pH=7.4. Porcentaje de Injerto: a) 0% de PAAc, b) 12.9% de PAAc, c) 20.1% de PAAc, d) 31.8% de PAAc.....	44

LISTA DE ECUACIONES

1.- Ecuación de Young	20
2.- Ecuación para determinar el porcentaje de injerto	25
3.- Ecuación para grado de hinchamiento.....	27
4.- Ecuación fenomenológica de la liberación del fármaco.....	28

LISTA DE TABLAS

Tabla 1.- Clasificación de polímeros bioadhesivos	17
Tabla 2.- Liberación del fármaco de acuerdo a los parámetros de la ecuación de Ritger-Peppas.	45

AGRADECIMIENTOS

Primero quiero agradecer a mis papás Antonio y Elva por su apoyo, comprensión a lo largo de mi vida y por motivarme a seguir superándome tanto personalmente como profesionalmente, enseñándome que si uno es responsable y trabajador se cosecha el éxito. A mi hermano Ramiro Vea por ser un ejemplo que seguir para mí, sus consejos y hacerme notar que siempre estar ahí cuando lo necesite.

Agradezco al Dr. José Manuel Cornejo Bravo y Dr. Samuel Guillermo Meléndez por la oportunidad de continuar trabajando en su laboratorio, entregarme su confianza y amistad sincera, así como su apoyo y consejos profesionales durante todo este tiempo.

Agradezco a los integrantes de mi comité de tesis a la Dra. Aracely Serrano Medina, Dra. Rocío Alejandra Chávez Santoscoy y Dr. Luis Jesus Villarreal Gómez por ser excelentes profesores, siempre resolver mis dudas con amabilidad e impulsarme a seguir superándome.

Agradezco al Dr. Emilio Bucio Carrillo por dejarme compartir tiempo con él aprovechando todo su conocimiento dentro del área de la Química Nuclear, sus consejos profesionales, todas las atenciones que tuvo hacia mí durante mi estancia en la UNAM y sobre todo su valiosa amistad. Así como a mis compañeros de laboratorio del ICN: Víctor, Gabriel y Felipe.

Agradezco al Dr. David Quintanar Guerrero y Dra. María de la Luz Zambrano Zaragoza por las atenciones brindadas durante mi estancia en la FES Cuautitlán, su confianza y

contarme esas bonitas anécdotas referentes a sus carreras profesionales. A mis compañeros de laboratorio de FES Cuautitlán por su apoyo y amistad.

Agradezco al Dr. Eduardo Alberto López Maldonado por permitirme colaborar en un proyecto junto con él, aplicando parte de mis conocimientos y continuar en el desarrollo de mi carrera científica.

Agradezco a mi abuelo académico Dr. Ronald A. Siegel por confiar en mí, permitirme estar en su laboratorio; romper esas barreras para continuar aprendiendo técnicas diferentes y ampliar mis horizontes dentro de mi carrera profesional. Agradezco enormemente a la Dra. Anasuya Sahoo por su amistad y ayudarme a desarrollarme profesionalmente durante este tiempo. Gracias a mi amiga Allison Marier Siehr que sin conocerme me abrió su corazón brindándome su amistad y ayuda desinteresada durante mi tiempo en Minnesota, siempre lo recordaré. En general a mis compañeros de laboratorio y departamento de Pharmaceutics: Krutika, Xueyao, Davin, Sichen, Amanda y Benjamin.

Agradezco profundamente a mis compañeros y amigos del laboratorio de biofarmacia: Paola, Kenia, Héctor, Yury, Iván, Alondra, Hebrón, Efraín, Brisa y Yoselyn, por formar parte de mi familia académica mostrándome siempre su soporte dentro de esta etapa.

Agradezco a amigos y compañeros de posgrado: Carolina, Agustín, Teresa y Ulises quienes han estado a lo largo de este proceso, por su confianza, momentos de diversión, apoyo académico y su amistad. A mis alumnos de licenciatura: Daniel, Yomira, Ruby, Erika, María Fernanda, Estefany y Mayra por su confianza de guiarlos dentro proyectos de investigación en el laboratorio.

RECONOCIMIENTOS INSTITUCIONALES

El presente trabajo se desarrolló una parte en el Laboratorio de Biofarmacia de la Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería de la Universidad Autónoma de Baja California bajo la dirección del **Dr. Samuel Guillermo Meléndez López** y **Dr. José Manuel Cornejo Bravo** con apoyo del proyecto SEP-CONACYT (CB-2010-1-157-173), por la 20va Convocatoria de Apoyo a Proyecto de Investigación UABC 2018 “Complejos de Biopolímeros como Sistemas de Liberación Sostenida de Antimicrobianos en la Cavidad Bucal” (3900) y el Programa de Fortalecimientos de Cuerpos Académicos 2018 (Biofarmacia UABC-CA-287) SEP-PRODES. Se agradece el apoyo por la beca otorgada No. 421612 del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) para la realización de estudios de posgrado y el desarrollo de esta investigación.

Este proyecto también se desarrolló en el Instituto de Ciencias Nucleares (ICN) de la UNAM y FES Cuautitlán en colaboración de: **Dr. Emilio Bucio Carrillo**, **Dr. David Quintanar Guerrero** y **Dra. María de la Luz Zambrano Zaragoza**, con los cuales se obtuvo con éxito una publicación. Así también al CONACyT, por el apoyo de la Beca Mixta 2016-Marzo 2017 de movilidad Nacional con el No. de Convocatoria 291061 para realizar la estancia de investigación en ICN perteneciente de la UNAM y FES Cuautitlán.

Bajo la dirección del Dr. Ronald A. Siegel se realizó la estancia internacional en el department of Pharmaceutics in the School of pharmacy perteneciente a la University of Minnesota, EE.UU.

A todo el personal académico y administrativo de la Universidad Autónoma de Baja California en la Facultad de Ciencias Química e Ingeniería en el programa de Maestría y Doctorado en Ciencias e Ingeniería que contribuyó en mi aceptación y al Laboratorio de Biofarmacia por abrir las puertas de las instalaciones para lograr llevar a término este trabajo.

RESUMEN

El presente trabajo de investigación consistió en desarrollar un sistema mucoadhesivo mediante la preparación de hidrogeles de poli (metacrilato de ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) (MAA/MMA) que se sintetizaron con 22/78% en moles de geles (p/p) y con 0.2% de entrecruzamiento, los hidrogeles resultantes se injertaron con poli (ácido acrílico) mediante el método de pre-irradiación oxidativa de gamma. Se evaluaron las variables experimentales para realizar el injerto, las cuales incluyen: la dosis de radiación, la concentración de los monómeros, el tiempo de reacción y la temperatura. La obtención del injerto fue demostrada mediante SEM, FTIR-ATR, TGA y DSC. El ángulo de contacto entre el agua y la superficie del gel aumentó a niveles bajos de injerto debido a las superficies rugosas creadas por el injerto de cadenas de poli (ácido acrílico). Las pruebas mucoadhesivas *ex vivo* con mucosa intestinal de cerdo mostraron un aumento significativo en el desprendimiento y la fuerza de bioadhesión de los geles injertados en comparación con los no injertados. Nuestros resultados demuestran el efecto de las cadenas flexibles que se encuentran en la superficie de los geles sobre las propiedades mucoadhesivas de los materiales analizados. El suministro sostenido del fármaco modelo –salicilamida– se logró a valores de pH que se encuentran comúnmente en el tracto intestinal. Estos geles injertados muestran un gran potencial como sistemas mucoadhesivos de liberación controlada.

ABSTRACT

The present research work consisted of developing a mucoadhesive system by preparing hydrogels of poly (methacrylic acid-co-methyl methacrylate) (MAA/MMA). Which were synthesized with 22/78% moles of gels (p/p), and with 0.2% crosslinking, the resulting hydrogels were grafted with poly (acrylic acid) by the gamma oxidative pre-irradiation method. Experimental variables for grafting were evaluated, which include radiation dose, monomer concentration, reaction time, and temperature. The graft was demonstrated with SEM, FTIR-ATR, TGA, and DSC. The contact angle between the water and the gel surface increased at low levels of grafting due to the rough surfaces created by the grafting of poly (acrylic acid) chains. *Ex vivo* mucoadhesive was tested with pig intestinal mucosa showed a significant increase in detachment and bioadhesion strength of grafted gels compared to non-grafted ones. Our results demonstrate the effect of the flexible chains found on the surface of the gels on the mucoadhesive properties of the analyzed materials. The sustained supply of the model drug - salicylamide - was achieved at pH values that are commonly found in the intestinal tract. These grafted gels show great potential as mucoadhesive controlled release systems.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

I.1. Antecedentes

En las dos últimas décadas se ha desarrollado un interés cada vez, para el uso de tecnologías que permitan el control en la liberación de fármacos a fin de optimizar la farmacoterapia. Una amplia variedad de composiciones físicas y químicas se han propuesto como innovaciones de tecnologías farmacéuticas[1], [2]. Los hidrogeles sensibles al pH han llamado mucho la atención por su capacidad para responder a los cambios de pH[3]–[5]. Estos pueden ser utilizados a través de diferentes rutas de administración, que, responde a las condiciones del medio ambiente y de esta manera, a la modulación de la liberación del fármaco. Entre los materiales poliméricos, los hidrogeles hidrófobos con propiedades vítreas, tanto catiónicos y aniónicos, tienen demostrado ser sensibles al pH de liberación del fármaco, con cinética de orden cero.

Los hidrogeles son redes poliméricas tridimensionales hidrófilas capaces de embeber grandes cantidades de agua o fluidos biológicos. Las redes se componen de homopolímeros o heteropolímeros y son insolubles debido a la presencia de entrecruzamientos químicos o entrecruzamientos físicos tales como enredos o cristalitos. Estos últimos proporcionan integridad a la estructura física de la red. Estos hidrogeles exhiben una alta compatibilidad termodinámica con el agua lo cual permite que se hinchen en medio acuoso[6].

Se define a la bioadhesión como la propiedad que tiene un material natural o sintético de adherirse a un tejido biológico. Cuando el sustrato biológico es una mucosa se emplea el término mucoadhesión[7]. Últimamente se han estudiado los polímeros del poli (ácido acrílico) (PAAc), los cuales se pueden preparar en una amplia gama de pesos

moleculares y forman fácilmente redes transparentes de geles modificados; no son irritantes, ni tóxicos en diversas mucosas y se consideran seguros para uso oral por parte de la FDA[8]. Además, es bien entendido que la formación de geles en tales plataformas produce bioadhesión como resultado de la repulsión electrostática entre grupos aniónicos.

La mayoría de los sistemas sensibles al pH estudiados hasta la fecha, se han destinado para la liberación prolongada en el tracto intestinal, sin embargo, tomando en cuenta que el tiempo de tránsito de formas sólidas de dosificación en el estómago es de menos de una hora (en ayunas) y cercana a tres horas en el intestino delgado[9], los sistemas de liberación prolongada deberán permanecer en el sitio de destino el tiempo suficiente para asegurar la entrega completa del fármaco.

Los geles básicos han demostrado ser fuertes bioadhesivos[10], [11], asegurando una larga residencia en el estómago, que es el sitio previsto de la liberación. No obstante, se han reportado también estudios de las propiedades bioadhesivas de geles ácidos débiles. En un estudio reciente, se sintetizaron hidrogeles con metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico [poli (MMA/MAA)] 78/22 mol% y se evaluó su uso potencial para la administración y liberación de fármacos en dispositivos sensibles al pH. Los geles compuestos con poli (MMA/MAA) mostraron una excelente liberación en el medio intestinal simulado, pero en los estudios de bioadhesión mostraron una débil bioadhesión a la mucosa gástrica e intestinal[12].

I.2. Justificación

Para lograr una retención en el sitio de acción es necesario desarrollar un sistema de liberación que se adhiera a él y permita la liberación por el tiempo requerido en la mucosa intestinal. Una estrategia factible es desarrollar hidrogeles entrecruzados con poli (ácido acrílico) (PAAc) para que se adhieran al intestino y pueda liberarse de manera sostenida el fármaco.

I.3. Hipótesis

Se propone que los hidrogeles sintetizados presentarán características bioadhesivas y que serán capaces de mantener la liberación sostenida del fármaco modelo (SA) en el sitio de acción ya sea en el estómago y/o intestino.

I.4. Objetivo general

Crear un vehículo de liberación con fármaco mediante hidrogeles bioadhesivos, de ácido metacrílico y metacrilato de metilo entrecruzado con poli (ácido acrílico), mediante irradiación de rayos gamma.

I.5. Objetivos específicos

1. Sintetizar hidrogeles con ácido metacrílico y metacrilato de metilo (MAA/MMA) entrecruzado con Etilenglicol Dimetacrilato (EGDMA).
2. Sintetizar hidrogeles con metacrilato de metilo y ácido metacrílico y por método indirecto de rayos gamma injertar el poli (ácido acrílico) (PAAc) para otorgarle propiedades bioadhesivas.

