

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA



“DESARROLLO DE UN SISTEMA MUCOADHESIVO PARA LA LIBERACIÓN DE DEXAMETASONA EN LA CAVIDAD ORAL”

T E S I S

Para obtener el grado de

Maestro en Ciencias

Presenta:

Q.F.B. Ayla Carolina Vea Barragán

Director de tesis:

Dr. José Manuel Cornejo Bravo

Tijuana, B.C.

AGOSTO 2015

Universidad Autónoma de Baja California
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA
COORDINACIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FOLIO No. 120

Tijuana, B. C., a 18 de junio de 2015

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

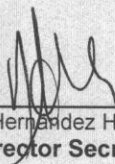
El tema de trabajo y/o tesis para su examen profesional, en la
Opción TESIS

Es propuesto, por el C. Dr. José Manuel Cornejo Bravo

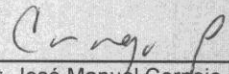
quien será el responsable de la calidad del trabajo que usted presente, referido al
tema: “DESARROLLO DE UN SISTEMA MUCOADHESIVO PARA LA LIBERACIÓN
DE DEXAMETASONA EN LA CAVIDAD ORAL”

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

- I.- INTRODUCCIÓN
- II.- MARCO TEORICO
- III.- EXPERIMENTAL
- IV.- RESULTADOS Y DISCUSION
- V.- CONCLUSIONES
- VI.- REFERENCIAS Y ANEXOS



Q. Noemí Hernández Hernández
Sub-Director Secretario



Dr. José Manuel Cornejo Bravo
Director de Tesis



Dr. Luis Enrique Palafox Maestre
Director

Contenido

HOJA DE APROBACIÓN	II
LISTA DE ABREVIATURAS	V
ÍNDICE DE FIGURAS	VI
LISTA DE ECUACIONES	VIII
ÍNDICE DE TABLAS	VIII
RESUMEN	XI
CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN	1
1.1 Antecedentes	2
1.2 Justificación.....	3
1.3 Objetivo general	4
1.4 Objetivos específicos.....	4
1.4 Hipótesis	4
CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO	5
2.1 Cavidad oral: características anatómicas y fisiológicas	6
2.2 Mecanismo de transporte de fármacos.....	9
2.4 Polímeros bioadhesivos	10
2.5 Propiedades de polímeros bioadhesivos	10
2.5 Mecanismos de bioadhesión	12
a) Teoría electrónica	12
b) Teoría adsorción	13
c) Teoría humectante.....	13
d) Teoría de difusión	13
2.6 Clasificación de polímeros bioadhesivos	13
a) Mucoadhesivos de primera generación	13
b) Mucoadhesivos segunda generación <i>novedosos</i>	15
2.7 Propiedades de los derivados de Poli (ácido) acrílico.....	16
2.8 Derivados de la cortisona	17
a) Acetato de dexametasona.....	19
b) Fosfato sódico de dexametasona	20
2.9 Farmacocinética de la dexametasona	21
2.10 Usos y administración de dosis terapéuticas de dexametasona	21

2.11 Indicaciones generales del uso de la dexametasona.....	23
2.12 Modelado y comparación de perfiles de disolución.....	24
CAPÍTULO III EXPERIMENTAL.....	27
3.1. Instrumental y reactivos.....	28
a) Equipos.....	28
b) Reactivos.....	28
3.2 Diseño de experimentos.....	29
3.3 Preparación de formulaciones placebos.....	29
3.4 Prueba de grado hinchamiento con formulaciones placebo.....	30
3.5 Prueba de tiempo de residencia para formulaciones.....	30
3.6 Preparación de formulaciones piloto con dexametasona.....	31
3.7 Cinética de liberación in-vitro de formulaciones piloto.....	32
3.8 Modelaje de la cinética de liberación.....	33
CAPÍTULO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	34
4.1 Diseño de experimentos.....	35
4.2 Preparación de formulaciones placebos.....	35
4.3 Prueba grado de hinchamiento con formulaciones placebo.....	36
4.4 Tiempo de residencia para formulaciones placebos.....	40
4.5 Preparación de formulaciones piloto con dexametasona.....	43
4.6 Tiempo de residencia para formulaciones con principio activo.....	43
a) Tiempo de residencia para formulaciones con acetato de dexametasona.....	43
b) Tiempo de residencia para formulaciones con fosfato de dexametasona.....	48
4.7 Cinética de liberación in-vitro de formulaciones pilotos.....	52
a) Cinética de liberación para formulaciones con acetato de dexametasona.....	52
b) Cinética de liberación para formulaciones con fosfato de dexametasona.....	53
4.8 Modelaje de cinética de liberación in-vitro de formulaciones piloto.....	54
a) Modelaje de cinética de liberación para formulaciones con acetato de dexametasona.....	54
b) Modelaje de cinética de liberación para formulaciones con fosfato de dexametasona.....	56
CAPÍTULO V CONCLUSIONES.....	58
CAPÍTULO VI REFERENCIAS Y ANEXOS.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS

%	Porcentaje
°C	Grados centígrados
μL	Microlitros
μm	Micrómetros
Ac. Dx.	Acetato de dexametasona
ACTH	Hormona adrenocorticotropa
C ₀	Contenido de fármaco en la tableta
Cm	Centímetro
CMC	Carboximetilcelulosa
CP	Carbopol
EC	Etilcelulosa
Fos. Dx.	Fosfato de dexametasona
H	Horas
HEC	Hidroxietilcelulosa
HPC	Hidroxipropilcelulosa
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulosa
K	Constante cinética
K _e	Constante de erosión
l	Grosor de la tableta
M _∞	Cantidad total de fármaco liberado
MC	Metilcelulosa
mg	Miligramos
min	Minutos
M _t	Cantidad de fármaco liberado
n	Mecanismo de liberación
PAA	Poli (ácido) acrílico
PC	Policarbofil
PEG	Poli(etilenglicol)
pH	Potencial de hidrógenos
PVA	Poli(vinil alcohol)
PVP	Polivinilpirrolidona
r ₀	Radio de la tableta
r ²	Coeficiente de correlación
rpm	Revoluciones por minuto
t	Tiempo en horas

ÍNDICE DE FIGURAS

CONTENIDO	Página
Figura 1.	Estructura epitelial de la mucosa oral. 7
Figura 2.	Mecanismo de transporte de fármacos. 10
Figura 3.	Estructuras más comunes de polímeros mucoadhesivos de primera generación. 11
Figura 4.	Estructura química de la cortisona. 17
Figura 5.	Estructura química de acetato de dexametasona. 20
Figura 6.	Estructura química de fosfato sódico de dexametasona 21
Figura 7.	Diagrama de flujo para la prueba de tiempo de residencia. 30
Figura 8.	a) Tableta húmeda y b) Tableta seca. 34
Figura 9.	Grado de hinchamiento en formulaciones placebo. 36
Figura 10.	Diagrama de pareto para la prueba de grado de hinchamiento con formulaciones placebo. 37
Figura 11.	Efectos principales en la prueba grado de hinchamiento para formulaciones placebo. 38
Figura 12.	Interacción entre los efectos principales en la prueba grado de hinchamiento para formulaciones placebos. 38
Figura 13.	Diagrama de pareto en la prueba de tiempo de residencia con formulaciones placebo. 40
Figura 14.	Efectos principales en la prueba de tiempo de residencia para formulaciones placebo. 41
Figura 15.	Interacción entre los efectos principales en la prueba de tiempo de residencia para formulaciones placebos. 41
Figura 16.	Tabletas con dexametasona. 42
Figura 17.	Formulaciones con acetato de dexametasona en la prueba de tiempo de residencia. 44

Figura 18.	Diagrama de pareto la prueba de tiempo de residencia en formulaciones con acetato de dexametasona.	45
Figura 19.	Efectos principales en la prueba de tiempo de residencia para formulaciones con acetato de dexametasona.	46
Figura 20.	Interacciones para la prueba de tiempo de residencia para formulaciones con acetato de dexametasona.	46
Figura 21.	Formulaciones con fosfato de dexametasona en la prueba de tiempo de residencia.	48
Figura 22.	Diagrama de pareto para la prueba de tiempo de residencia para formulaciones con fosfato de dexametasona.	49
Figura 23.	Efectos principales de los factores para formulaciones de fosfato de dexametasona en la prueba de tiempo de residencia.	50
Figura 24.	Interacciones para la prueba de tiempo de residencia para formulaciones con fosfato de dexametasona	50
Figura 25.	Cinética de liberación in-vitro de acetato de dexametasona.	52
Figura 26.	Cinética de liberación in-vitro de fosfato de dexametasona	53
Figura 27.	Modelaje de erosión para formulaciones con acetato de dexametasona	55
Figura 28.	Modelaje de erosión para formulaciones con fosfato de dexametasona	56

LISTA DE ECUACIONES

CONTENIDO		Página
Ecuación 1.	Ecuación de erosión	24
Ecuación 2.	Ecuación de Peppas.	25
Ecuación 3.	Grado de hinchamiento.	29
Ecuación 4.	Fracción liberada.	32

ÍNDICE DE TABLAS

CONTENIDO		Página
Tabla 1.	Clasificación de mucoadhesivos.	4
Tabla 2.	Propiedades farmacológicas de los corticosteroides.	18
Tabla 3.	Formulaciones placebos.	28
Tabla 4.	Formulaciones de lotes piloto con acetato de dexametasona.	30
Tabla 5.	Formulaciones de lotes piloto con fosfato de dexametasona	31
Tabla 6.	Matriz del diseño de experimento en orden aleatorio.	34
Tabla 7.	Resultados de grado de hinchamiento.	35
Tabla 8.	Resultados de la prueba de tiempo de residencia para formulaciones placebo.	39
Tabla 9.	Resultados de la prueba de tiempo de residencia con acetato de dexametasona.	43
Tabla 10.	Resultados de la prueba de tiempo de residencia con fosfato de dexametasona.	47
Tabla 11.	Resultados de ecuación de Peppas y erosión de formulaciones con acetato de dexametasona.	54
Tabla 12.	Resultados de ecuación de Peppas y erosión de formulaciones con fosfato de dexametasona.	55

AGRADECIMIENTOS

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

Agradezco al Dr. José Manuel Cornejo Bravo por la oportunidad de nuevo estar 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 y a la Dra. Eugenia Gabriela Carrillo Cedillo por ser excelentes profesoras, siempre resolver mis dudas con una sonrisa, amabilidad y con mucha paciencia. Al Dr. Samuel Meléndez López y a la Dra. Sandra Ponce Vargas por su cooperación y su disponibilidad en todo momento.

Agradezco profundamente a mis amigos de posgrado Andrea, Dalia, Kenia, Rafa, Analy, Dodis, Susy, Víctor, Magaña, Rita, Gaby, Kiryak, Moises y Paty quienes han estado a lo largo de este proceso por su confianza, momentos de diversión, apoyo académico y su amistad.

RECONOCIMIENTOS INSTITUCIONALES

El presente trabajo se desarrolló 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. José Manuel Cornejo Bravo** y con apoyo del proyecto SEP-CONACYT (CB-2010-1-157-173).

Se agradece el apoyo por la beca otorgada No. 360673 del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) para la realización de estudios de posgrado y el desarrollo de esta investigación.

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 incluye desarrollar un sistema mucoadhesivo mediante la preparación de tabletas por compresión directa con polímeros bioadhesivos como: el polycarbofil y la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Se propuso a realizar una matriz de diseño de experimentos 2^2 , de cribado y con dos puntos intermedios, mediante el programa estadístico Statgraphics, el cual nos arrojó seis formulaciones posibles.

Las formulaciones preparadas se evaluaron su grado de hinchamiento, en el cual se trata de determinar si presentan la capacidad adecuada de interpenetración frente al medio. Se determinó el tiempo de residencia con la finalidad de simular el proceso de bioadhesión de la tableta a la mucosa humana, en esta prueba se midió el tiempo de adherencia de la tableta a la mucosa de intestino conejo y esta prueba arrojó resultados de más de cuatro horas.

Algunos médicos consideran el usar de glucocorticoesteroides como la dexametasona ya puede ser una herramienta valiosa al realizar los procedimientos quirúrgicos orales moderadamente-severos.

Se prepararon tabletas bioadhesivas con dexametasona en dos de sus formas: acetato y fosfato de dexametasona, se evaluó su cinética de liberación y su comportamiento de liberación en el medio fisiológico simulado.

CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes

Desde principios de la década de 1980, se ha renovado el interés en el uso de polímeros bioadhesivos para prolongar el tiempo de contacto en las diversas rutas de la mucosa durante la administración del fármaco¹.

Uno de los primeros trabajos en el uso de polímeros bioadhesivos fue el pionero Nagai et al.² a finales del decenio de 1970 hasta principios de 1980, que mostró que las aftas podrían estar mejor tratadas localmente con prednisolona, un antiinflamatorio esteroide, utilizando un polímero bioadhesivo¹.

Los primeros trabajos en la administración de fármacos a base de bioadhesivos utilizan “una plataforma no específica” de polímeros, que se consideran seguros por las agencias reguladoras. Sin embargo, estos polímeros carecen de la capacidad de orientación y normalmente no poseían propiedades fisicoquímicas ideales para la liberación controlada de fármacos¹.

En 1986 Longer y Robinson define el término bioadhesión “como la unión de una macromolécula sintética o natural en mucosa y/o una superficie epitelial”³. La definición general de la adherencia de un material polimérico a las superficies biológicas (bioadhesivos) o para el tejido de la mucosa (mucoadhesivos) todavía se mantiene⁴.

Mucoadhesión es un proceso complejo y muchas teorías se han presentado para explicar los mecanismos involucrados. Estas teorías incluyen mecánica-enclavamiento, electrostática, difusión-interpenetración, adsorción y procesos de fractura⁵. Mientras que sin duda las teorías más aceptadas están fundadas sobre la termodinámica de la energía de superficie y la interpenetración/difusión⁶.

Dentro de la cavidad bucal, generalmente se puede colocar la formulación fácilmente en contacto con la mucosa requerida y se mantiene en su lugar para permitir que se produzca la adhesión⁷.

Esta región tiene un objetivo atractivo para la administración de un medicamento de elección debido su acción específica y a que su epitelio es altamente vascularizado, evitando el efecto del primer paso sobre los fármacos. Otras de sus ventajas es el fácil acceso para la administración y la eliminación de un medicamento, además su actividad enzimática es baja en comparación de otras mucosas y tiene una alta aceptación para el paciente por su cómoda aplicación⁸.

Los procedimientos quirúrgicos orales pueden variar en dificultad y en el grado de trauma causado al tejido circundante. A medida que el cirujano oral y maxilofacial realiza un procedimiento invasivo o difícil, habrá un aumento cantidad de trauma en el sitio quirúrgico, así como a los tejidos circundantes⁹. La mayor cantidad de lesión en el tejido conduce a un aumento en la cantidad de inflamación en el área peri quirúrgica. La hinchazón puede ser particularmente significativa cuando la cirugía se prolonga y cuando gran cantidad de hueso, encía, mucosa oral y son manipulados⁹.

Algunos médicos pueden considerar el uso de esteroides sólo como un suplemento en pacientes sometidos a extensa procedimientos de cirugía oral, pero los esteroides como la dexametasona puede ser una herramienta valiosa en los procedimientos quirúrgicos orales moderadamente severos⁹.

1.2 Justificación

Para lograr una retención de la dexametasona en el sitio de la cirugía es necesario desarrollar sistemas que permitan una liberación en la cavidad bucal. Una estrategia es desarrollar un sistema bioadhesivo que se adhiera a la encía cerca del sitio de cirugía y libere

de manera sostenida el fármaco antiinflamatorio.

1.3 Objetivo general

Desarrollar formulaciones por compresión directa que contengan diferentes concentraciones de polímero bioadhesivo y dexametasona.

1.4 Objetivos específicos

- Desarrollar formulaciones por compresión directa con diferentes porcentajes del polímero bioadhesivo y polímero hinchable sin fármaco.
- Calcular el grado de hinchamiento de las diferentes formulaciones placebos desarrollados.
- Preparar formulaciones por compresión directa con diferentes porcentajes del polímero bioadhesivo así como del polímero hinchable con dos diferentes sales de dexametasona.
- Evaluar el tiempo de adhesión in vitro, por medio de la prueba de tiempo de residencia, de las diferentes formulaciones placebos y con fármaco.
- Determinar la cinética de liberación de dexametasona de las diferentes formulaciones desarrolladas en condiciones fisiológicas pH=6.75, similar al que se encuentra en la cavidad bucal.
- Producir una formulación que demuestre ser capaz de adherirse a la mucosa bucal y liberar de manera sostenida dexametasona.

1.4 Hipótesis

Las formulaciones bioadhesivas son capaces de mantener la liberación sostenida de dexametasona, para prevenir y combatir la inflamación en los tejidos afectados después de una intervención quirúrgica odontológica.

CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO

2.1 Cavity oral: características anatómicas y fisiológicas

La mucosa oral presenta un área superficial de aproximadamente 100 cm². Se reconocen tres tipos de mucosa oral: la mucosa masticatoria, la mucosa de revestimiento y la mucosa especializada¹⁰.

La mucosa masticatoria representa el 25% de la total de la mucosa oral y tiene un espesor de 100-200 µm y cubre la encía y el paladar duro. Está estrechamente unida a las estructuras subyacentes, estas se somete a la abrasión y al estrés de cizallamiento durante la masticación. La mucosa de revestimiento (60% de la total de la mucosa oral) tiene 500-800 µm de espesor y cubre los labios, mejillas, paladar blando, la superficie e inferior de la lengua y el suelo de la cavidad oral. La mucosa especializada (15% de la total de la mucosa oral) se encuentra en el dorso de la lengua y está implicada la detección del sabor. El término "bucal", aunque a veces erróneamente utiliza para indicar la mucosa de la cavidad oral total, se refiere a la mucosa de la mejilla y los labios superior e inferior, que representan un tercio de la superficie mucosa oral total¹¹.

El epitelio bucal es no queratinizado y compuesto por múltiples capas de células que muestran diferentes patrones de maduración entre las células más profundas y en la superficie, ver en la Figura 1¹⁰. Las células basales son capaces de dividirse y mantener una población epitelial constante a medida que las células se mueven hacia la superficie. La homeostasis del tejido requiere la diferenciación seguido por la migración y la descamación de la superficial células. Las células espinosas (capa intermedia) acumula lípidos y citoqueratinas de bajo peso molecular que no lo hacen agregarse para formar filamentos. Una porción intracelular de lípidos se envasa en pequeños orgánulos llamados recubrimiento, gránulos de membrana o gránulos laminares. Tales gránulos migran a la superficie apical de la célula donde se fusiona con su membrana, la membrana celular y el contenido de lípidos se extruye

en el espacio extracelular. El epitelio bucal carece de uniones estrechas, no como la mucosa intestinal y nasal que está dotada con uniones intercelulares, desmosomas y hemidesmosomas¹², que son enlaces intercelulares sueltos.

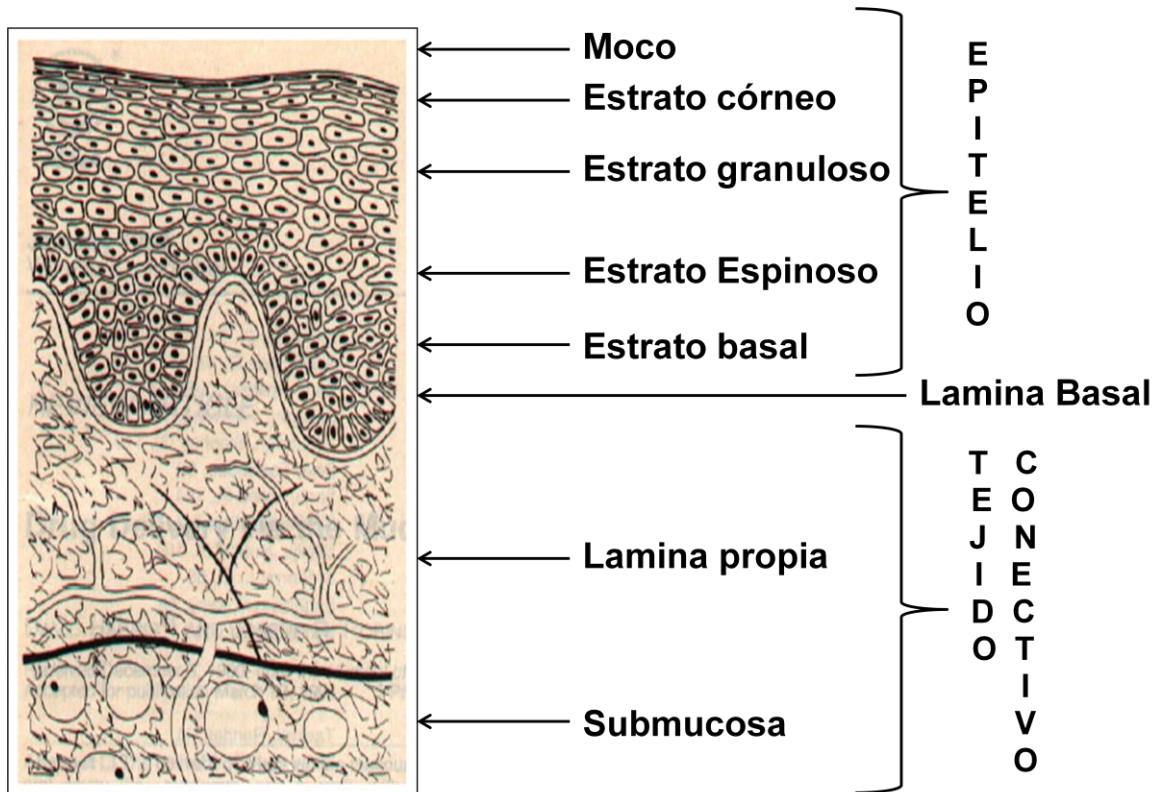


Figura 1. Estructura epitelial de la mucosa oral.