3. Realizar pruebas de caracterización como SEM, FTIR-ATR, TGA, DSC y ángulo de contacto.
4. Calcular el grado de hinchamiento de hidrogeles desarrollados en medios simulados gástrico e intestinal.
5. Determinar la cinética de liberación en diferentes medios: gástrico (pH=1.2) e intestinal simulado (pH=6.8) y en medio fisiológico (pH=7.4).
6. Evaluar el tiempo de adhesión *in vitro*, por medio de la prueba de tiempo de residencia de los hidrogeles preparados y con fármaco modelo, en medios gástrico e intestinal simulados.
7. Realizar el cargado del fármaco modelo (SA) a los hidrogeles preparados.
8. Determinar la cinética de liberación del fármaco modelo en los hidrogeles preparados.
9. Evaluar la fuerza de desprendimiento y trabajo de adhesión en mucosa intestinal de puerco, por medio de un texturómetro Brookfield con un dispositivo especializado para mucoadhesión.
10. Caracterizar la superficie de los hidrogeles injertados sintetizados por medio de SEM.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

II.1. Polímeros

Los polímeros son un tipo particular de macromolécula, que se caracteriza por tener una unidad que se repite a lo largo de la molécula. Las pequeñas moléculas que se combinan entre sí mediante un proceso químico, llamado reacción de polimerización, para formar el polímero se denominan monómeros. En un determinado polímero, si todas las unidades estructurales son idénticas este se llama homopolímero, pero si este procede de dos o más monómeros recibe el nombre de copolímero[13].

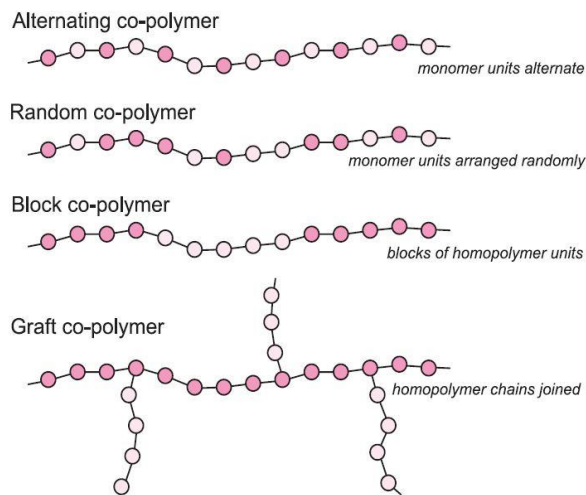
Existen distintos tipos de arreglos copolímericos[14]:

a) **Copolímeros alternados:** Cuando los dos monómeros están dispuestos según un ordenamiento alternado, el polímero es denominado copolímero alternado.

b) **Copolímeros al azar:** En un copolímero al azar, los dos monómeros pueden seguir cualquier orden.

c) **Copolímeros alternados:** En un copolímero de bloque, las cadenas poliméricas están formadas por largas secuencias (bloques) de una misma unidad monomérica covalentemente unidas a otra larga secuencia de otra unidad monomérica diferente. Los bloques pueden estar conectados en diversas formas, como por ejemplo dibloques o tribloques. Un copolímero dibloque puede ser imaginado como dos homopolímeros unidos por sus extremos.

d) **Copolímeros con injertos:** Se tiene un copolímero de injerto cuando las cadenas de un polímero formado a partir de un monómero se encuentran injertadas en una matriz polimérica. Una característica de estos copolímeros es que conservan las propiedades



de los polímeros que lo componen. La síntesis de un copolímero de injerto requiere la formación de un centro reactivo sobre una matriz polimérica en la presencia de un monómero polimerizable. La mayoría de los métodos para sintetizar copolímeros de injerto involucra la polimerización vía radicales libres.

Figura 1.- Ejemplos de arreglos poliméricos

De una manera general el proceso de polimerización por vía de radicales libres presenta el siguiente mecanismo de reacción[15]: De una manera general el proceso de polimerización por vía de radicales libres tiene un mecanismo de reacción[15]:

a) Etapa de iniciación: En esta etapa se involucra la creación del centro activo del radical libre y normalmente tiene lugar en dos pasos. El primero es la formación de radicales libres a partir del iniciador químico y el segundo es la adición de uno de estos radicales libres a una molécula de monómero:

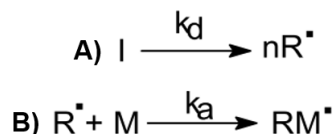


Figura 2.- Representación de la etapa de iniciación

Donde dentro de la Fig. 2: I representa el iniciador, R^\bullet al radical libre formado en la descomposición del primero, M el monómero. k_d y k_a las constantes de descomposición

del iniciador y de iniciación respectivamente. Los radicales se pueden generar mediante la descomposición térmica o fotoquímica de sustancias como peróxido de benzoílo (PB) o del azobisisobutironitrilo (AIBN).

b) Etapa de propagación: En esta etapa se van añadiendo moléculas de monómero al monómero radical formado en la etapa de la iniciación y la cadena va creciendo.

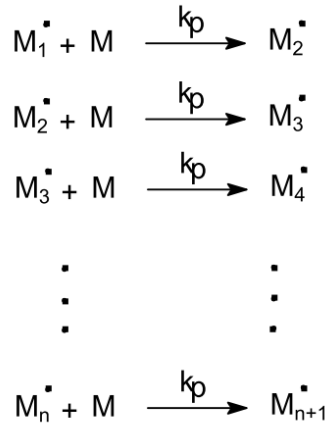


Figura 3.- Representación de la etapa de propagación.

Kp es la constante de propagación

c) Etapa de terminación: En esta etapa se termina el crecimiento de la cadena del polímero. Los dos mecanismos más comunes de la terminación implican la reacción bimolecular de las cadenas crecientes del polímero. La combinación involucra el acoplamiento de dos cadenas crecientes para formar una sola molécula de polímero.

II.2. Copolímeros con injertos inducidos por radiación ionizante

Existen diferentes clasificaciones de radiación ionizante, como la radiación electromagnética este tipo de radiación está formada por fotones con energía suficiente como para ionizar la materia. Según su origen y su energía se clasifican en rayos X y

rayos gamma. Así como también la radiación corpuscular: incluye a las partículas alfa (núcleos de Helio), beta (electrones y positrones de alta energía), protones, neutrones y otras partículas[16].

Este tipo de síntesis de copolímeros con injerto sigue un mecanismo de polimerización similar al de radicales libres, sin embargo, este método de síntesis de copolímeros por radiación ionizante tiene grandes ventajas:

El número y longitud de cadenas injertadas pueden ser controlados seleccionando cuidadosamente la dosis e intensidad de dosis de irradiación.

- a) Ya que no se requiere iniciador químico, por lo que no es necesaria la posterior purificación del copolímero de injerto.
- b) La polimerización puede llevarse a cabo en fase sólida.
- c) Fácil preparación cuando se compara con los métodos químicos convencionales.

II.2.1. Métodos de síntesis de copolímeros con injertos inducidos por radiación ionizante

Actualmente existen cuatro métodos para obtener injertos mediante radiación: pre-irradiación, pre-irradiación oxidativa, irradiación directa e irradiación directa en fase vapor[17].

II.2.1.1. Irradiación directa

En este método, el polímero y el monómero (en fase gaseosa ó líquida) son irradiados simultáneamente. La irradiación permite la formación de sitios activos en la matriz polimérica y en el monómero (Figura 4).

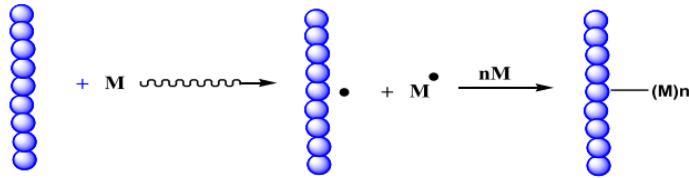


Figura 4.- Método directo de irradiación ionizante.

La dosis e intensidad de dosis son parámetros muy importantes en este método. Una de las desventajas que presenta este método es la considerable formación de homopolímero, generalmente esto sucede cuando se emplea una proporción mayor en volumen de monómero con respecto al disolvente o si el rendimiento de radicales provenientes del monómero es considerablemente mayor que el rendimiento de radicales provenientes de la matriz polimérica.

II.2.1.2. Métodos de pre-irradiación oxidativa

Alternativamente el injerto puede ser conseguido irradiando inicialmente la matriz polimérica en presencia de aire para formar hidroperóxidos y peróxidos, los cuales posteriormente con calentamiento forman radicales libres que comienzan el proceso de injerto (Fig. 5). Una ventaja de este método es la posibilidad de almacenar el polímero irradiado a baja temperatura por un tiempo considerable. Además, se reduce considerablemente la formación de homopolímero[22-28]. Una desventaja es la posible degradación del polímero.

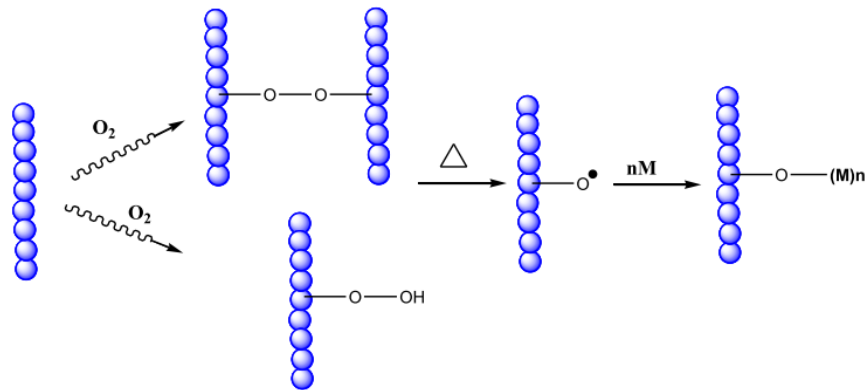


Figura 5.- Representación de la pre-irradiación oxidativa.

II.2.1.3. Método de pre-irradiación

En este método la matriz polimérica es irradiada en ausencia de aire o en atmósfera de un gas inerte para formar sitios activos[29]. Posteriormente, la matriz polimérica irradiada se pone en contacto con el monómero en fase gaseosa o líquida. Una de las ventajas de este método es la poca formación de homopolímero. Se aconseja para este método llevar acabo la irradiación y la difusión del monómero a bajas temperaturas para prevenir la recombinación de radicales. Una de las desventajas de este método es que el porcentaje de injerto suele ser muy bajo.

II.2.1.4. Irradiación directa en presencia de vapor

En este método se emplea una ampollita diseñada de tal forma que el monómero no esté en contacto con la película que se desee injertar, se elimina el oxígeno presente en el sistema; en un dispositivo de plomo se coloca la ampollita cubriendo (blindando) únicamente el monómero, permitiendo que la radiación ionizante incida sobre la película, la cual estará en contacto con los vapores del monómero con lo que se iniciará el injerto.

II.3. Hidrogeles

Los hidrogeles son redes poliméricas tridimensionales hidrófilas capaces de embeber grandes cantidades de agua o fluidos biológicos. Las redes se componen de homopolímeros o heteropolímeros y son insolubles debido a la presencia de Estos últimos proporcionan integridad a la estructura física de la red. Estos hidrogeles exhiben una alta compatibilidad termodinámica con el agua lo cual permite que se hinchen en medio acuoso[6].

Están estructurados de tal manera que las fibras de entrecruzamiento presentes en su matriz evitan efectivamente que se disuelvan, por lo tanto, les ayudan a retener el agua. Este tipo de vehículos han sido utilizados ampliamente para la liberación de diferentes fármacos. Cuando los fármacos se cargan en estos hidrogeles, a medida que el agua se absorbe en la matriz, producen la relajación de la cadena y las moléculas del fármaco se liberan a través de los espacios o canales dentro de la red polimérica de hidrogel[18].

II.3.1. Clasificación de hidrogeles

La clasificación de los hidrogeles depende de sus propiedades físicas, la naturaleza de la hinchazón, el método de preparación, origen, cargas iónicas, fuentes, tasa de biodegradación y naturaleza observada del entrecruzamiento. Esta clasificación se muestra en la Figura 6.

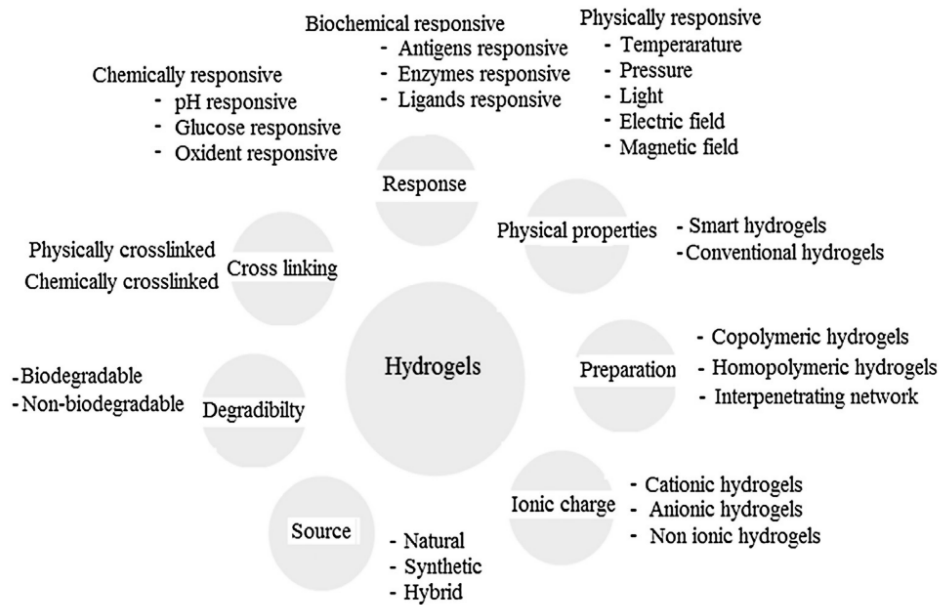


Figura 6.-Clasificación de hidrogeles basado en sus diferentes propiedades.

II.3.2. Hidrogeles dependientes estímulo externos.

Los hidrogeles pueden diseñarse para controlar la respuesta reduciendo o expandiendo ante los estímulos ambientales externos. Estos vehículos pueden realizar una transición dramática de volumen en respuesta a una variedad de estímulos físicos y químicos, donde los estímulos físicos incluyen: temperatura, campo eléctrico o magnético, luz, presión y sonido. Mientras que los estímulos químicos incluyen: el pH, composición de solventes, fuerza iónica y propiedades moleculares propios del polímero. El grado de hinchamiento o deshinchamiento en respuesta a los cambios pueden ser tan drásticos en el entorno externo del hidrogel, que el fenómeno se conoce fase de transición. Los hidrogeles sintéticos han sido un campo de investigación exhaustiva durante las últimas cuatro décadas y aún hoy sigue siendo un área de investigación muy activa[19].

II.3.3. Hidrogeles dependientes del pH

La bibliografía reporta hidrogeles poliméricos con iónicos grupos pendientes que pueden aceptar o donar protones en respuesta a un cambio ambiental de pH. El hidrogel sensible al pH a un pH en específico cambia drásticamente el grado de ionización conocido como: pK_a . Este rápido cambio en las cargas netas de los grupos laterales ionizados provoca una repentina transición de volumen, generando fuerzas repulsivas electrostáticas entre los grupos ionizados, creando una gran fuerza osmótica por lo que existe un cambio en el comportamiento hinchamiento[20], [21].

Hay dos tipos de hidrogeles sensibles al pH: hidrogeles aniónicos y catiónicos. Los hidrogeles aniónicos tienen: grupos laterales como el ácido carboxílico o sulfónico, donde la desprotonación ocurre cuando el pH ambiental se encuentra por encima del pK_a , lo que conduce a la ionización de los grupos laterales, lo que a su vez aumenta el hinchamiento del hidrogel[22]–[24].

A la inversa, los grupos catiónicos se ionizan a un pH ambiental es menor que su pK_a , por lo tanto, la red de hidrogel correspondiente se hincha a un $pH < pK_a$. Los monómeros más comunes utilizados como para sintetizar hidrogeles catiónicos sensibles al pH incluyen: 2-(dimetilaminoetil)-metacrilato (DMAEMA) y 2-(dietilaminoetil)-metacrilato (DEAEMA)[25].

II.3.4. Hidrogeles con propiedades bioadhesivas

Un método alternativo para dirigir fármacos a determinados sitios es mediante el uso de hidrogeles bioadhesivos y mucoadhesivos han sido revisado por Peppas y Sahlin[26]. Estos sistemas generalmente consisten en estructuras unidas por hidrógenos, como:

hidrogeles a base de PAAc que se adhieren a la mucosa debido a las uniones de hidrógeno y/o la penetración de la cadena de polimérica en la mucosa. Una contribución significativa en este tema indica que se pueden agregar cadenas lineales de PEG a las cadenas libres basadas en PAAc que contiene propiedades bioadhesivas, promoviendo esta propiedad[27]. Una de las ventajas de este tipo de sistemas de hidrogeles enfocados para la liberación de fármacos es extender el tiempo de residencia ya que con esta propiedad el fármaco se libera lentamente durante su permanencia en el sitio[10].

II.4. Polímeros bioadhesivos

En general se la bioadhesión se define como la propiedad que tiene un material natural o sintético de adherirse a un tejido biológico. Cuando el sustrato biológico es una mucosa se emplea el término mucoadhesión[7].

Estos polímeros también forman líquidos viscosos cuando se hidratan con agua, lo que aumenta su tiempo de retención sobre las superficies mucosas y puede provocar interacciones adhesivas. Los polímeros bioadhesivos deben poseer ciertas características fisicoquímicas que incluyen: hidrofiliidad, numerosos grupos formadores de enlaces de hidrógeno, flexibilidad para la interpenetración con moco y tejido epitelial y propiedades viscoelásticas[18].

II.4.1. Clasificación de polímeros bioadhesivos

Los polímeros bioadhesivos se pueden clasificar según algunos criterios como: polímeros sintéticos y naturales, solubles en agua o insolubles en agua, a su vez polímeros cargados y no cargados. Algunos ejemplos de los polímeros clasificados en estas categorías se enumeran en la Tabla 1. Las macromoléculas bioadhesivas naturales

comparten propiedades estructurales similares con los polímeros sintéticos. Los polímeros generalmente que contienen un alto peso molecular contiene un número considerable de grupos funcionales hidrófilos con carga negativa y forman redes tridimensionales expandidas[28].

Dentro de la clasificación de polímeros bioadhesivos sintéticos se encuentra el poli (ácido acrílico), los derivados de éster de celulosa y los derivados de poli metacrilato son las opciones más comunes. Se clasifica el quitosano y ejemplos de varias gomas como: guar y Hakea (de Hakea gibosa) como polímeros bioadhesivos seminaturales/naturales. El poli (ácido acrílico) un polímero lineal o aleatorio y el policarbofil un polímero hinchable, representan polímeros solubles e insolubles en agua, respectivamente. Los polímeros cargados electrónicamente se dividen en polímeros catiónicos y aniónicos como por ejemplo: quitosano y policarbofil, respectivamente[8].

Tabla 1.- Clasificación de polímeros bioadhesivos

Criterio	Categoría	Ejemplo
Fuente	Naturales	Agarosa, quitosano, Gelatina, Varias gomas (pectina y alginato de sodio).
	Sintéticos	Derivados de Celulosa: CMC, CMC tiolada, CMC sodio, HEC, HPC, <u>HPMC</u> , MC y MHEC. Polímeros basados en poli (ácido acrílico): [CP, <u>PC</u> , PAA, poliacrilatos y PEG].
Solubilidad acuosa	Solubles en agua	CP, HEC, HPC (agua ≤ 38 °C), HPMC (agua fría), PAA, CMC sodio, Alginato de sodio.
	Insolubles en agua	Quitosano (soluble en ácidos diluidos), EC, PC.
Carga	Catiónicos	Aminodextrano, quitosano, dimetilaminoetil dextrano (DEAE), quitosano trimetilato.
	Aniónicos	Quitosano-EDTA, CP, CMC, pectina, PAA, PC, Alginato de sodio, CMC Sodio, Goma Xantana.
	No iónicas	Hidroxietil almidón, HPC, poli(óxido etileno), PVA, PVP.

Fuerzas bioadhesivas potenciales	Covalentes Puentes de Hidrógenos Interacciones electrostática	Cianoacrilato. Acrilatos [Hidroxilato metacrílico, poli (ácido metacrílico)], CP, PC, PVA. Quitosano
----------------------------------	---	--

II.4.2. Características ideales de polímeros bioadhesivos[18]:

- El polímero y sus productos de degradación deben ser no tóxicos, no irritantes y libres de impurezas.
- Poseer buenas propiedades de capacidad de propagación, humectación, hinchazón y solubilidad y biodegradabilidad.
- El pH debe ser biocompatible y debe poseer buenas propiedades viscoelásticas.
- Adherirse rápidamente a la mucosa bucal y debe poseer suficiente resistencia mecánica.
- El polímero debe estar fácilmente disponible y su costo no debe ser alto.
- Mostrar propiedades bioadhesivas tanto en estado seco como líquido.
- Demostrar una vida útil aceptable.
- Poseer grupos adhesivos activos.
- Estar suficientemente entrecruzado pero no al grado de supresión de los grupos formadores de enlaces.

II.4.3. Teorías de bioadhesión

Existen diversos mecanismos que permiten explicar el fenómeno de mucoadhesión. Entre los mecanismos que explican la mucoadhesión y que ya han sido publicados, se encuentran los siguientes: la teoría electroestática, de humectación, de adsorción, de difusión y el mecanismo de fractura[29].

II.4.3.1. Teoría donadora de electrones

La teoría electroestática se basa en la transferencia de electrones entre adhesivos. Se asocian el polímero y moco debido a las diferencias en sus cargas eléctricas. El mecanismo postula la formación de una doble capa debido a las interacciones entre el polímero y la capa de moco[30]. Esta teoría sugiere que las fuerzas electrostáticas son críticas para generar adherencias de unión en lugar de una alta resistencia a la unión[31],[30].

II.4.3.2. Teoría de la humectación

La teoría de la humectación describe el esparcimiento de un material, principalmente líquidos mucoadhesivos o formulaciones de baja viscosidad en el tejido biológico[32]. La capacidad de esparcimiento del sistema determina las interacciones y puede medirse por el ángulo de contacto líquido-sólido. Las fuerzas adhesivas entre un líquido y un sólido permiten que una gota de líquido se extienda por la superficie, mientras que las fuerzas cohesivas dentro del líquido hacen que la gota se hinche y evite el contacto con la superficie.

Generalmente, los ángulos de contacto inferiores a 90° indican que la humectación de la superficie es favorable y que el líquido tiende a extenderse a un área grande. Un ángulo de contacto superior a 90° indica que la humectación de la superficie es desfavorable

(Fig.- 6). La interacción entre las moléculas líquidas mantiene la forma de la gota y minimiza su área de contacto con la superficie sólida[31]. El ángulo de contacto puede medirse experimentalmente a partir de la tensión interfacial (γ) se puede derivar usando la ecuación 1:

$$\gamma_{SG} = \gamma_{SL} + \gamma_{LG} \cos\theta$$

1.- Ecuación de Young

Dónde: γ_{SG} es la tensión interfacial sólido-gas; γ_{SL} es la tensión interfacial sólido-líquido; γ_{LG} es la tensión interfacial líquido-gas; y θ es el ángulo de contacto entre la interfaz sólida y líquida.

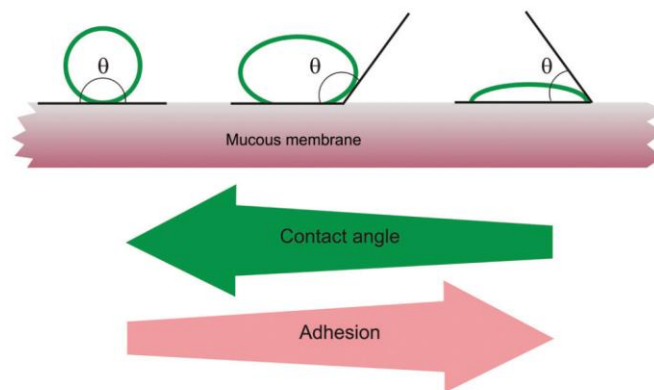


Figura 7.- Teoría de la humectación

II.4.3.3. Teoría de la adsorción

La teoría de la adsorción describe la adhesión causada por enlaces primarios y secundarios. Los enlaces iónicos, covalentes y metálicos se clasifican como enlaces

primarios, mientras que las fuerzas de Van der Waals, las interacciones hidrofóbicas y los enlaces de hidrógeno se describen como enlaces secundarios[33].

II.4.3.4. Teoría de la difusión

La teoría de la difusión (Fig.7) se basa en la interpenetración de las cadenas poliméricas en la capa de mucina la cual depende del gradiente de concentración y del coeficiente de difusión del polímero[34]. En un primer paso en este proceso implica la creación de un contacto inicial entre las cadenas de polímeros bioadhesivos y las cadenas mucosas para que las fuerzas físicas débiles, por ejemplo, la atracción y las fuerzas eléctricas, dominen la movilidad de las cadenas de estos polímeros. El segundo paso implica la interpenetración de las cadenas de polímeros desde el sistema de suministro a la capa de moco para lograr la mucoadhesión a través de una formación de enlaces más sustancial[29].

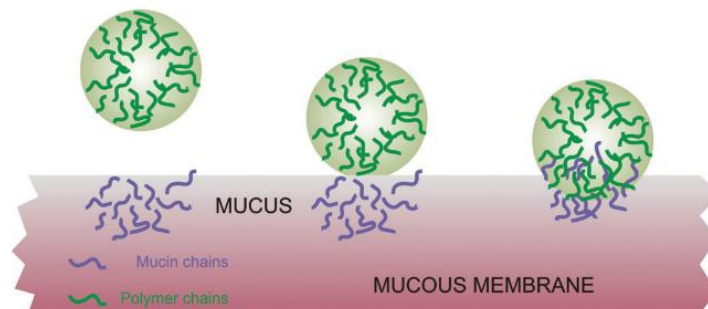


Figura 8.- Teoría de la difusión

II.4.3.5. Teoría de la fractura

El mecanismo de fractura tiene que ver con la fuerza del enlace adhesivo entre la formulación mucoadhesiva y la mucosa, y la fuerza que se necesita para romper este enlace adhesivo. Esta es quizás la teoría más utilizada en estudios sobre la medición mecánica de la mucoadhesión. Analiza la fuerza requerida para separar dos superficies después de que la adhesión ya fue establecida. El módulo de elasticidad, la energía de fractura y la longitud crítica de grietas de Young después de la separación de dos superficies se pueden usar para calcular la resistencia fraccional[31], [35].