El moco es una compleja secreción viscosa adherente y es sintetizada por células especializadas caliciformes⁵. El moco existe para cumplir muchas funciones tales como la lubricación para el paso de objetos, mantener la capa de epitelio hidratada, funcionar como barrera con respecto a los agentes patógenos así como sustancias nocivas y formar una capa de gel permeable que permita el intercambio de gases y nutrientes hacia el epitelio subyacente¹³. El moco se compone principalmente de agua (>95%) y glicoproteínas de excepcionalmente alto peso molecular ($2-14 \times 10^6$ g/mol) llamadas mucinas, también se encuentran en menor proporción proteínas, lípidos y mucopolisacáridos los cuales componen

menos del 1%¹⁴. Otros componentes del moco que no son mucinas, incluyen a la IgA secretora, lisozima, lactoferrina, lípidos, polisacáridos y varias otras especies iónicas. Algunos de estos componentes se creen pueden ser responsables (no mucinas) de la acción bacteriostática observada en el moco¹⁵.

Por otra parte la saliva está compuesta de 99.5% de agua, además de proteínas, glicoproteínas y electrolitos. Tiene un alto contenido en potasio, bicarbonato, calcio, fósforo, cloruro, tiocianato, urea y baja en sodio. El pH de la saliva normal es de 5.6-7. La saliva contiene enzimas, a saber, α -amilasa, lisozima y lipasa lingual¹⁶. Dentro de la saliva existe una mucina de alto peso molecular nombrada MG1 que puede unirse a la superficie de la mucosa oral con el fin de mantener la hidratación, proporcionar lubricación, concentrar moléculas protectoras tales como inmunoglobulinas secretoras y limitan la fijación de microorganismos¹⁷.

La saliva sirve para múltiples funciones importantes; humedece la boca, inicia la digestión y protege los dientes contra las caries. También controla la flora bacteriana de la cavidad oral debido a que la saliva es alta en calcio y fosfato, que desempeña un papel en la mineralización de nuevo reparación de los dientes y las lesiones de esmalte precarias. Protege los dientes formando "película protectora". Esto significa una capa de proteína en la saliva los dientes, que contiene compuestos antibacteriano⁸.

En general, los espacios intercelulares plantean como el principal obstáculo para la permeación de compuestos lipofílicos, y la membrana celular que es lipofílica en la naturaleza actúa como barrera importante para el transporte compuestos hidrófilos porque es difícil de penetrar a través de la membrana debido a un bajo coeficiente de partición celular¹⁸. Las permeabilidades entre las diferentes regiones de la cavidad oral varían en gran medida debido a las diversas estructuras y funciones. En general, la permeabilidad se basa en el espesor relativo y el grado de queratinización de estos tejidos en el orden de sublingual > bucal >

palatina. La permeabilidad de la mucosa bucal se estima ser 4-4000 veces mayor que la de la piel¹⁹.

2.2 Mecanismo de transporte de fármacos

El mecanismo de transporte de fármacos a través de la mucosa bucal involucra dos grandes rutas: vía transcelular (intracelulares) y vías paracelulares (intercelulares) se muestra en la Figura 2¹². La ruta transcelular implica el cruce de una membrana celular, apolar y un dominio de lípidos de las membranas celulares, mientras que la ruta paracelular esencialmente implica la difusión pasiva a través del dominio extracelular de lípidos. En general se reconoce que la matriz lipídica del espacio extracelular juega un importante papel en la función de barrera de la vía paracelular, especialmente cuando los compuestos son hidrófilos y tienen un alto peso molecular, tales como péptidos¹². Para llegar a la circulación sistémica, los fármacos también debe vencer a un barrera enzimática representada por las enzimas que están presentes en la superficie de la mucosa y en la mucosa²⁰. Sin embargo, esta barrera enzimática es menos eficaz que la del tracto gastrointestinal. Las enzimas aminopeptidasa, carboxipeptidasa y esterasa se encontraron en un cultivo homogeneizado de células epiteliales de epitelio bucal humano y porcino²⁰. Dependiendo del mecanismo de transporte (transcelular o paracelular) un fármaco es probable interactué sólo algunas de las enzimas anteriormente citadas. En particular, los péptidos atraviesan el epitelio bucal a través de la ruta paracelular y entran sólo en contacto con enzimas extracelulares¹¹.

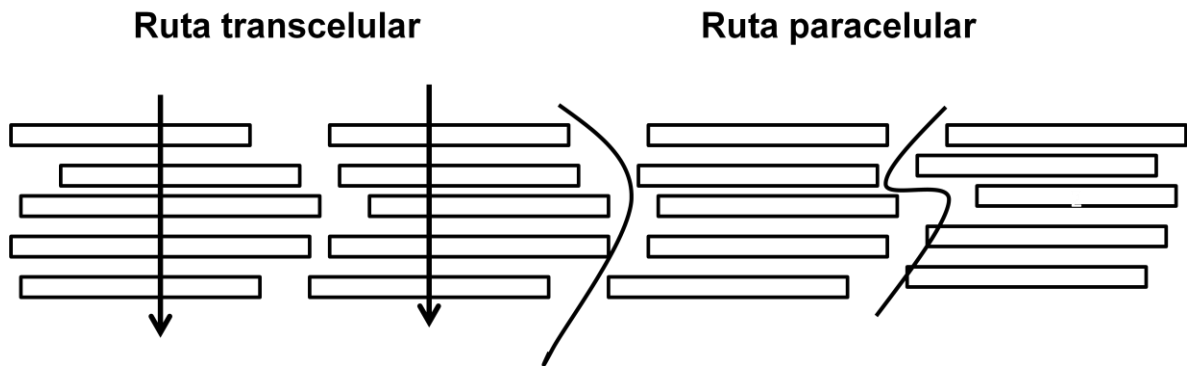


Figura 2. Mecanismo de transporte de fármacos

2.4 Polímeros bioadhesivos

En general la definición es la adherencia de un material polimérico a superficies biológicas (bioadhesivos) o para el tejido de la mucosa (mucoadhesivos)⁴.

2.5 Propiedades de polímeros bioadhesivos

La presencia de hidroxilo, carboxilo o grupos amino en las moléculas favorece la adhesión. Se llaman “adhesivos húmedos” ya que se activan por humectación y se adherirán de forma no específica a muchas superficies²¹.

Una vez activado, ellos mostrarán una adhesión más fuerte para secar superficies inertes que las cubiertas de moco. A menos que la absorción de agua se encuentre restringida se puede hiperhidratar para formar un mucílago resbaladizo. Los típicos adhesivos hidrocoloides, permiten secar la cubierta formada de unión adhesiva, así se puede formar uniones adhesivas muy fuertes. Ejemplos típicos son carbómeros, quitosano y alginato de sodio así como los derivados de celulosa, ver Figura 3²².

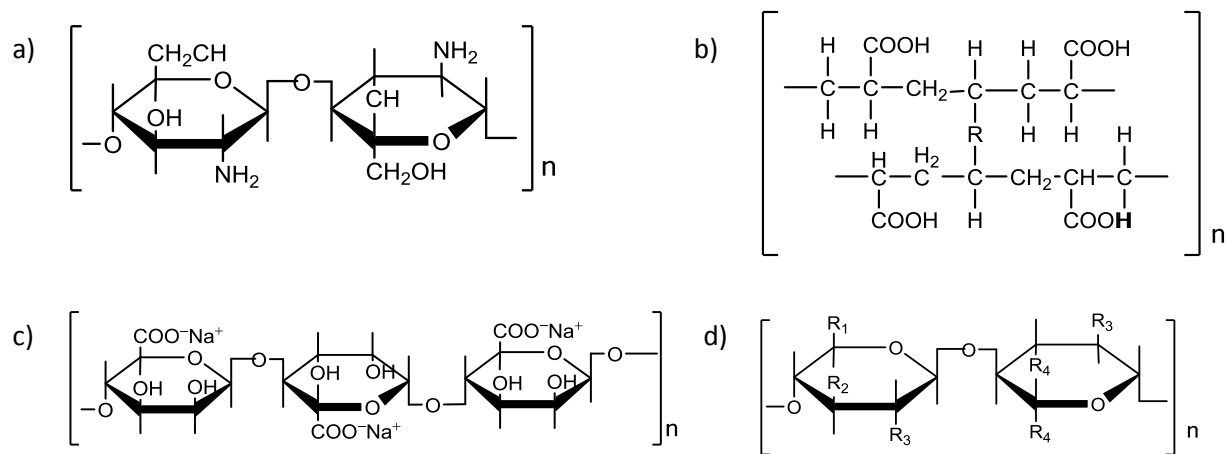


Figura 3. Estructuras más comunes de polímeros mucoadhesivos de primera generación. a) Quitosano, b) Poli (ácido acrílico) R=alil sucrosa o alil pentaeritriol (Carbopol); o divinil glicol (Policarbofil), c) Alginato de Sodio, d) Derivados de la celulosa por ejemplo; Carboximetilcelulosa de Sodio R1, R4 = CH₂OH; R2, R3, R5 = OH; R6=OCH₂CO₂-Na⁺, Hidroxipropilmetilcelulosa R1=CH₂OCH₃; R2=OH, R3=OCH₂CHOHCH₃; R4=CH₂OH; R5,R6=OCH₃.