CAPÍTULO III EXPERIMENTAL

III.1. Síntesis de hidrogeles de MMA/MAA entrecruzado con EGDMA

Los hidrogeles de poli (metacrilato de ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) (MAA/MMA) se sintetizaron con la proporción de 22/78% en moles de geles (p/p) y con 0.2% en peso de entrecruzante. Siguiendo la metodología ya antes referenciada, se añadió una mezcla que contenía 8.05 g (0.081 mol) de MMA, 1.96 g (0.023 mol) de MAA y 0.05 g de AIBN (0.5% p/p) a 0.03 g (0.2% p/p) de EGDMA[12]. Esta mezcla se desgasificó al vacío y se colocó en moldes de vidrio de 1 mm de grosor previamente silanizados (diclorometilsilano al 2% v/v en tolueno). La polimerización se realizó a 70 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 24 horas, el hidrogel formado se retiró y se cortó en discos de 1 cm de diámetro. Los discos se lavaron con metanol y posteriormente se colapsaron con mezclas de agua/metanol y cantidades crecientes de agua. Finalmente, se secaron durante 24 horas a temperatura ambiente y seguidamente durante 12 horas a 60 °C bajo vacío.

III.2. Injerto de ácido acrílico en los hidrogeles

Para los hidrogeles de MAA/MMA se utilizó el método de pre-irradiación con una fuente gamma ^{60}Co (Gamma beam 651 PT, Nordion Co., Canadá) en el aire, con dosis entre 10 y 50 kGy, a una tasa de dosis de 13.5 kGy h^{-1} . Los hidrogeles pre-irradiados se colocaron en ampollitas de vidrio que contenían 25 ml de una solución acuosa de ácido acrílico a diferentes concentraciones de monómero. Las ampollitas se sellaron y desgasificaron con una línea de vacío, mediante ciclos repetidos de congelación y descongelación. Se realizaron varios conjuntos de experimentos para evaluar el porcentaje de injerto obtenido con diferentes concentraciones de monómero (5-25% w/w),

tiempo de reacción (1-5 h), temperatura (40-90 °C) y dosis de irradiación (10-50 kGy). Las ampollitas de vidrio se colocaron en un baño de agua a temperatura y tiempos de reacción constantes, dependiendo del experimento. Los discos de hidrogel se retiraron de las ampollitas de vidrio y se lavaron con agua durante 3 horas para eliminar las impurezas. Este lavado se repitió tres veces. Se recuperó el homopolímero generado durante el proceso. Finalmente, los hidrogeles injertados se secaron al vacío y se colocaron en un horno a 60 °C hasta que alcanzaron un peso constante. El porcentaje de injerto se calculó por gravimetría utilizando la siguiente ecuación 2:

$$\% \text{ Injerto} = \left(\frac{W_f - W_0}{W_0} \right) 100$$

2.- Ecuación para determinar el porcentaje de injerto

Dónde: W_0 y W_f representan los pesos de los hidrogeles antes y después del injerto, respectivamente.

III.3. Caracterización de los hidrogeles injertados.

III.3.1. Microscopía electrónica de barrido (SEM)

Los hidrogeles no injertados y PAAc se observaron bajo un microscopio electrónico de barrido operado a 1.5 kV (Joel JSM 6010L).

III.3.2. Espectroscopía Infrarroja de Fourier mediante reflectancia total atenuada (FTIR-ATR).

Los espectros de reflectancia total atenuada infrarroja por transformada de Fourier de los hidrogeles, tanto prístinos como injertados, se obtuvieron utilizando un espectrómetro de infrarrojo Perkin-Elmer Spectrum 100 (Perkin Elmer Cetus Instruments, Norwalk, CT) mediante 16 barridos en el intervalo de 4000-550 cm^{-1} .

III.3.3. Análisis termogravimétrico (TGA)

El análisis termogravimétrico se realizó usando un TGA Q50 (TA Instruments, New Castle, DE) a una velocidad de calentamiento de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ en el intervalo de temperatura de 25-800 $^{\circ}\text{C}$ bajo atmósfera de nitrógeno.

III.3.4. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

El análisis de calorimetría diferencial de barrido se realizó con un DSC2010 (TA Instruments, New Castle, DE) de 25-400 $^{\circ}\text{C}$, bajo atmósfera de nitrógeno a una velocidad de flujo de 60 ml min^{-1} y una velocidad de calentamiento de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

III.3.5. Ángulo de contacto

Se depositaron pequeñas gotas de agua destilada sobre los hidrogeles y se midió el ángulo de contacto después de 1 minuto usando un analizador de forma de gota Kruss DSA 100 (Matthews NC, EE. UU.). Todas las mediciones se repitieron 5 veces en diferentes puntos de la superficie.

III.3.6. Pruebas de hinchamiento

El hinchamiento al equilibrio de los discos de gel se evaluó gravimétricamente a partir de pH 3 hasta pH 8. Los discos de hidrogel se colocaron en soluciones amortiguadoras con pH diferentes y una fuerza iónica de 0.1 M a temperatura ambiente y se pesaron hasta

alcanzar un peso constante. El grado de hinchamiento (Q) se calculó mediante la ecuación 3:

$$Q = \frac{W_s - W_d}{W_d}$$

3.- Ecuación para grado de hinchamiento

Dónde: W_d es el peso del gel seco y W_s es el peso del gel hinchado. Los experimentos se realizaron por triplicado.

La cinética de hinchamiento se evaluó como sigue: los discos de hidrogel se pesaron y se colocaron individualmente en una cesta de acero. La cesta de acero con el disco de gel se colocó luego en un vaso de precipitados con 40 ml de medio a pH 1.2, 6.8 o 7.4 (farmacopea d), a 37 °C en un agitador oscilante a 50 rpm. Los discos se retiraron en momentos predeterminados y se pesaron después de eliminar el exceso de solución con papel absorbente (Kimwipes). El grado de hinchamiento, Q, se calculó como se indicó anteriormente.

III.4. Determinación de la mucoadhesión

Estos experimentos se realizaron utilizando un analizador de textura CT3 Brookfield (Middleboro MA, EE. UU.) Con una celda de carga de 250 N. La prueba se realizó con un dispositivo de prueba de mucoadhesión TA-MA. Para estas pruebas se utilizó tejido intestinal de cerdo. El pH se equilibró a 37 ± 0.1 °C, usando solución amortiguadora de fosfato a pH 6.8. Los discos de hidrogel se unieron a la sonda usando cinta adhesiva de

doble cara. Se hidrataron durante diferentes períodos de tiempo y luego se pusieron en contacto con el tejido durante un tiempo determinado a 2 N. La sonda se retiró de la mucosa a una velocidad de 1 mm s⁻¹ [35], este instrumento genera lecturas de la fuerza de desprendimiento y trabajo de adhesión.

III.5. Cargado y liberación del fármaco

Los hidrogeles se cargaron con salicilamida, hinchando los discos con agitación suave en soluciones metanólicas de este soluto (30 mg/ml). Los hidrogeles cargados con el fármaco, se secaron primero al aire durante 24 horas, antes de ser secados al vacío a 60 °C durante 12 h. Los cristales de salicilamida formados en la superficie de los discos se eliminaron lavándolos durante 2 minutos en agua destilada y repitiendo los pasos de secado. Los discos cargados de hidrogel se sumergieron en 100 ml de solución amortiguadora a pH 1.2, 6.8 y 7.4. La agitación se ajustó a 50 rpm y la temperatura a 37 ± 0,5 °C durante los experimentos. A intervalos de tiempo predeterminados, se extrajeron muestras de 1 ml del medio de disolución y se analizó el contenido de salicilamida (SA) por espectrofotometría UV a 299 nm. Para calcular la cantidad total de SA cargada, los geles se colocaron a pH 9 durante 48 h y la concentración de las soluciones se evaluó por espectrometría UV. Los experimentos de liberación se realizaron por triplicado. La liberación se calculó con la ecuación fenomenológica[36]:

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

4.- Ecuación fenomenológica de la liberación del fármaco

Dónde: M_t : es la cantidad de fármaco liberado en el tiempo t ; M_∞ : la cantidad total del fármaco liberado durante un largo período de tiempo; k : la cinética constante, y n : el mecanismo de liberación del fármaco. El valor de n varía de 0.5 (dependencia de $t^{1/2}$, generalmente conocida como liberación de Fickian) a 1 (que representa el transporte del caso II, que es exclusivamente controlado por la relajación). Los valores intermedios indican un comportamiento anómalo que corresponde a una difusión/relajación acoplada.

CAPÍTULO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN

IV.1. Síntesis de hidrogeles de MMA/MAA entrecruzado con EGDMA.

Se obtuvieron hidrogeles rígidos transparentes MAA/MMA de espesor homogéneo ($1 \pm 3\%$ mm). Los hidrogeles con una relación molar de MAA/MMA 22/78 y 0.2% en peso de entrecruzado, se seleccionaron para este estudio. Ya que a una concentración de MAA superior al 30% se producen hidrogeles con una apariencia turbia a blanca lo cual indica separación de fases.

IV.2. Proceso de injertado de PAAc en los hidrogeles

Se realizó una serie de experimentos para evaluar el injerto de PAAc en los discos de hidrogel variando la temperatura, el tiempo de reacción y la concentración de monómero. El porcentaje de injerto aumentó con la dosis absorbida en el rango de 10-30 kGy (Fig. 9 a), lo que se explica por el aumento en la formación de peróxidos e hidroperóxidos en los hidrogeles a medida que aumentaba la dosis de irradiación. A medida que se forman más radicales, el injerto de PAAc puede iniciarse en más puntos[37]. Una dosis de 40 kGy o mayor degrada el material, lo que resulta en una disminución del rendimiento. El injerto con el método oxidativo de pre-irradiación depende en gran medida de la temperatura. El injerto fue notablemente mayor a 50 °C que a 40 °C. A 50 °C y más, los peróxidos e hidroperóxidos se formaron durante la pre-irradiación y se descompusieron rápidamente para generar radicales libres, lo que a su vez condujo a más sitios de injerto. A 90 °C, el rendimiento disminuyó nuevamente, probablemente debido a la producción del homopolímero PAAc (Fig. 9 b). Con respecto al efecto de la concentración de AAc (Fig. 9 c), no hubo injerto a una concentración del 10%. El injerto se produjo a una

concentración de AAc del 15% y alcanzó un rendimiento máximo al 20% en peso. El injerto aumentó con el tiempo de reacción, alcanzando una meseta a las 3 h, lo que indica que este es el momento óptimo para el injerto en las condiciones experimentales establecidas (Fig. 9 d).

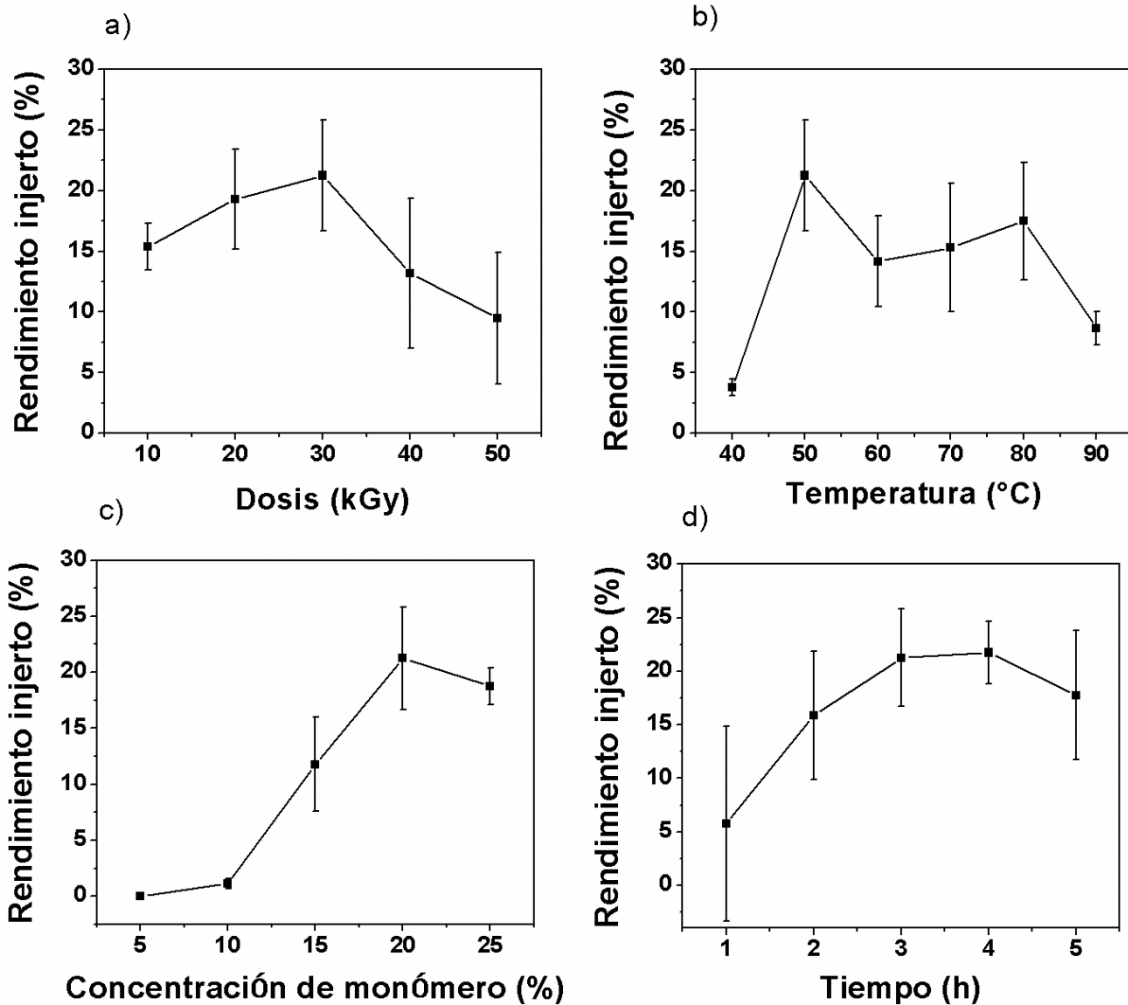


Figura 9.- El efecto de: (a) la dosis absorbida en el intervalo de 10-60 kGy, AAc 20% p/p en agua; (b) la concentración de monómero de AAc a la dosis de 30 kGy; (c) la temperatura de reacción a la dosis de 30 kGy; (d) el tiempo de reacción a una dosis de 30 kGy, AAc 20% en agua.