Muchos tipos de fuerzas se pueden utilizar para anclar un polímero a un moco y/o una superficie de tejido. Las fuerzas covalentes serán proporcionales al material polimérico que no es tóxico para el tejido. Los probables candidatos de polímeros serán capaces de tener interacciones polares débiles o electrostáticas. También está claro que las interacciones fuertes entre los grupos químicos en el polímero y el moco/tejido son necesarias para mantener la forma de dosificación en contacto con el tejido durante un prolongado período de tiempo¹. Para que se produzca la adhesión, las moléculas deben unirse a través de la interfaz. Estas uniones pueden surgir de la siguiente manera²²⁻²³.

- a) Enlaces-iónicos: donde dos iones de carga opuesta se atraen entre sí a través de interacciones electrostáticas para formar un enlace fuerte (por ejemplo en un cristal en forma sal).
- b) Enlaces-covalentes: donde se comparten los electrones, de dos en dos, entre los átomos unidos con el fin de “llenar” los orbitales en ambos.

- c) Puentes de hidrógeno: aquí un átomo de hidrógeno, cuando está unido covalentemente a átomos electronegativos, tales como oxígeno, flúor o nitrógeno, lleva una ligera carga positiva y por lo tanto es atraído a otros átomos electronegativos.
- d) Fuerzas de Van-der-Waals: son algunas de las formas más débiles de interacción que surgen de dipolo-dipolo y fuerzas dipolo-dipolo inducidas en moléculas polares y las fuerzas de dispersión con sustancias no polares.
- e) Enlaces hidrofóbicos: mejor conocido como efecto hidrófobo, estos son uniones indirectas (tales grupos sólo parecen ser atraídos el uno al otro) que se producen cuando los grupos no polares están presentes en una solución acuosa. Las moléculas de agua adyacente a los grupos no polares forman estructuras de hidrógeno unidos, lo que disminuye la entropía del sistema. Existe por lo tanto un aumento en la tendencia de los grupos no polares de asociarse con entre sí para minimizar este efecto.

2.5 Mecanismos de bioadhesión

La bioadherencia es la teoría más completa e integral que predice adherencias basados en la naturaleza química o física de un polímero particular pero aún no está disponible. Sin embargo, hay cuatro teorías clásicas de bioadhesión¹.

a) Teoría electrónica

El polímero y el moco suelen tener diferentes características adhesivas electrónicas. Cuando estas dos superficies entran en contacto, una doble capa de carga eléctrica se forma en la interfaz y luego la adherencia se desarrolla debido a la fuerza de atracción de la transferencia de electrones a través de la doble capa²⁴.

b) Teoría adsorción

En la teoría de adsorción, un polímero bioadhesivo se adhiere a la superficie del moco porque fuerzas secundarias tales como fuerza de Van der Waals, puentes de hidrógeno o interacciones hidrofóbicas²⁷. Para un polímero bioadhesivo con un grupo carboxilo, el enlace de hidrógeno se considera que es la fuerza dominante en la interfaz. Por otro lado, las interacciones hidrofóbicas pueden explicar el hecho de que un bioadhesivo se puede unir a un sustrato hidrófobo más estrechamente que a una superficie hidrófila²⁵⁻²⁶.

c) Teoría humectante

Sobre todo aplicable a los sistemas bioadhesivos líquidos, la teoría de humectación hace hincapié en el íntimo contacto entre el adhesivo y el moco. Por lo tanto, una superficie humedecida es controlado por similitud estructural, grado de entrecruzamiento del polímero adhesivo, o el uso de un agente tensoactivo²⁸.

d) Teoría de difusión

La esencia de esta teoría es que las cadenas de la adhesivo y el sustrato se interpenetran una a la otra a una profundidad suficiente para crear unión adhesiva semipermanente. La tasa de penetración depende en los coeficientes de difusión, tanto de la interacción de polímeros y el coeficiente de difusión se sabe que dependerá del peso molecular y el grado de entrecruzamiento. Además, la movilidad del segmento, flexibilidad del polímero bioadhesivo, glicoproteína del moco, y la naturaleza expandida de ambas redes son parámetros importantes que deben ser considerados²⁹⁻³¹.

2.6 Clasificación de polímeros bioadhesivos

a) Mucoadhesivos de primera generación

Son el grupo más ampliamente investigado de mucoadhesivos son macromoléculas hidrófilas que contienen numerosos grupos de enlaces de hidrógeno formados, los llamados mucoadhesivos "primera generación". También estos polímeros son referidos "fuera de la plataforma", carecen de la especificidad y la capacidad de orientación³². En general, los polímeros bioadhesivos pueden ser clasificados como: sintéticos vs naturales, solubles vs insoluble en agua y cargados vs polímeros no cargados. Los ejemplos de los polímeros de los últimos clasificados en estas categorías se enumeran en la Tabla 1⁴.

Tabla1. Clasificación de mucoadhesivos.

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
Aniónicos		Quitosano-EDTA, CP, CMC, pectina, PAA, PC, Alginato de sodio, CMC Sodio, Goma Xantano
Fuerzas bioadhesivas potenciales	No iónico	Hidroxietil almidón, HPC, poli (óxido etileno), PVA, PVP.
	Covalente	Cianoacrilato
	Puente de Hidrógeno	Acrilatos [Hidroxilato metacrilico, poli (ácido metacrilico)], CP, PC, PVA.
	Interacción electrostática	Quitosano

b) Mucoadhesivos segunda generación *novedosos*

La nueva generación de mucoadhesivos (con la excepción de polímeros tiolados) puede adherirse directamente a la superficie celular, en lugar de a la mucosidad. Interactúan con la superficie celular por medio de receptores específicos o enlaces covalentes en lugares de mecanismos no específicos, que son característicos de los polímeros anteriores⁴. Ciertas plataformas de segunda generación son menos susceptibles a las tasas de rotación de la mucosa y algunas especies se unen directamente a las superficies mucosas⁵.

1. Las lectinas

Las lectinas son proteínas naturales que juegan un papel fundamental en los fenómenos de reconocimiento biológicos que involucran células y proteínas. Después de la inicial unión celular de la mucosa, las lectinas pueden permanecer en la superficie celular o en el caso de la adhesión mediada por el receptor, posiblemente, se internalizan a través de un proceso de endocitosis³³. Tales sistemas podrían ofrecer la dualidad en la función en las plataformas basadas en lectinas no sólo podrían permitir la unión específica dirigida, sino además ofrecer un método de administración de medicamentos de forma más controlada a través de la absorción del fármaco por un mecanismo celular activo³³. Aunque las lectinas ofrecen ventajas significativas en relación con la orientación del sitio, muchas son tóxicas o inmunogénicas y los efectos de la exposición repetida a lectina son en gran parte desconocidas³⁴.

2. Adherencias bacterianas

Las bacterias patógenas se adhieren fácilmente a las membranas mucosas en el tracto gastrointestinal, un fenómeno que ha sido explotado como un medio por el cual se puede lograr la administración de fármacos de manera sitio específico. Las fimbrias K99, son una

proteína de unión derivada de *E. coli* que ha sido unido covalentemente a las redes de ácido poliacrílico³⁵. La plataforma de polímero de fimbrias exhibió un aumento significativo en la adhesión *in vitro* en comparación con el control (polímero modificado)⁵.

3. Polímeros tiolados

Los polímeros tiolados son un tipo de mucoadhesivos de segunda generación derivados de polímeros hidrófilos tales como poliacrilatos, quitosano desacetilado o goma gellan³⁶. La presencia de grupos tiol permite la formación de enlaces covalentes con los aminoácidos en la capa de gel de moco, lo que lleva a una mayor tiempo de residencia y una biodisponibilidad mejorada³⁷. A este respecto estos grupos imitan el mecanismo natural de glicoproteínas secretadas por la mucosa que también están anclada covalentemente en la capa de moco por la formación de enlaces disulfuro^{38,39}. Además, la presencia de enlaces disulfuro puede alterar significativamente el mecanismo de liberación del fármaco desde el sistema de suministro, debido a la mayor rigidez y entrecruzamiento. En tales plataformas el mecanismo de liberación de fármacos por difusión controlada es el más típico, mientras que en los polímeros de primera generación el transporte anómalo del principio activo hacia el medio de disolución es el proceso más común⁴⁰.

2.7 Propiedades de los derivados de Poli (ácido) acrílico

El policarbofil (Noveon®) y carbómero (Carbopol®), derivados de PAA, han sido ampliamente estudiados como plataformas mucoadhesivas para la entrega de fármaco en el tracto gastrointestinal^{41,42}. Los grupos de ácidos carboxílicos no ionizados de estos polímeros se unen a las superficies mucosas a través de interacciones de enlaces de hidrógeno⁴³. Una distinción clara entre carbómero y policarbofil es el grado de entrecruzamiento y el entrecruzante propio de cada agente. Los carbómeros están entrecruzados con alil sacarosa

alilpentaeritritol, mientras que los polímeros de policarbofilo están entrecruzados con divinil glicol⁵.

Los polímeros de PAA están disponibles en una amplia gama de pesos moleculares, forman fácilmente redes transparentes de gel modificados; son no irritantes, no tóxicos en diversas mucosas y se consideran seguros para uso oral por la FDA⁴⁴. Además la formación de gel en tales plataformas es bien entendido que se produce como resultado de la repulsión electrostática entre grupos aniónicos⁴⁵.

2.8 Derivados de la cortisona

En las últimas décadas se han obtenido numerosos compuestos sintéticos, derivados de la cortisona, se muestra en la Figura 4, mediante la modificación de la estructura química y a través de la introducción de dobles enlaces que disminuyen la actividad mineralocorticoide.