IV.3. Caracterización de los hidrogeles

IV.3.1. Microscopía electrónica de barrido (SEM)

La figura 10 muestra imágenes de SEM de las superficies de los hidrogeles. Los hidrogeles no injertados presentan una superficie uniforme, mientras que los hidrogeles injertados tienen superficies rugosas que reflejan la incorporación de cadenas PAAc.

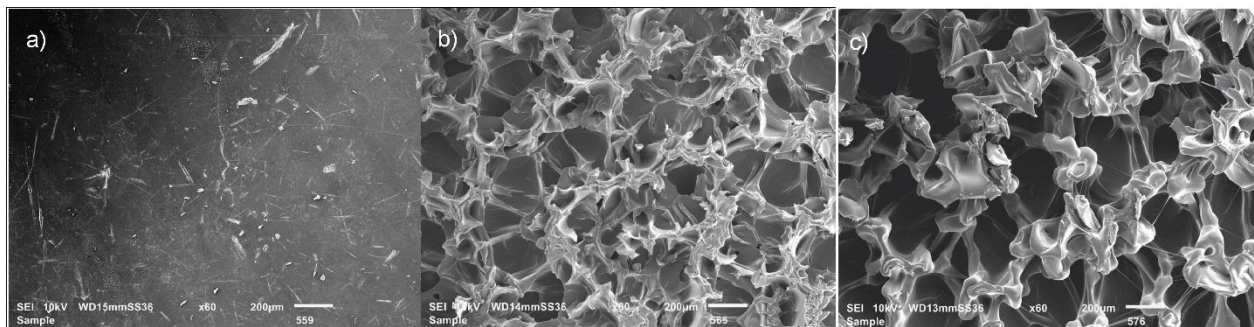


Figura 10.- Imágenes captadas por SEM de hidrogeles: a) No injertados; b) Injertados con 12.5% de PAAc y c) Injertados con 40% de PAAc.

IV.3.2. Espectroscopía de infrarrojo con transformada de Fourier-reflectancia total atenuada (FTIR-ATR)

La Figura 11 presenta los resultados de FTIR-ATR para los hidrogeles injertados y no injertados. La diferencia más notable entre los espectros es la banda entre 3000-3500 cm^{-1} para el hidrogel injertado, que corresponde al estiramiento -OH del ácido carboxílico, ensanchado por enlaces de hidrógeno en PAAc[38]. Esta señal no fue tan fuerte en los hidrogeles de poli (ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) no injertados, como se informó anteriormente para este copolímero[39].

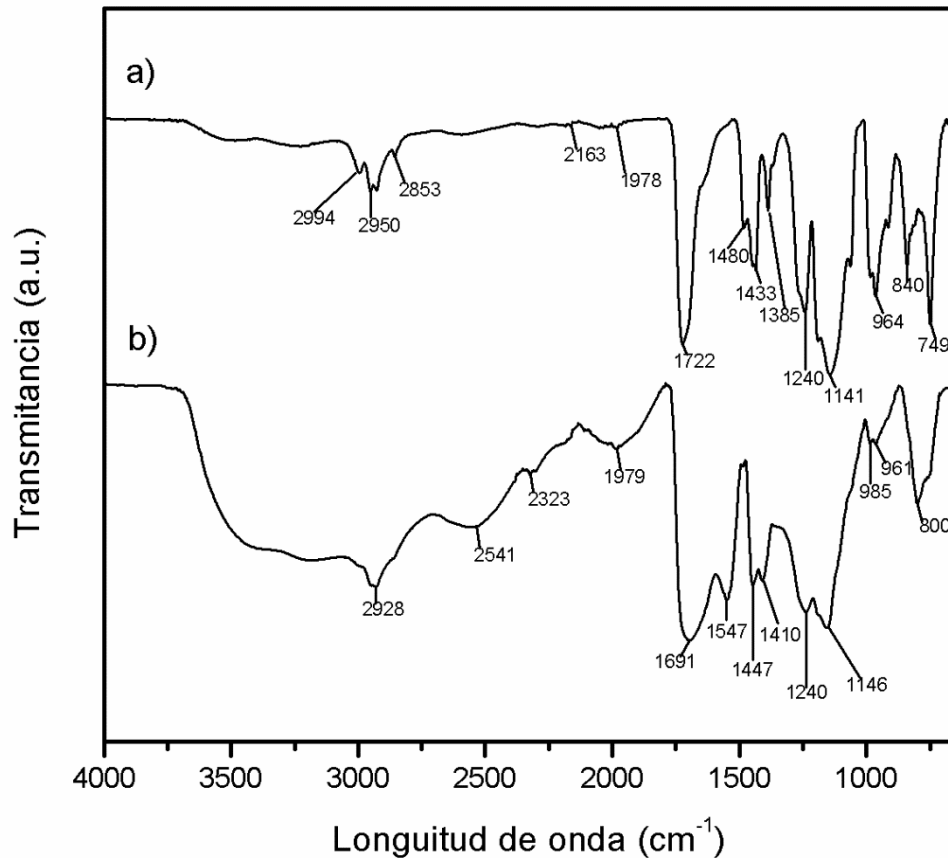


Figura 11.- Análisis de FTIR-ATR de hidrogeles: a) hidrogel sin injertar y b) hidrogel injertado con 22.4 % de PAAc

IV.3.3. Análisis termogravimétrico (TGA)

La Figura 12 presenta el TGA del homopolímero PAAc, el gel no injertado y dos hidrogeles injertados. El PAAc se descompuso a 250 °C, mientras que el hidrogel no injertado se descompuso a 450 °C. Los hidrogeles injertados presentaron pérdida de material a 250 °C, correspondiente a la descomposición del PAAc injertado.

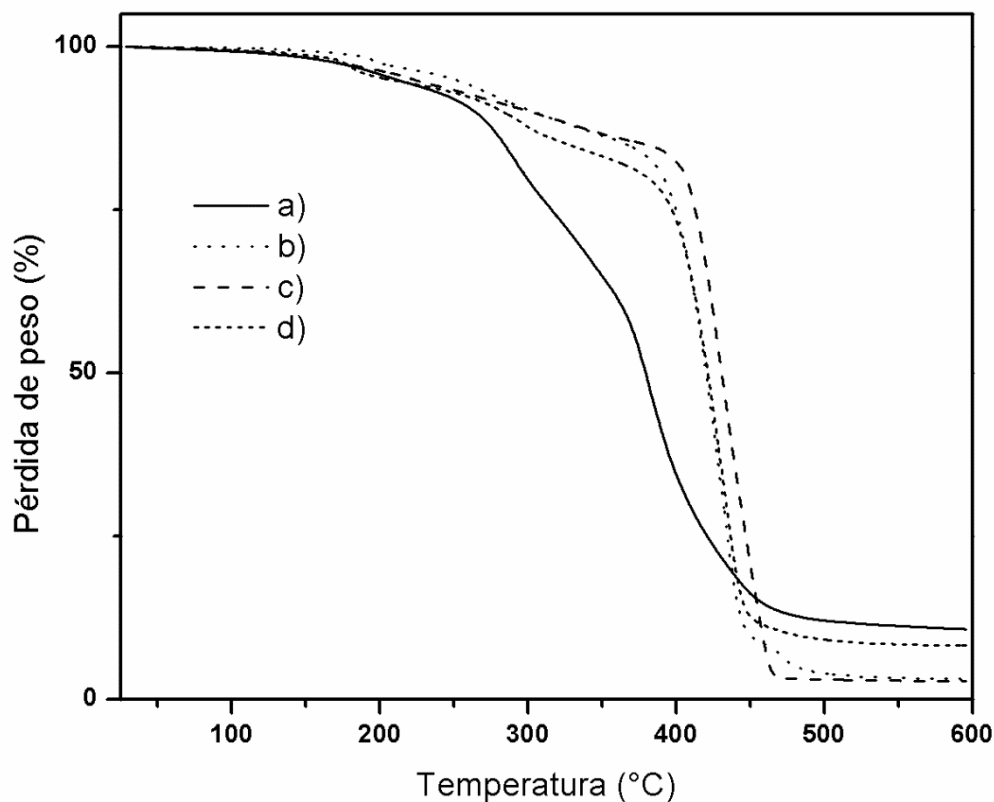


Figura 12.- Análisis de TGA de: a) poli (ácido acrílico) (PAAc); geles de MAA/MMA injertados con PAAc b) 0% c) 16.3% y d) 22.7%.

IV.3.4. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

El análisis DSC se muestra en la Figura 13. No se observaron transiciones para el homopolímero PAAc (Figura 13a) en el intervalo de temperatura analizado, lo que indica el comportamiento de un material amorfo. Los copolímeros injertados de gel MAA/MMA-g-PAAc mostraron una transición endotérmica alrededor de 200 °C (Figuras 13c y 13d, respectivamente), lo que corrobora la presencia de PAAc en el gel (MAA/MMA), a un porcentaje de injerto de 16,3-22.7%. El DSC del gel (MAA/MMA) (Figura 13b) mostró una

transición vítrea cercana a 100 °C con un pequeño pico endotérmico a 201 °C. Este análisis confirmó el injerto de PAAc en gel MAA/MMA, (gel MAA/MMA-g-PAAc).

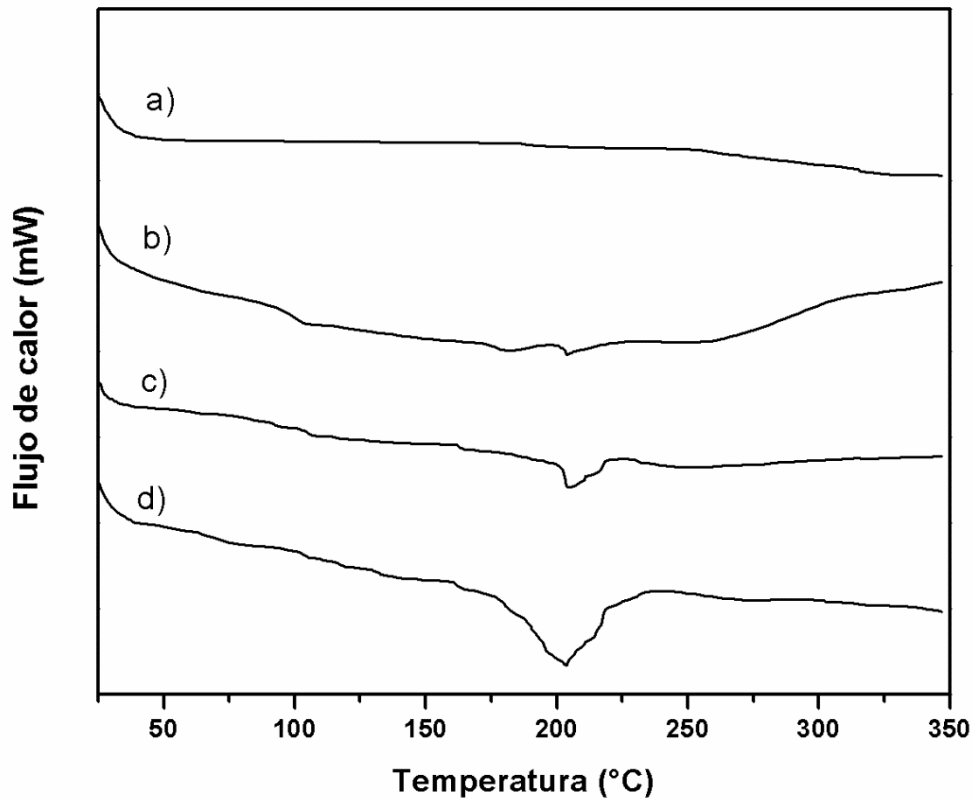


Figura 13.- DSC de: a) PAAc; geles de MAA/MMA injertados con PAAc; b) 0% c) 16.3% d) 22.7%

IV.3.5. Mediciones de ángulo de contacto

El ángulo de contacto medido para el hidrogel simple (72°; Figura 13) concuerda con el ángulo de contacto reportado para una superficie preparada con poli (metacrilato de metilo)[40]. El injerto con 12.5% de poli (ácido acrílico) aumentó el ángulo de contacto. Está bien establecido que el ángulo de contacto de un material de superficie rugosa es mayor que el de las superficies uniformes, debido al atrapamiento de aire en las grietas

del material rugoso lo cual reduce la interfaz agua-material[40]–[43]. En el hidrogel con más alto porcentaje de injerto, los ángulos de contacto fueron similares a aquéllos obtenidos con los hidrogeles no injertados, lo cual indica que bajo estas condiciones la proporción de grietas en la superficie de los hidrogeles disminuyó a medida que las cadenas de PAAc cubrían la superficie de los hidrogeles, permitiendo que la gotita de agua pueda contactar directamente con el material.

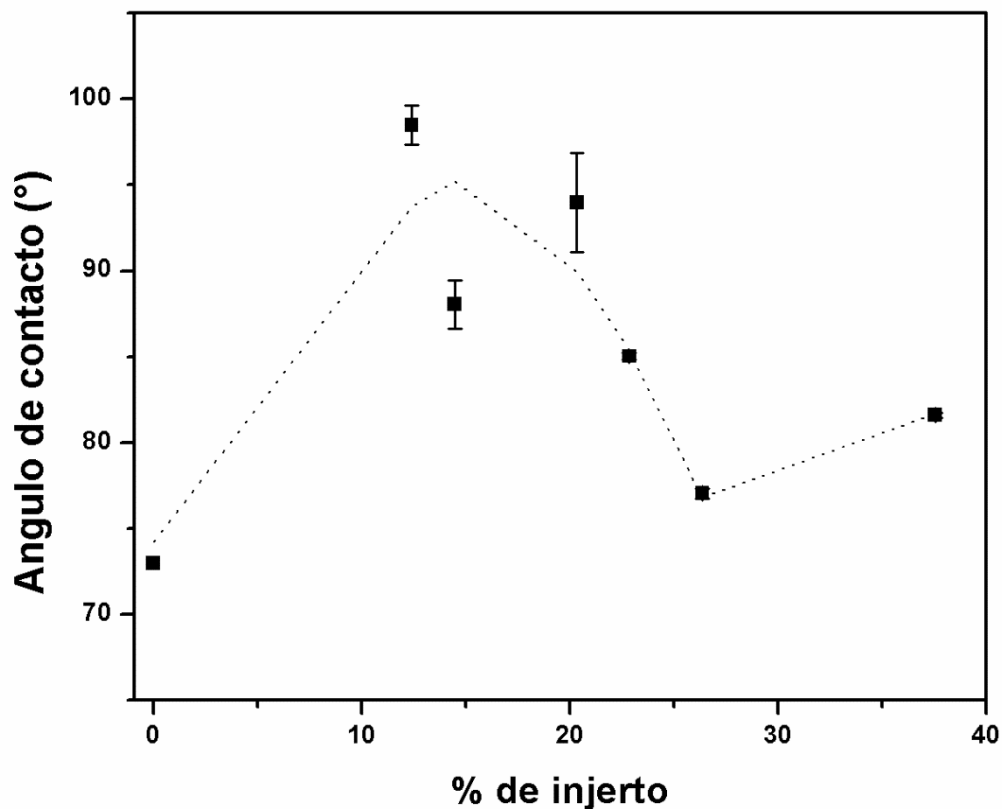


Figura 14.- Ángulo de contacto (°) con gotas de agua en la superficie del gel en función del porcentaje de injerto.

IV.3.6. Hinchamiento de los hidrogeles

La Figura 15 presenta el efecto del pH sobre el grado de hinchamiento al equilibrio de los hidrogeles injertados y no injertados. Para los geles no injertados el hinchamiento fue muy bajo hasta pH 7. A partir de pH 8, se presenta un aumento considerable del hinchamiento; para estos geles la transición de hinchamiento se ubica entre pH 7 y 8. En contraste, los hidrogeles injertados presentaron mayor hinchamiento a cualquier pH en comparación con los geles no injertados, y el grado de hinchamiento aumentó en proporción directa a la cantidad de PAAc injertado. Este comportamiento se explica por la mayor hidrofiliicidad intrínseca del PAAc injertado. En forma similar a los hidrogeles no injertados, los hidrogeles injertados presentan su transición de hinchamiento a un pH ubicado entre 7 y 8.

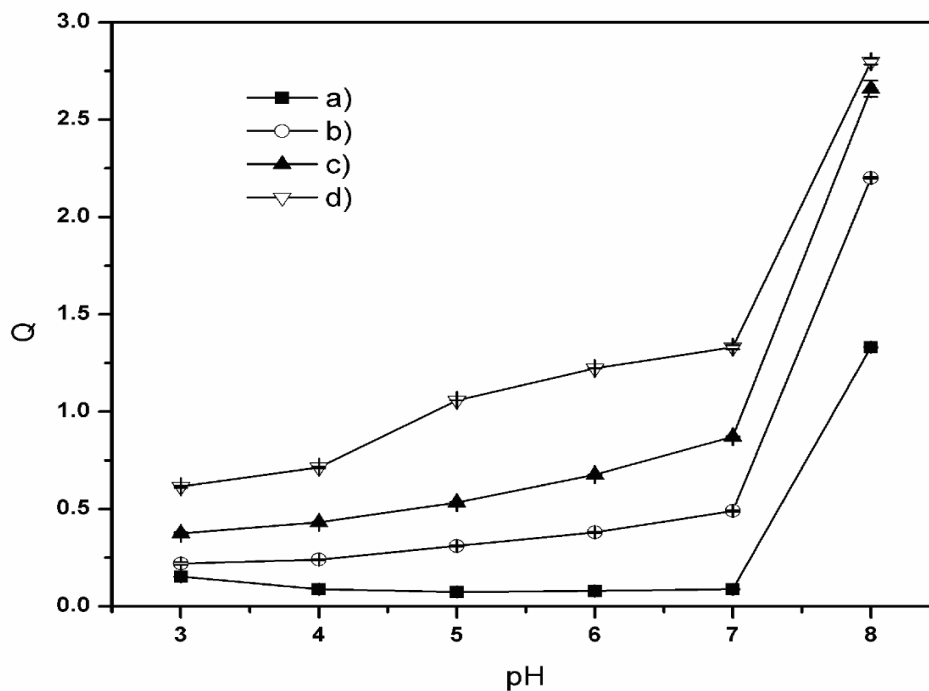


Figura 15.- El efecto del pH en el grado de hinchamiento de los hidrogeles injertados y no injertados. (Las barras de error son más pequeñas que los símbolos en la mayoría de los casos). El porcentaje (%) de injerto de PAAc: a) 0% b) 12.9% c) 20.1% d) 31.8%.

La Figura 16 muestra la cinética de hinchamiento de los hidrogeles injertados y no injertados a 3 valores de pH: 1.2, 6.8 y 7.4. A pH 1.2, no se observó hinchamiento para el gel no injertado, mientras que para los hidrogeles injertados se alcanzó el equilibrio de hinchamiento en menos de una hora, lo que indica que la adición de PAAc no modificó la estructura interna del gel, y que las moléculas de agua estaban retenidas dentro de las cadenas PAAc unidas a la superficie de la estructura central. A pH 6.8, también se alcanzó el equilibrio de hinchamiento rápidamente, dado que, una vez más, el hinchamiento es mediado exclusivamente con las cadenas de PAAc injertadas. En contraste, a pH 7.4, para alcanzar el equilibrio de hinchamiento se requirió de muchas más horas, este resultado indica que a este valor de pH, también se produjo cierto grado de hinchamiento en el material del núcleo de los hidrogeles injertados.

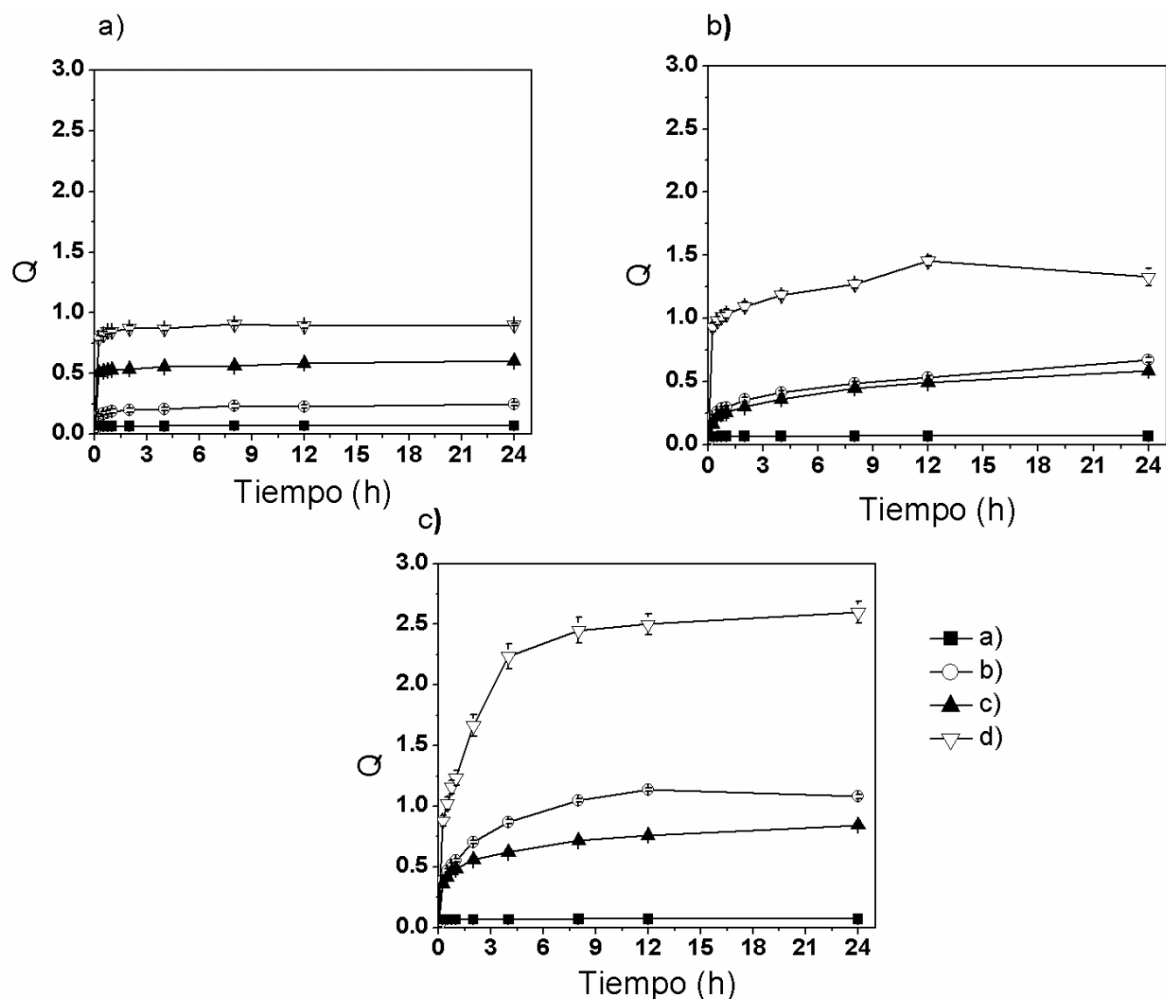


Figura 16.- Cinética de hinchamiento a tres valores de pH: Figura 16 a) pH=1.2; Figura 16 b) pH=6.8, y Figura 16 c) pH=7.4. El porcentaje de injerto de PAAc: a) 0% b) 12.9% c) 20.1% d) 31.8% respectivamente.

IV.4. Mediciones bioadhesivas

Se midió el efecto del tiempo de hidratación sobre la fuerza adhesiva de los hidrogeles injertados con 20.1% de PAAc. Al tiempo cero de humectación, se puede detectar ya la fuerza de adhesión, aunque aún es débil (Figura 17). Esto puede explicarse en términos de energías interfaciales favorables mediante la propagación de moco sobre la superficie de los hidrogeles poliméricos, según lo propuesto por Lehr *et al*[44]. En esta teoría, la interacción adhesiva está en función de la humectabilidad del polímero por el moco,

aunque también es posible un mecanismo de deshidratación[45]. El ácido carboxílico polar en el gel seco puede absorber agua del moco adherido a él. Cuando los hidrogeles se humedecen previamente, la fuerza de adhesión aumenta porque las cadenas de polímero injertadas producen la interpenetración y el enredo del polímero y el moco, creando interacciones bioadhesivas. Una vez que se alcanza la máxima mucoadhesión, una mayor relajación de las cadenas disminuye las fuerzas adhesivas y la interpenetración, lo cual puede resultar en una disminución de la mucoadhesión.