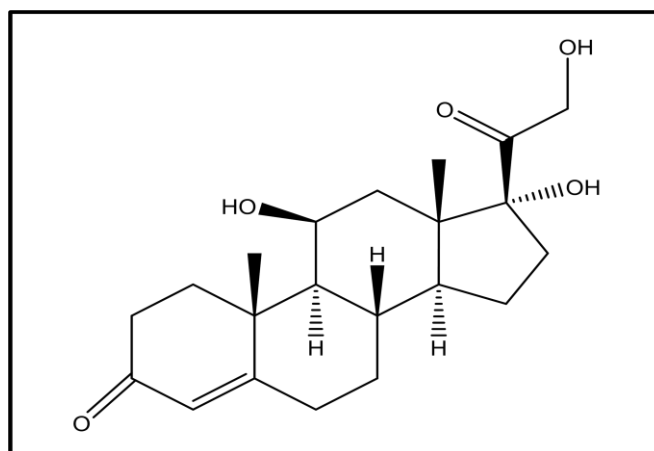


Figura 4. Estructura química de la cortisona

El número de derivados sintéticos es muy amplio, así como las vías de administración, generando nuevos medicamentos con propiedades farmacológicas más específicas y potentes, con menos eventos adversos se muestran en la Tabla 2⁴⁶.

Tabla 2. Propiedades farmacológicas de los corticosteroides

Esteroides	Potencia antiinflamatoria Relativa	Retención de sodio	Vida media biológica	Dosis supresora de ACTH (mg /d)
Cortisol	1	1	8-12	20-30
Cortisona	0.8	0.8	8-12	25-35
Prednisolona	4	0.8	12-36	7.5-10
Prednisona	4	0.8	12-36	7.5-10
Triamcinolona	5	0	18-36	7.5-10
Fludrocortisona	10	250	8-12	2.5-5
Betametasona	30	0	24-72	1.5
Dexametasona	30	0	24-72	1.5

Dentro de estos grupos se destaca la dexametasona, un corticosteroide sintético fluorado de gran potencia, con acciones y efectos de un glucocorticoide. Una auténtica novedad en su momento, por la introducción de un halógeno en la estructura del anillo esteroideo, lo que le confiere mejores propiedades fisicoquímicas; es más liposoluble, por lo tanto aumenta su absorción y su penetración en los tejidos, lo que invariablemente mejora su eficacia terapéutica⁴⁷.

La dexametasona es un miembro sintético de glucocorticoides, familiares a las hormonas esteroides que influyen en el sistema inmunológico y en funciones metabólicas del cuerpo humano, lo cual se logra por su vinculación con los receptores de glucocorticoides⁴⁸⁻⁵¹

. Se ha convertido en el prototipo del glucocorticoide potente, de alta penetración tisular y patrón de referencia en múltiples estudios a nivel molecular y clínico. Tiene una potencia relativa que es 30 veces mayor que la hidrocortisona y carece por completo de acciones

mineralocorticoides, otro logro muy importante, ya que posibilita la terapia corticosteroide sin los efectos de retención de agua y sodio⁴⁷.

Este fármaco así como sus derivados de acetato y fosfato de dexametasona pertenecen a la clase I/III del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica y poseen las propiedades de las hormonas glucocorticoides de glándulas adrenales exhibiendo efectos anti-inflamatorios, antialérgicos e inmunosupresores⁴⁸⁻⁵². Como otros fármacos esteroideos, la dexametasona también se utiliza en asociación para el tratamiento clínico de enfermedades de la boca, periodontales y de la lengua, como las úlceras aftosas, gingivitis y estomatitis, así como la terapia anti-inflamatoria post-quirúrgica⁵³.

a) Acetato de dexametasona

El acetato de dexametasona se presenta como un polvo inodoro de color blanco⁵⁴, su nombre químico es: 21-(acetiloxi)-9-fluoro-11b-17-dihidroxi-16a-metilpregna-1,4-diene-3,20-diona, su estructura química se aprecia en la Figura 5, su fórmula empírica es $C_{24}H_{31}FO_6H_2O$ con un peso molecular de 452.5 g/mol; en la farmacopea europea los términos de solubilidad de este éster de la dexametasona se describen como; muy poco soluble en agua, ligeramente soluble en acetona, en alcohol y en cloruro de metileno⁵⁵. Otras de las propiedades fisicoquímicas importantes son: la solubilidad en el agua de 0.0164 mg/mL, su log P es igual a 2.6 y su pKa es de 12.44⁵⁶. Según la forma de la presentación farmacéutica es la administración para el caso de acetato de dexametasona: oral, tópico, oftálmico, intramuscular, intraarticular, intralesional, periarticular, intrabursal, intradérmica e intralesional⁵⁷.

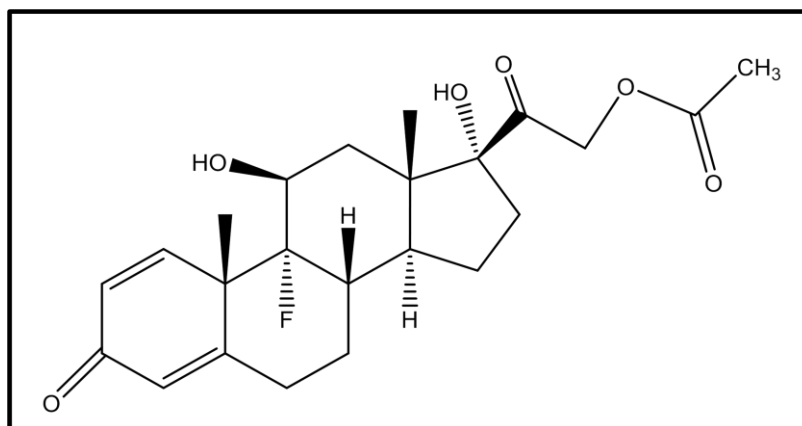


Figura 5. Estructura química de acetato de dexametasona

b) Fosfato sódico de dexametasona

El fosfato sódico de dexametasona es un material blanco o cristal en polvo casi blanco, su nombre químico es: preña-1,4-dieno 3,20-diona, 9-fluoro-11A, 17R, 21-trihidroxi-16R-metil-21- (dihidrógeno fosfato) sal disódica y su estructura química se puede apreciar en la Figura 6⁵⁸. En la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos describe su fórmula empírica es $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, su peso molecular es de 516.41 g/mol y su solubilidad como: fácilmente soluble en agua, ligeramente soluble en alcohol y casi insoluble en cloroformo y éter etílico⁵⁹. Algunas otras de sus propiedades fisicoquímicas importantes son: su solubilidad en agua es de 1.52 mg/mL, su log P es igual a 1.83 y su pKa es igual a 1.83⁵⁶.

Según la forma de la presentación farmacéutica es la administración para el caso de fosfato sódico de dexametasona: oral, oftálmico, intramuscular, intraarticular, intralesional, y en tejidos blandos⁵⁷.

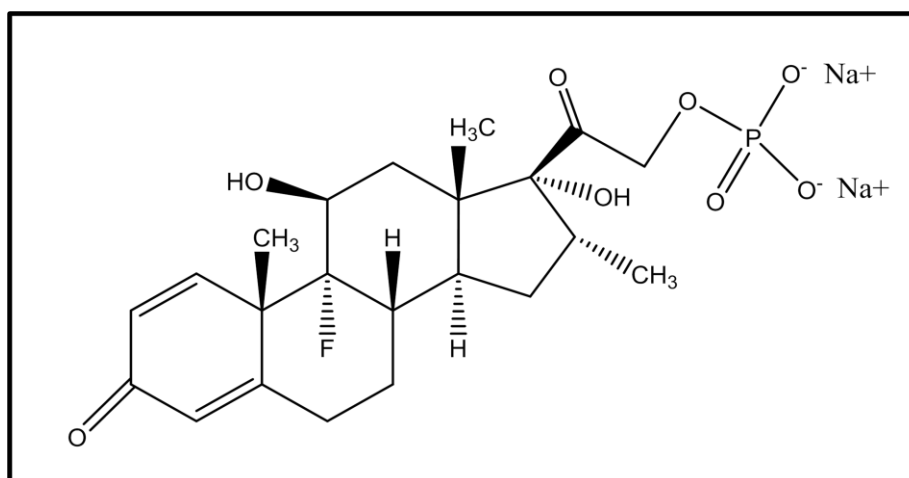


Figura 6. Estructura química de fosfato sódico de dexametasona

2.9 Farmacocinética de la dexametasona

La dexametasona es rápidamente absorbida del tracto gastrointestinal. Tiene una vida media biológica en plasma de 190 minutos. Se une a las proteínas plasmáticas alrededor del 77%, lo cual es menos que la mayoría de los corticosteroides⁶⁰. Tiene un volumen de distribución de 0.82 ± 0.22 l/kg, una vida media de 3.7 ± 0.8 horas y más del 65% de la dosis es excretada en orina a las 24 horas sufriendo un depuración de 3.7 ± 0.9 ml/minuto/kg⁵⁶. El reporte de la depuración en neonatos prematuros es proporcional a la tiempo de gestación y atraviesa fácilmente la barrera placentaria⁶⁰.

2.10 Usos y administración de dosis terapéuticas de dexametasona

Para la administración oral usualmente se administran dosis de 0.5 a 10 mg diarios aunque esta dosis también es manejada en la prueba de supresión de dexametasona para el diagnóstico del síndrome de Cushing.

La administración parental en terapia intensiva o en emergencias puede aplicarse una mezcla de fosfato sódico y acetato de dexametasona por infusión, intravenosamente, infusión intramuscular. Han surgido confusiones respecto a las dosis en la literatura debido a que se encuentran variaciones de cómo están expresadas en términos: de alcohol libre, fosfato o el

fosfato sódico de dexametasona. Las dosis iniciales empleadas son expresada en términos de fosfato de dexametasona, se encuentran en un rango es alrededor de 0.5 a 24 mg diarios (alrededor de 0.4 a 20 mg de dexametasona base). Las dosis intravenosas equivalentes de 2 a 6 mg/kg de fosfato de dexametasona se administran lentamente por un periodo de varios minutos, esto se ha sugerido para el tratamiento de pacientes en *shock*, pueden ser repetidas dentro de 2 a 6 horas; su tratamiento debe de continuar solo si la condición del paciente es estable y por no más de un periodo mayor de 48 a 72 horas. Alternativamente, la inyección inicial intravenosa debe de seguir por una infusión intravenosa de 3 mg/kg por 24 horas⁶⁰.