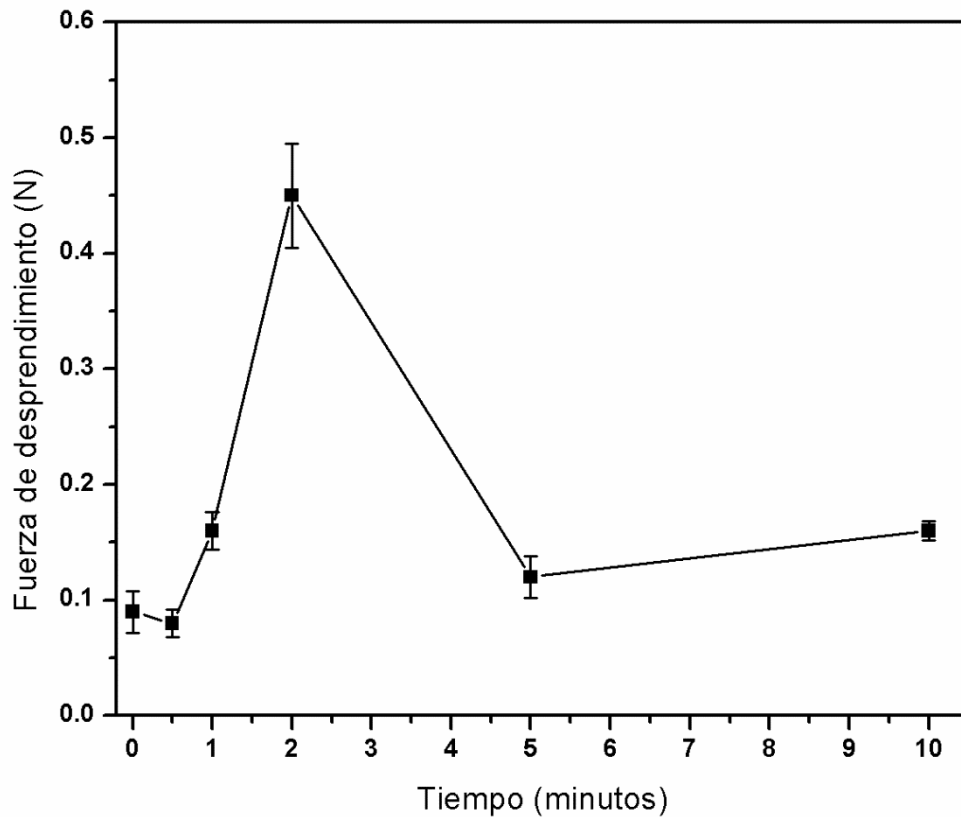


Figura 17.- Efecto del tiempo de humectación en la intensidad de la fuerza de bioadhesión.

Se realizaron mediciones adicionales de mucoadhesión después de 2 minutos de humectación previa; es decir, el tiempo de adhesión máximo. La Figura 18 presenta el efecto del injerto en la resistencia al desprendimiento de los hidrogeles, así como el trabajo de adhesión. En injertos de hasta el 15%, la fuerza de adhesión encontrada fue similar a la de los hidrogeles no injertados. Sin embargo, se produjo un aumento significativo en la resistencia al desprendimiento y del trabajo de adhesión en hidrogeles con porcentajes de injerto por encima del 17%, lo cual demuestra el efecto favorable de la presencia de cadenas hidrofílicas libres en la superficie del material en las propiedades mucoadhesivas de los materiales. Las cadenas flexibles de PAAc pueden penetrar a regiones más profundas de la capa de gel del moco de la mucosa, tal como se ha observado para los materiales cubiertos con cadenas flexibles de poli (ácido acrílico), los cuales presentan una fuerte retención en la zona de aplicación[46], [47].

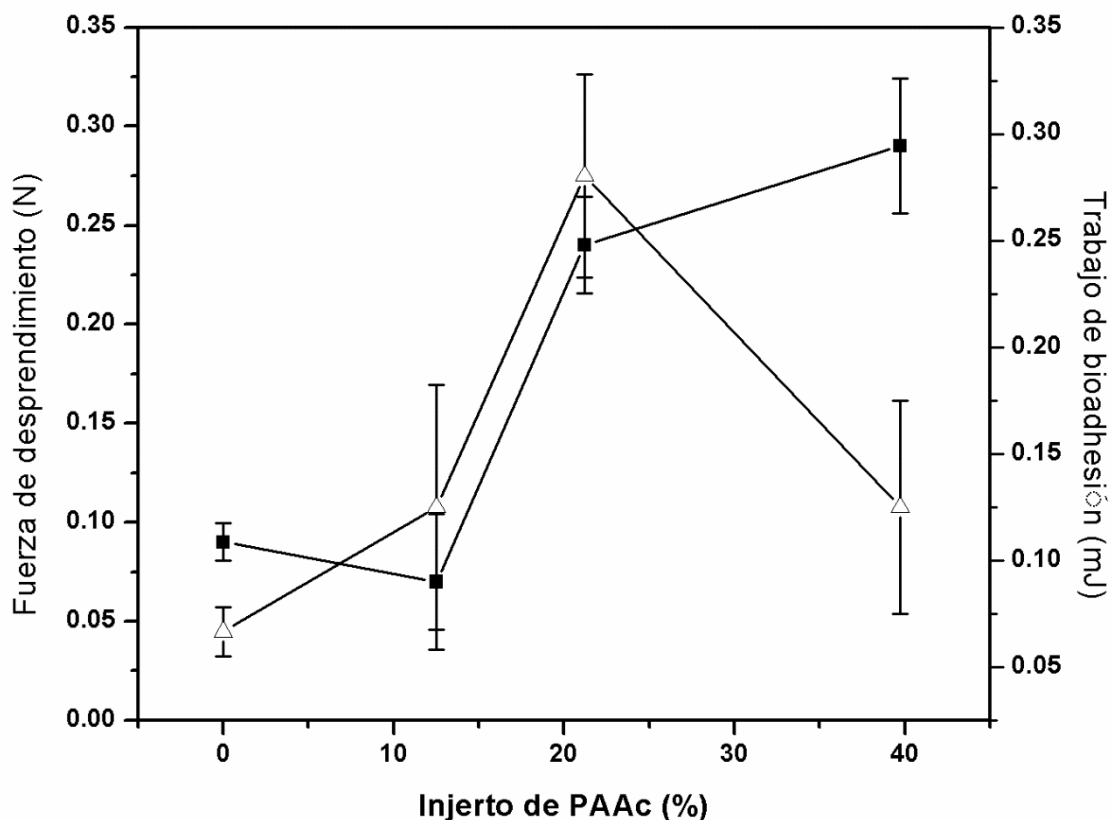


Figura 18.- Fuerza de desprendimiento y trabajo de bioadhesión en función del porcentaje de injerto de PAAc de los hidrogeles. Fuerza de desprendimiento (—■—) y trabajo de adhesión (—△—) respectivamente.

IV.5. Cargado y liberación de fármacos

Los hidrogeles con 0, 12.9%, 20.1%, 31.8% de injerto se cargaron con SA (Salicilamida). Después de la carga, la cantidad de SA por gel (mg de SA/g de gel) fue de 69.2 ± 6.5 , 154.9 ± 18.4 , 152.34 ± 17.5 , 134.11 ± 17.6 , respectivamente. La cinética de la liberación del fármaco se muestra en la Figura 19.

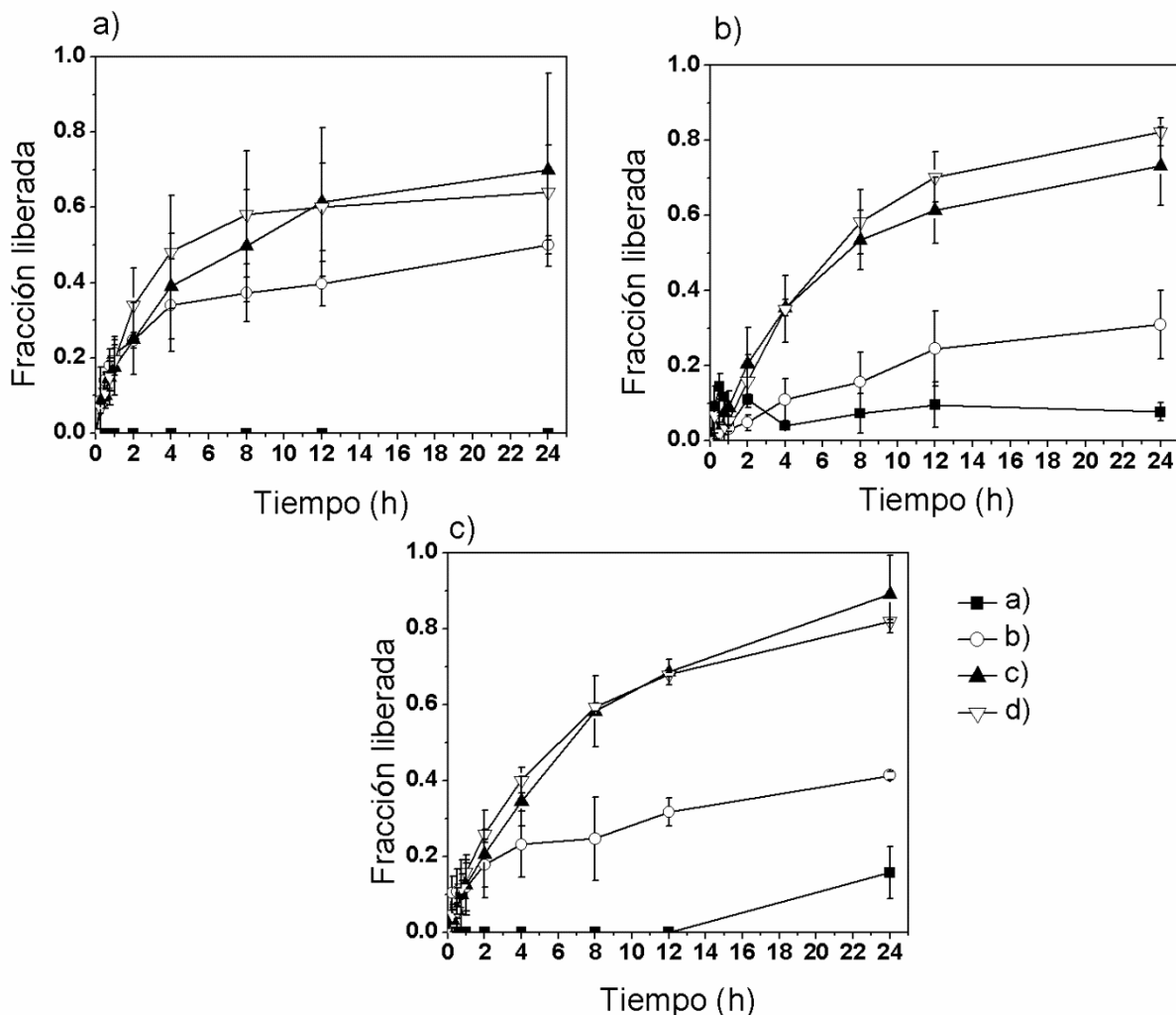


Figura 19.- Cinética de liberación del fármaco en diferentes soluciones amortiguadoras: a) pH=1.2, b) pH=6.8 y c) pH=7.4. Porcentaje de Injerto: a) 0% de PAAc, b) 12.9% de PAAc, c) 20.1% de PAAc, d) 31.8% de PAAc.

Los hidrogeles no injertados no presentaron liberación de fármaco a pH=1.2, lo que concuerda con la falta de hinchamiento de este material a este pH. Sin embargo, los hidrogeles injertados mostraron una cinética de liberación del fármaco que no se ajusta a la ecuación de Ritger-Peppas[36] (Tabla 2), ya que aproximadamente el 20% se liberó en 2 horas. Aparentemente, el injerto de PAAc proporciona vías hidrofílicas para la liberación del fármaco atrapado. A pH 6.8, los hidrogeles no injertados liberaron sólo una pequeña fracción a las 24 h. Los hidrogeles con 12.9% de injerto liberaron alrededor del

20% del fármaco, en este caso el mecanismo de liberación no puede explicarse usando la ecuación fenomenológica (Ecuación 4 y Tabla 2).

Por otro lado, los hidrogeles con 20.1% y 31.8% de injerto liberaron alrededor del 70% y 80%, respectivamente, en un período de 24 h, en un proceso que se cree es controlado por difusión. A pH=7.4 se observó una ligera liberación en los hidrogeles no injertados. Para los hidrogeles injertados, a pH=7.4 se observó una tasa de liberación ligeramente mayor que a pH=6.8, como era de esperarse por el mayor hinchamiento a este pH. Los hidrogeles de bajo injerto (12.9%) presentan un mecanismo de liberación que no puede ser explicado con la ecuación 4 (Ecuación fenomenológica), mientras que los hidrogeles con 20.1 y 31.8% de injerto presentaron un comportamiento de liberación anómalo.