El fosfato sódico de dexametasona es también utilizada en el tratamiento de edema cerebral causado por cáncer. Inicialmente se administra una dosis equivalente a 10 mg de fosfato dexametasona y es seguido por 4 mg intramuscularmente cada 6 horas hasta que los síntomas del edema disminuyan. Una respuesta es comúnmente obtenida después de 12 a 24 horas y la dosificación puede ser reducida después de 3 a 4 días posteriormente de forma gradual dejar el tratamiento en 5 o 7 días. Este fármaco es también administrado intravenosamente y de forma oral para la prevención de náuseas y/o vómitos inducidos por la quimioterapia⁶⁰.

El fosfato sódico de dexametasona mezclado con acetato de dexametasona es administrado intraarticularmente, intralesional o por una inyección en tejidos suaves. Para inyecciones intraarticulares las dosis equivalentes son de 0.8 a 4 mg de fosfato de dexametasona, estas dosis son utilizadas dependiendo del tamaño de la articulación. Para una inyección en tejidos suaves las dosis usadas son de 2 a 6 mg y estas son repetidas cada 3 a 5 días, por 2 o 3 semanas. El acetato de dexametasona es también administrado por inyecciones intramuscularmente, intraarticularmente, sobre tejidos suaves e intralesional⁶⁰.

En las aplicaciones tópicas para tratamiento de varios desordenes de piel, cualquiera de las dos formas de dexametasona o puede ser utilizado. Las concentraciones pueden ser expresadas en términos de dexametasona, comúnmente en un rango de 0.02% a 0.1% en preparaciones como cremas, ungüentos y lociones. La dexametasona es también utilizada en algunos desordenes oftálmicos y óticos las presentaciones pueden contener dexametasona o en forma de éster. Las concentraciones más comúnmente expresadas en términos de dexametasona o fosfato de dexametasona son 0.05% a 0.1% para gotas para ojos u oídos y para ungüentos para ojos⁶⁰.

2.11 Indicaciones generales del uso de la dexametasona

Las indicaciones para el uso terapéutico de la dexametasona en los pacientes se describen a continuación de manera muy general:

- Enfermedades endocrinas como tiroiditis no supurativa, hipercalcemia asociada con cáncer e hiperplasia adrenal congénita.
- Insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria en combinación con un mineralocorticoide.
- Estados alérgicos severos o incapacitantes resistentes a los tratamientos convencionales, como en asma bronquial, dermatitis de contacto o atópica, rinitis alérgica estacional o perenne, reacciones de hipersensibilidad a fármacos.
- Procesos inflamatorios y alérgicos graves, tanto agudos como crónicos que afecten a los ojos.
- Tratamiento sistémico en períodos críticos de colitis ulcerosa y enteritis regional.
- Enfermedades dermatológicas, respiratorias y hematológicas.
- Síndrome nefrótico de tipo idiopático (sin uremia) o el causado por el lupus eritematoso.

- Edema cerebral asociado con un tumor cerebral primario o metastático, craneotomía o lesión cerebral, accidentes vasculares encefálicos.
- Tratamiento coadyuvante a corto plazo en episodios o exacerbaciones de enfermedades reumáticas: artritis, osteoartritis postraumática, espondilitis, etc.; lupus eritematoso sistémico y carditis reumática aguda.
- Tratamiento paliativo de leucemias y linfomas en adultos y leucemias agudas en niños.
- Profilaxis y tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por citostáticos.
- Lesiones inflamatorias, infiltradas, hipertróficas y localizadas del liquen plano, placas psoriásicas, glanuloma anular y liquen simple crónico.
- Lupus eritematoso discoide, Necrobiosis lipóidica diabetorum. Alopecia areata⁶¹.

2.12 Modelado y comparación de perfiles de disolución

En los últimos años, la liberación del fármaco/disolución de formas farmacéuticas sólidas han sido objeto de un rentable e intenso desarrollo científico. Siempre que una nueva forma de dosificación sólida se produce, es necesario asegurarse de que la disolución del fármaco se produce de una manera apropiada.

El análisis cuantitativo de los valores obtenidos en las pruebas de disolución/liberación, es más sencillo cuando se expresan en formulas matemáticas que expresan los resultados de la disolución como una función de algunas de las características de formas de dosificación. En algunos casos, estos modelos matemáticos se derivan del análisis teórico que ocurre en el proceso. En la mayoría de los casos el concepto teórico no existe y las ecuaciones empíricas algunos demostrado ser más apropiadas⁶².

a) Modelo de erosión

Se podría decir que el modelo de erosión se puede aplicar con mayor exactitud a aquellas matrices unidimensionales tales como películas de polímeros poco solubles que no sufran hinchamiento, como por ejemplo el acetato de celulosa, y donde el fármaco es muy soluble⁶³. Para otros sistemas, tal es el caso del HPMC, también se suele usar esta ecuación⁶⁴.

Ecuación 3. Ecuación de erosión

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left(\frac{k_e t}{C_0 r_0} \right) \left(1 - \frac{2k_e t}{C_0 l} \right) \quad (1)$$

Donde los términos de esta ecuación son los siguientes: M_t = Cantidad de fármaco liberado, M_∞ = Cantidad total de fármaco liberado, K_e = Constante de erosión, C_0 = Contenido de fármaco en la tableta, r_0 = Radio de la tableta y l = Grosor de la tableta.

b) Modelo de Kosmer-Peppas

En la ecuación de Peppas puede verse como el resultado de la combinación de dos procesos aparentemente independientes, uno el debido al transporte de la droga que obedece a las leyes de Fick's y el otro al hinchamiento del gel (expansión dinámica), que involucra a la transición de un estado semirígido (*vítreo*) a otro más flexible (*plástico*), llamado "transporte-caso II". Es decir en esta ecuación se tiene en cuenta no sólo la difusión del fármaco, sino también la relajación del gel como determinantes de la liberación de la misma⁶⁴.

Ecuación 4. Ecuación de Peppas

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (2)$$

Donde los términos de esta ecuación son los siguientes: M_t = Cantidad de fármaco liberado, M_∞ = Cantidad total de fármaco liberado, K =Constante cinética, n =Mecanismo de liberación de fármaco. Si el resultado de $n=0.5$ la liberación es por difusión, $n=0.5-1$ la liberación por difusión y relajación, o $n=1$ la liberación es controlada.

CAPÍTULO III EXPERIMENTAL

3.1. Instrumental y reactivos

a) Equipos

1. **Potenciómetro.** Se utilizó un medidor de pH 430 Corning, para preparar los buffers de diferentes pH.
2. **Disolutor.** Se utilizó el disolutor de marca Distek System para las liberaciones de cada comprimido a una temperatura de 37 °C, con 50 RPM con el método de paletas.
3. **Agitador magnético.** Se utilizó el agitador magnético de marca VWR Dyla-Dual para las diferentes preparaciones soluciones amortiguadoras.
4. **Balanza analítica.** Se utilizó la balanza analítica Denver Instrument M-200 para pesar las distintas cantidades de la preparación de las tabletas y las preparaciones de soluciones amortiguadoras.
5. **Espectrofotómetro.** Se utilizó Beckan coulter DU 520 para medir las muestras de la liberación.
6. **Desintegrador.** Se utilizó Erweka ZT42 para realizar la prueba de tiempo de residencia.
7. **Prensa para tabletas.** Se utilizó la prensa Carver para obtener tabletas con una matriz de 13 mm.
8. **Parrilla.** Se utilizó la parrilla VWR vmsC10 para la prueba de hinchamiento y desgasificación de medios de disolución.

b) Reactivos

1. Fosfato Monobásico de potasio (Fermont).
2. Hidróxido de sodio (JBaker).
3. Acetato de dexametasona (Pharmacia Upjonh Inc.).
4. Fosfato de dexametasona (Sigma aldrich).

3.2 Diseño de experimentos

Las variables claves del experimento son: Policarbofil y HPMC se utilizó como máximo (10%, 5%) y mínimo (5%, 2%) respectivamente en porciento en peso. Se propuso realizar diferentes formulaciones con un diseño factorial: 2^2 , de cribado y 2 puntos intermedios de manera aleatoria, mediante la ayuda del programa estadístico Statgraphics Centurión XVI Versión 16.1.11®

3.3 Preparación de formulaciones placebos

Se pesó con exactitud la cantidad de cada una de las siguientes formulaciones indicadas en la Tabla 3. Se usó un mortero para homogenizar las fases durante aproximadamente por un minuto y medio, verificando que no hubiera grumos. Se le agrega una gota del saborizante de menta y se continua mezclando por espacio de 3 minutos; se retiró todo el polvo posible y la mezcla pasó una malla de 8 μ m. Posteriormente se peso con exactitud la cantidad de 200 mg para elaborar una sola tableta, se monta la mezcla en la matriz de 13 mm, se usa una prensa para comprimir el polvo y formar la tableta usando una presión de 2500 kg por dos minutos.

Tabla 3. Formulaciones placebos

Ingredientes	% Tableta de 200 mg					
	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Noveon AA-1 Policarbofil	10	10	20	15	15	20
HPMC 4KM	4	10	4	7	7	10
Carbopol® 971P NF	9	9	9	9	9	9
CMC 9M31XF	2	2	2	2	2	2
Sabor menta	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Sorbitol	70	70	70	70	70	70
Starch 1500	70	70	70	70	70	70
Dióxido de Silicio Coloidal	1	1	1	1	1	1
Estearato de magnesio	1	1	1	1	1	1
Lactosa Spray Dried	32.7	26.7	22.7	24.7	24.7	16.7
	200	200	200	200	200	200

3.4 Prueba de grado hinchamiento con formulaciones placebo

Se realizó las pruebas de grado de hinchamiento de la siguiente manera: se pesó el comprimido en cestas de acero y se colocó en un vaso con 40 mL de disolución amortiguadora de fosfatos a pH 6.75 a 37°C. A diferentes intervalos de tiempo (0.25, 0.50, 0.75, 1, 2, 3, 4 y 6 horas), se retiraron las cestas de acero con los comprimidos, se eliminó el exceso de solución y se pesaron en la balanza analítica. Para calcular el grado de hinchamiento se utilizó la ecuación (3).

$$\textit{Grado de hinchamiento} = \frac{W_f - W_o}{W_o} \quad (3)$$

Donde los términos de la ecuación son los siguientes: W_f =Peso total y W_o =Peso inicial

3.5 Prueba de tiempo de residencia para formulaciones

Esta prueba de tiempo de residencia se realizó a formulaciones placebos y piloto con fármaco. Se adhirió mucosa intestinal de conejo (3 cm de largo) sobre un portaobjetos de vidrio, el cual se ensambló al eje del aparato desintegrador mediante un adaptador diseñado para este propósito. Por otra parte, se agregaron 15 μ L de medio de fosfatos pH 6.75 a cada tableta. Finalmente se unió cada tableta a la mucosa y el sistema se hizo oscilar en 500 mL de medio de fosfatos a pH 6.75 en el aparato desintegrador modificado ver Figura 7. Cada experimento se realizó por triplicado. Se observó el comportamiento de hinchamiento o erosión de la tableta y se cronometró el tiempo de unión a la mucosa intestinal de conejo.

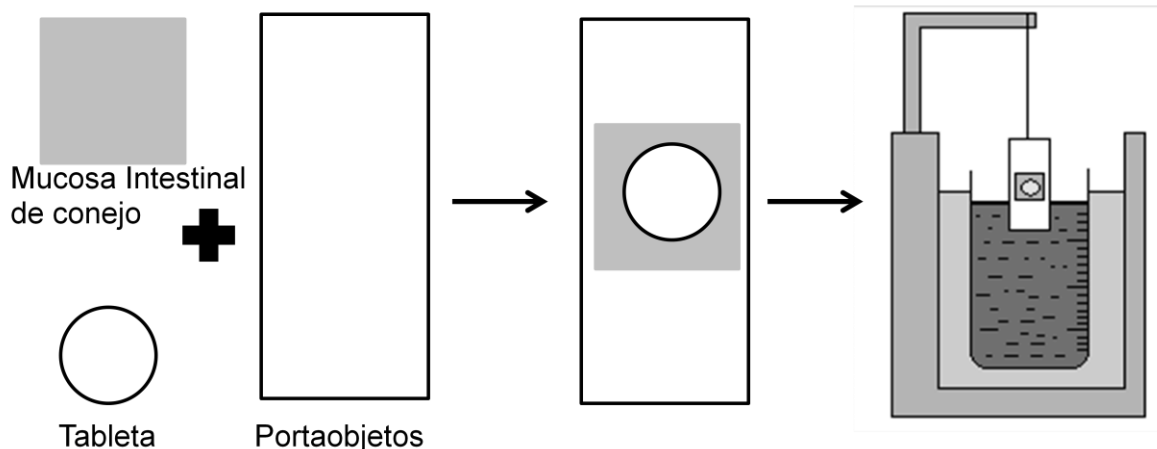


Figura 7. Diagrama de flujo para la prueba de tiempo de residencia.

3.6 Preparación de formulaciones piloto con dexametasona

Se utilizó como principio activo 8 miligramos de dexametasona en dos de sus formas: acetato y fosfato. Se pesó con exactitud la cantidad de cada una de las siguientes formulaciones ver en la Tabla 4 y 5.

Tabla 4. Formulaciones de lotes piloto con acetato de dexametasona.

Ingredientes	% Tableta para 200 mg					
	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Acetato de dexametasona	8	8	8	8	8	8
Noveon AA-1 Policarbofil	10	10	20	15	15	20
HPMC 4KM	4	10	4	7	7	10
Carbopol® 971P NF	9	9	9	9	9	9
CMC 9M31XF	2	2	2	2	2	2
Sabor menta	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Sorbitol	70	70	70	70	70	70
Starch 1500	70	70	70	70	70	70
Dióxido de Silicio Coloidal	1	1	1	1	1	1
Estearato de magnesio	1	1	1	1	1	1
Lactosa Spray Dried	24.7	18.7	14.7	16.7	16.7	8.7
	200	200	200	200	200	200

Se usó un mortero para homogenizar las fases durante aproximadamente por un minuto y medio, verificando que no hubiera grumos. Se le agrega una gota del saborizante de menta y se continua mezclando por espacio de 3 minutos; se retiró todo el polvo posible y la

mezcla pasó una malla de 8 µm. Posteriormente se peso con exactitud la cantidad de 200 mg para elaborar una sola tableta, se monta la mezcla en la matriz de 13 mm, se usa una prensa para comprimir el polvo y formar la tableta usando una presión de 2500 kg por dos minutos.

Tabla 5. Formulaciones de lotes piloto con fosfato de dexametasona.

Ingredientes	% Tableta para 200 mg					
	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Fosfato de dexametasona	8	8	8	8	8	8
Noveon AA-1 Policarbofil	10	10	20	15	15	20
HPMC 4KM	4	10	4	7	7	10
Carbopol® 971P NF	9	9	9	9	9	9
CMC 9M31XF	2	2	2	2	2	2
Sabor menta	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Sorbitol	70	70	70	70	70	70
Starch 1500	70	70	70	70	70	70
Dióxido de Silicio Coloidal	1	1	1	1	1	1
Estearato de magnesio	1	1	1	1	1	1
Lactosa Spray Dried	24.7	18.7	14.7	16.7	16.7	8.7
	200	200	200	200	200	200

3.7 Cinética de liberación in-vitro de formulaciones piloto.

Se utilizó el aparato disolutor, como medio de disolución: 900 mL solución amortiguadora de fosfatos a pH 6.75 a 37°C a 50 rpm. Los tiempos de muestreo fueron establecidos a diferentes tiempos (0.25, 0.50, 0.75, 1, 2, 4, 8 y 12 horas) tomando 10 mL de muestra reponiendo el medio de disolución. Las muestras se filtran y se leen en el espectrofotómetro a 241 nm.

Dentro de la cinética de liberación las fracciones liberadas de las formas sales de dexametasona se calcularon en base a la siguiente formula ecuación:

Ecuación 2. Fracción liberada

$$F_t = \frac{M_t}{M_\infty} \quad (3)$$

Donde M_t =Cantidad de fármaco liberado a un tiempo y M_∞ =Cantidad total de fármaco liberado.

3.8 Modelaje de la cinética de liberación

El proceso de modelaje se realizó por medio del programa GraphPad Prism 4 versión 4.03® en el cual se logra distinguir y predecir cuál es el proceso de liberación del fármaco a través del polímero representándose por medio de erosión o difusión.

CAPÍTULO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Diseño de experimentos

Se utilizó el programa estadístico Statgraphics Centurión XVI Versión 16.1.11® con la finalidad de obtener la matriz del diseño experimental. Se ingresaron las variables claves del experimento las cuales son: Policarbofil y HPMC utilizando como máximo (10%, 5%) y mínimo (5%, 2%) respectivamente en porcentaje en peso. El programa estadístico arrojó un diseño factorial: 2^2 , de cribado y con 2 puntos intermedios en orden aleatorio, estos datos se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Matriz del diseño de experimento en orden aleatorio.

Formulación	Policarbofil % Tableta	HPMC % Tableta
F4	15.0	7.0
F2	10	10
F1	10	4
F5	15.0	7.0
F6	20	10
F3	20	4

4.2 Preparación de formulaciones placebos

Se pesó con exactitud las cantidades de cada una de las seis formulaciones descritas en la Tabla 3. Se obtuvieron seis formulaciones en forma de tabletas con 13 mm de circunferencia con un peso de alrededor de 200 mg de color blanco con tonalidad opaca ver Figura 8. Bajo situaciones de humedad, las tabletas crearon una consistencia pegajosa ver Figura 8 y en presencia de abundante agua se formó un mucílago en cada una de las formulaciones ensayadas.

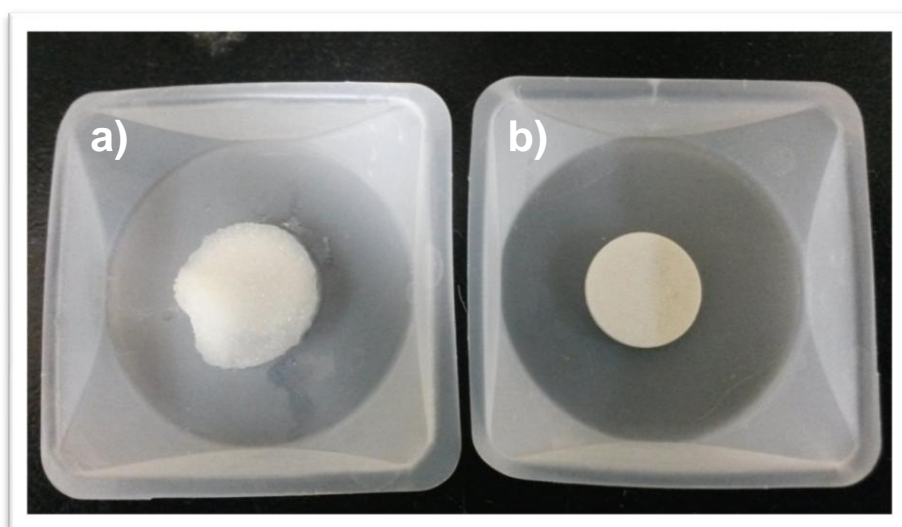


Figura 8. a) Tableta húmeda y b) Tableta seca.

4.3 Prueba grado de hinchamiento con formulaciones placebo

Se realizaron experimentos para determinar el grado de hinchamiento con respecto al tiempo, de cada una de los placebos formulados. Se utilizó la ecuación (1) para calcular el grado de hinchamiento obteniendo resultados que se muestran en la Tabla 7. En la prueba de hinchamiento las formulaciones de F1-F6 tuvieron un grado de hinchamiento promedio máximo a las 3 horas, aún así la formulación F1 presentó en 3 horas menor grado de hinchamiento (0.243 ± 0.03) comparada con las otras formulaciones.