Tabla 2.- Liberación del fármaco de acuerdo a los parámetros de la ecuación de Ritger-Peppas.

Solución amortiguadora	PAAc injerto (%)	k	n	r ²
pH=1.2	12.9	0.1592	0.6048	0.9811
	20.1	0.1945	0.3763	0.8017
	31.8	0.2043	0.3692	0.9095
pH=6.8	12.9	0.0616	0.3978	0.7596
	20.1	0.1406	0.5466	0.8893
	31.8	0.0993	0.8094	0.9408
pH=7.4	12.9	0.1310	0.3549	0.8305
	20.1	0.1286	0.6895	0.9352
	31.8	0.1592	0.6048	0.9811

CAPÍTULO V CONCLUSIONES

- 1.-En este estudio los hidrogeles de ácido débil hidrófobo MAA/MMA se injertaron con éxito las cadenas de PAAc, como lo demuestra el cambio en las características de la superficie de los hidrogeles al ser analizados por SEM, y corroborado mediante TGA, DSC y FTIR.
- 2.-Se determinaron con éxito las condiciones experimentales óptimas para la síntesis de estos hidrogeles injertados: dosis de radiación, concentración de monómero, temperatura y tiempo de reacción.
- 3.-Como parte de la caracterización de estos materiales, se determinó el ángulo de contacto de los hidrogeles. El ángulo de contacto aumentó para los hidrogeles injertados, un fenómeno común en superficies rugosas.
- 4.-El injerto de las cadenas de PAAc (intrínsecamente hidrófilas) aumentó el hinchamiento de los hidrogeles a cualquier pH. También a cualquier pH, el hinchamiento fue mayor a medida que aumentó el injerto de PAAc.
- 5.-Todos los hidrogeles injertados sintetizados presentaron una transición de hinchamiento a pH entre 7 y 8.
- 6.-La introducción de las cadenas flexibles aumentó la mucoadhesión a los tejidos de la mucosa intestinal del cerdo.
- 7.-Se demostró la liberación sostenida del fármaco modelo SA en los hidrogeles injertados.
- 8.-Estos hidrogeles injertados combinan exitosamente las propiedades de los hidrogeles de un ácido débil hidrófobo y de poli (ácido acrílico): a saber, liberación sostenida de fármacos y propiedades mucoadhesivas. Estas propiedades son alentadoras en términos del posible uso futuro de estos materiales como sistemas de administración de medicamentos.

CAPÍTULO VI REFERENCIAS

- [1] U. Conte, L. Maggi, M. L. Torre, P. Giunchedi, and A. La Manna, "Press-coated tablets for time-programmed release of drugs," *Biomaterials*, vol. 14, no. 13, pp. 1017–1023, 1993.
- [2] G. A. Ford, P. S. Oliver, S. N. A., and S. P. Wilkinsion, "An Eudragit-coated prednisolone preparation for ulcerative colitis: pharmacokinetics and preliminary therapeutic use," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 6, no. 1, pp. 31–40, 1992.
- [3] A. Serrano-Medina and J. M. Cornejo-Bravo, "Buffer effects on drug release kinetics from acidic hydrophobic gel discs," *J. Mex. Chem. Soc.*, vol. 55, no. 1, pp. 2–6, 2011.
- [4] P. Markland, Y. Zhang, G. L. Amidon, and V. C. Yang, "A pH- and ionic strength-responsive polypeptide hydrogel: Synthesis, characterization, and preliminary protein release studies," *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 47, no. 4, pp. 595–602, 1999.
- [5] C. D. Liang and S. H. Allan, "Synthesis and application of thermally reversible heterogels for drug delivery," *J. Control. Release*, vol. 13, pp. 21–30, 1990.
- [6] N. A. Peppas, P. Bures, W. Leobandung, and H. Ichikawa, "Hydrogels in pharmaceutical formulations," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 50, no. 1, pp. 27–46, 2000.
- [7] A. K. Singla, M. Chawla, and A. Singh, "Potential applications of carbomer in oral mucoadhesive controlled drug delivery system: A review," *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 26, no. 9, pp. 913–924, 2000.
- [8] J. W. Lee, J. H. Park, and J. R. Robinson, "Bioadhesive dosage forms: the next generation," *J. Pharm. Sci.*, vol. 89, no. 7, pp. 850–866, 2000.
- [9] S. S. Davis, J. Hardy, and J. Fara, "Transit of pharmaceutical dosage forms through the small intestine," *Gut*, vol. 27, no. November 1985, pp. 886–892, 1986.

- [10] A. Ludwig, "The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 57, no. 11, pp. 1595–1639, 2005.
- [11] D. Quintanar-Guerrero, R. Villalobos-García, E. Alvarez-Colín, and J. M. Cornejo-Bravo, "In vitro evaluation of the bioadhesive properties of hydrophobic polybasic gels containing N,N-dimethylaminoethyl methacrylate-co-methyl methacrylate," *Biomaterials*, vol. 22, no. 9, pp. 957–961, 2001.
- [12] J. M. Cornejo-Bravo, A. Ganem-Quintanar, E. Piñón-Segundo, A. Serrano-Medina, and D. Quintanar-Guerrero, "Release behavior and bioadhesivity of a hydrophobic polyacid gel," *Lat. Am. J. Pharm.*, vol. 30, no. 5, 2011.
- [13] L.-C. Francisco, *Fundamentos de polímeros*, no. May. 2004.
- [14] H. I. M. Ortiz, G. Burillo, and E. Bucio, "Aplicaciones de radiación gamma y UV para el injerto molecular y el diseño de matrices para aplicaciones terapéuticas," in *Biomateriais aplicados ao desenvolvimento de sistemas terapêuticos avançados*, Imprensa da Universidade de Coimbra, 2000, pp. 453–484.
- [15] C. E. Carraher, *Introduction to Polymer Chemistry*, no. 3. 2013.
- [16] M. Hoyos Serrano, P. Flores, and P. Lesly, "Tipos de radiacion, aplicaciones, beneficios y riesgos," *Rev. Actual. Clínica*, vol. 37, pp. 1798–1803, 2013.
- [17] A. Chapiro, "Radiation Induced Grafting," *Radiat. Phys. Chem.*, vol. 9, pp. 55–67, 1977.
- [18] Y. Sudhakar, K. Kuotsu, and A. K. Bandyopadhyay, "Buccal bioadhesive drug delivery - A promising option for orally less efficient drugs," *J. Control. Release*, vol. 114, pp. 15–40, 2006.
- [19] E. M. Ahmed, "Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review," *J. Adv. Res.*, vol. 6, no. 2, pp. 105–121, Mar. 2015.

- [20] M. Rizwan *et al.*, “pH sensitive hydrogels in drug delivery: Brief history, properties, swelling, and release mechanism, material selection and applications,” *Polymers (Basel)*, vol. 9, no. 4, 2017.
- [21] F. Ullah *et al.*, “Classification, processing and application of hydrogels: A review,” *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 57, pp. 414–433, 2015.
- [22] A. Arya, D. P. Pathak, D. K. Majumdar, and S. Manchanda, “Methacrylic acid-co-butylmethacrylate copolymers: Design, characterization and evaluation as encapsulating material for colon targeted formulations,” *Des. Monomers Polym.*, vol. 19, no. 1, pp. 34–46, 2016.
- [23] Z. S. Nurkeeva, G. A. Mun, V. V. Khutoryanskiy, and A. B. Dzhusupbekova, “Hydrophilic films based on poly(acrylic acid)-poly(vinyl methyl ether) blends cross-linked by gamma-radiation,” *Radiat. Phys. Chem.*, vol. 69, no. 3, pp. 205–209, 2004.
- [24] E. Bucio and G. Burillo, “Radiation-induced grafting of sensitive polymers,” *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, vol. 280, no. 2, pp. 239–243, 2009.
- [25] M. C. Koetting, J. T. Peters, S. D. Steichen, and N. A. Peppas, “Stimulus-responsive hydrogels: Theory, modern advances, and applications,” *Materials Science and Engineering R: Reports*, vol. 93, pp. 1–49, 2015.
- [26] J. J. Sahlin and N. A. Peppas, “Enhanced hydrogel adhesion by polymer interdiffusion: Use of linear poly(ethylene glycol) as an adhesion promoter,” *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, vol. 8, no. 6, pp. 421–436, Jan. 1997.
- [27] N. A. Peppas, “Hydrogels and drug delivery,” *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, vol. 2, no. 5, pp. 531–537, Oct. 1997.
- [28] N. Salamat-Miller, M. Chittchang, and T. P. Johnston, “The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 57, no. 11, pp. 1666–

1691, 2005.

- [29] J. D. Smart, "The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 57, no. 11, pp. 1556–1568, 2005.
- [30] G. P. Andrews, T. P. Lavery, and D. S. Jones, "Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 71, no. 3, pp. 505–518, 2009.
- [31] J. Das Neves and B. Sarmiento, *Mucosal delivery of biopharmaceuticals: Biology, challenges and strategies*, vol. 9781461495. Boston, MA: Springer US, 2014.
- [32] N. A. Peppas and P. A. Buri, "Surface, interfacial and molecular aspects of polymer bioadhesion on soft tissues," *J. Control. Release*, vol. 2, pp. 257–275, 1985.
- [33] P. Sudheer and A. R. Shabaraya, "Mucoadhesive drug delivery systems: An overview," *Int. Res. J. Pharm. Appl. Sci. (IRJPAS)*, vol. 3, no. 1, pp. 149–160, 2013.
- [34] N. A. Peppas and J. J. Sahlin, "Hydrogels as mucoadhesive and bioadhesive materials: a review," *Biomaterials*, vol. 17, no. 16, pp. 1553–1561, Jan. 1996.
- [35] C. Woertz, M. Preis, J. Breitzkreutz, and P. Kleinebudde, "Assessment of test methods evaluating mucoadhesive polymers and dosage forms: An overview," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 85, pp. 843–853, 2013.
- [36] P. L. Ritger and N. A. Peppas, "A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices," *J. Control. Release*, vol. 5, no. 1, pp. 37–42, Jun. 1987.
- [37] H. Menhofer, J. Zluticky, and H. Heusinger, "The influence of irradiation temperature and oxygen on crosslink formation and segment mobility in gamma-irradiated polydimethylsiloxanes," *Int. J. Radiat. Appl. Instrumentation. Part C. Radiat. Phys. Chem.*, vol. 33, no. 6, pp. 561–566, 1989.

- [38] M. Türk, G. Kahraman, S. A. Khalilova, Z. M. O. Rzayev, and S. Oguztüzün, "Bioengineering Functional Copolymers. XVII. Interaction of Organoboron Amide-Ester Branched Derivatives of Poly(Acrylic Acid) with Cancer Cells," *J. Cancer Ther.*, vol. 02, no. 02, pp. 266–275, 2011.
- [39] B. Sibeko *et al.*, "Composite Polylactic-Methacrylic Acid Copolymer Nanoparticles for the Delivery of Methotrexate," *J. Drug Deliv.*, vol. 2012, pp. 1–18, 2012.
- [40] Y. Ma, X. Cao, X. Feng, Y. Ma, and H. Zou, "Fabrication of super-hydrophobic film from PMMA with intrinsic water contact angle below 90°," *Polymer (Guildf.)*, vol. 48, no. 26, pp. 7455–7460, 2007.
- [41] P. Gao, X. Nie, M. Zou, Y. Shi, and G. Cheng, "Recent advances in materials for extended-release antibiotic delivery system," *J. Antibiot. (Tokyo)*, vol. 64, no. 9, pp. 625–634, 2011.
- [42] R. N. Wenzel, "Resistance of Solid Surfaces to wetting by water," *Ind. Eng. Chem.*, vol. 28, pp. 988–994, 1936.
- [43] Y. H. Erbil, A. L. Demirel, A. Yonca, and O. Mert, "Transformation of a Simple Plastic into a Superhydrophobic Surface," *Science*, vol. 299, no. 5611, pp. 1377–1380, Feb. 2003.
- [44] C. M. Lehr, J. A. Bouwstra, H. E. Bodde, and H. E. Junginger, "A surface energy analysis of mucoadhesion contact-angle measurements on polycarbophil and pig intestinal mucosa in physiologically relevant fluids," *Pharm. Res.*, vol. 9, no. 1, pp. 70–75, 1992.
- [45] L. S. Nielsen, L. Schubert, and J. Hansen, "Bioadhesive drug delivery systems. I. Characterisation of mucoadhesive properties of systems based on glyceryl mono-oleate and glyceryl monolinoleate," *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 6, no. 3, pp. 231–239,

1998.

- [46] G. Leyva-Gomez, E. Piñon-Segundo, N. Mendoza-Muñoz, M. L. Zambrano-Zaragoza, S. Mendoza-Elvira, and D. Quintanar-Guerrero, “Approaches in Polymeric Nanoparticles for Vaginal Drug Delivery : A Review of the State of the Art,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 19, no. 1559, pp. 1–19, 2018.
- [47] Ž. Vanić and N. Škalko-Basnet, *Nanoformulations for Vaginal Therapy*, Eds. Cham, Switzerland: Springer, 2017.