Tabla 7. Resultados de grado de hinchamiento

Tiempo	F1	F2	F3	F4	F5	F6
0.25	0.070 ± 0.00	0.057 ± 0.01	0.064 ± 0.00	0.075 ± 0.00	0.066 ± 0.00	0.078 ± 0.01
0.50	0.117 ± 0.01	0.109 ± 0.01	0.103 ± 0.01	0.113 ± 0.01	0.095 ± 0.01	0.105 ± 0.01
0.75	0.169 ± 0.01	0.149 ± 0.02	0.134 ± 0.00	0.137 ± 0.01	0.120 ± 0.01	0.132 ± 0.01
1	0.226 ± 0.01	0.227 ± 0.01	0.259 ± 0.06	0.195 ± 0.07	0.200 ± 0.02	0.208 ± 0.02
2	0.244 ± 0.01	0.271 ± 0.00	0.337 ± 0.02	0.238 ± 0.10	0.260 ± 0.02	0.293 ± 0.02
3	0.243 ± 0.03	0.263 ± 0.05	0.359 ± 0.02	0.308 ± 0.03	0.270 ± 0.03	0.319 ± 0.02
4	0.232 ± 0.04	0.253 ± 0.05	0.362 ± 0.03	0.295 ± 0.03	0.247 ± 0.05	0.302 ± 0.02
6	0.221 ± 0.05	0.235 ± 0.06	0.349 ± 0.04	0.228 ± 0.02	0.176 ± 0.06	0.248 ± 0.02

Las formulaciones F2 (0.263 ± 0.05), F4 (0.308 ± 0.03) y F5 (0.270 ± 0.03) a las 3 horas presentaron menor grado de hinchamiento comparadas con F3 y F6. Las formulaciones F3 (0.359 ± 0.02) y F6 (0.319 ± 0.02) presentaron similar grado de hinchamiento a las 3 horas. La formulación F3 presentó mayor grado de hinchamiento (0.359 ± 0.02) en 3 horas comparada con respecto a todas las formulaciones ver Figura 9. La formulación F1 presentó menor grado de hinchamiento quizás es la razón porque contiene la mínima cantidad de la relación PC: HPMC comparada con las otras formulaciones. En la formulación F2 contiene la máxima cantidad de HPMC por esta razón puede ser comparada con los puntos intermedios que son las formulaciones F4 y F5. En las formulaciones F3 y F4 que presentan similar grado de hinchamiento puede ser por que contienen la máxima cantidad de policarbofil en las dos formulaciones.

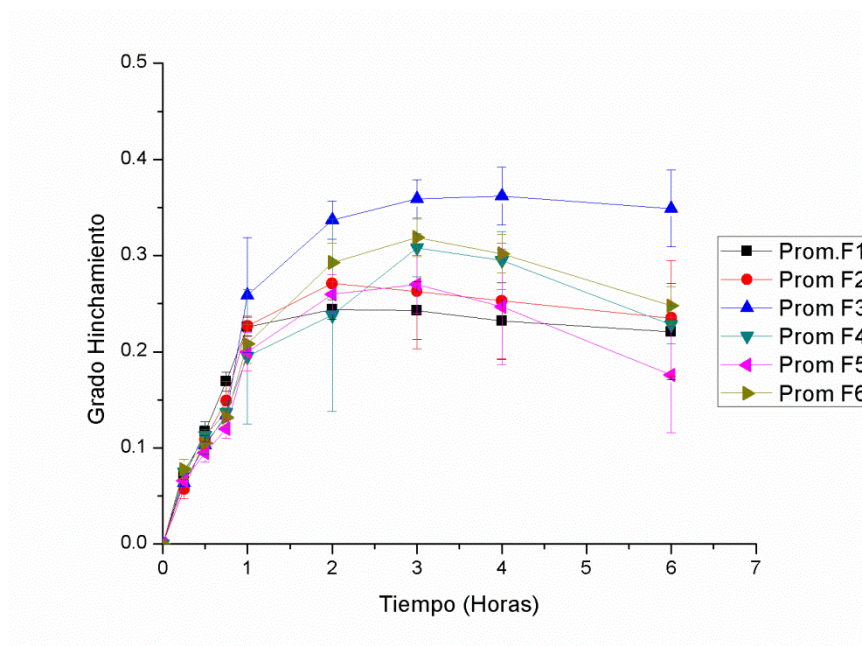


Figura 9. Grado de hinchamiento en formulaciones placebo

De modo que en la prueba grado de hinchamiento se demuestra que sufre un proceso de hinchamiento y degradación el material polimérico a medida que pasa el tiempo en el

sistema mucoadhesivo. Para determinar el modelo adecuado de grado de hinchamiento dentro del sistema mucoadhesivo es importante considerar la liberación del fármaco, ya que si la tableta se hincha demasiado puede que el fármaco se libere rápido al medio de prueba y si no hincha lo suficiente el fármaco se localizará atrapado dentro de la matriz polimérica.

Con los resultados obtenidos se corrió el experimento en el programa estadístico Statgraphics Centurión XVI Versión 16.1.11® se reveló en la Figura 10 (Diagrama de Pareto) el factor Policarbofil interviene de una manera significativa y favorece al proceso de grado de hinchamiento. Mientras los factores HPMC y la relación PC:HPMC no son significativos, sin embargo intervienen de no muy favorablemente en el proceso de grado de hinchamiento.

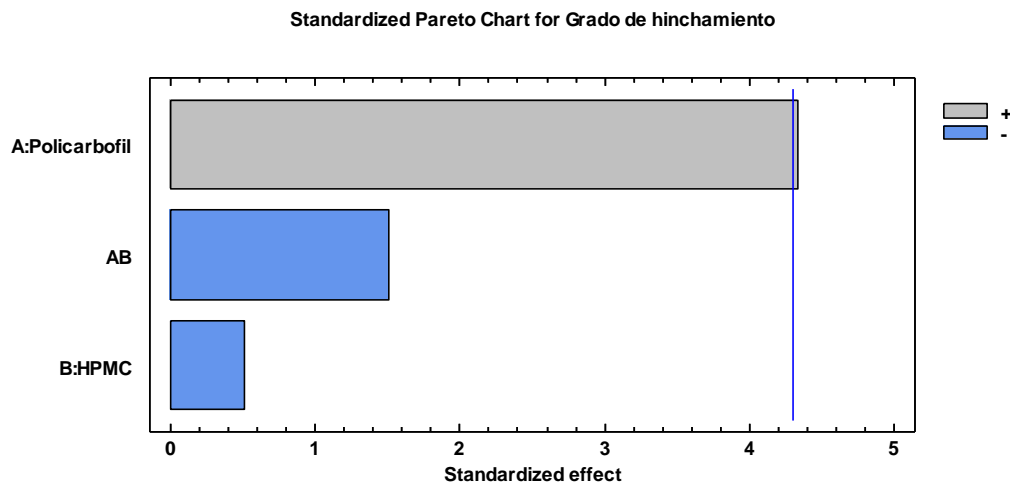


Figura 10. Diagrama de Pareto para la prueba de grado de hinchamiento con formulaciones placebo.

Los efectos principales de los factores: Policarbofil y HPMC en el proceso de grado de hinchamiento se observan en la Figura 11. Se muestra en el efecto de Policarbofil, si hay una mayor cantidad de este polímero bioadhesivo será mayor el grado de hinchamiento. En el caso del factor HPMC se muestra un efecto no muy considerable sobre el proceso de grado de hinchamiento y presenta diferencia con respecto al efecto de policarbofil, entre menos sea la cantidad de HPMC es mayor el grado de hinchamiento.

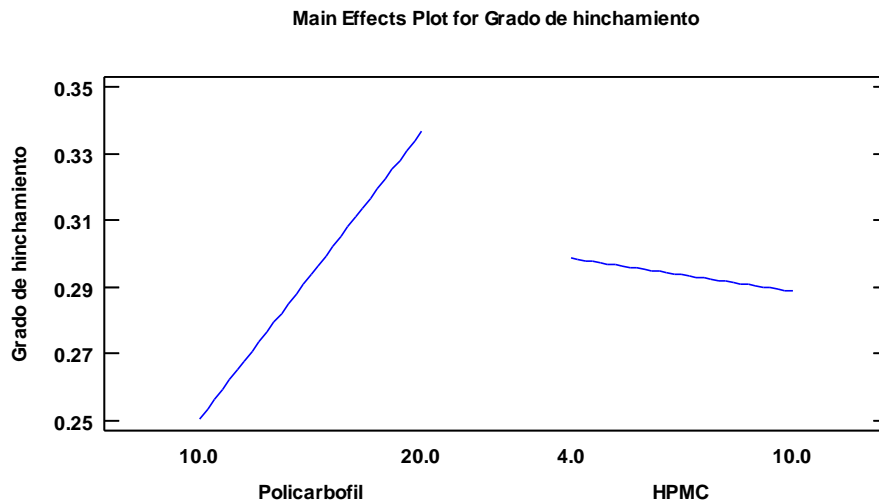


Figura 11. Efectos principales en la prueba grado de hinchamiento para formulaciones placebo.

Acerca de la Figura 12 se exponen las interacciones de los efectos principales del proceso de grado de hinchamiento y presenta una fuerte interacción entre los factores principales del proceso de grado de hinchamiento.

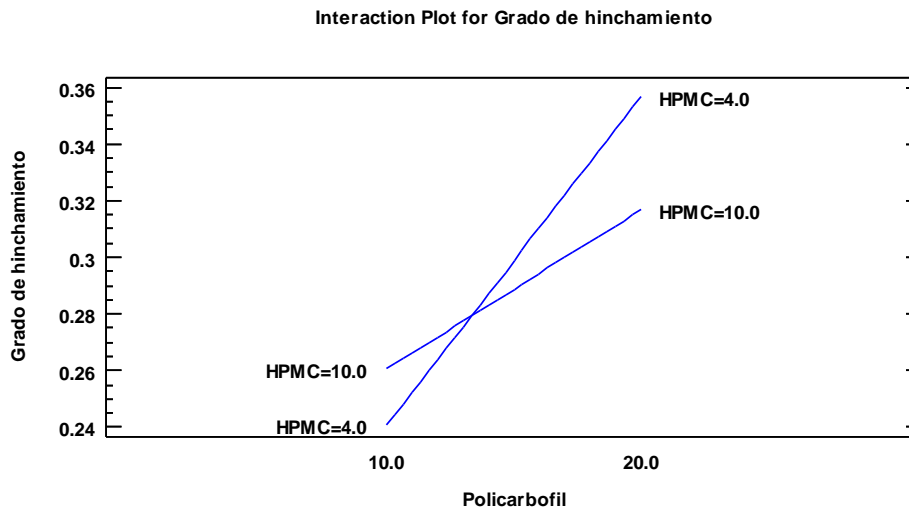


Figura 12. Interacción entre los efectos principales en la prueba grado de hinchamiento para formulaciones placebos.

4.4 Tiempo de residencia para formulaciones placebos

En la prueba del tiempo de residencia se midió el tiempo de adherencia de la tableta a la mucosa de conejo con la finalidad de simular el proceso de bioadhesión de la tableta a la mucosa humana. En la prueba de tiempo de residencia se obtuvieron los datos que se muestran en la Tabla 8. Se observó que las formulaciones F1-F4 tienen en promedio de 2 horas de adherencia a la mucosa de conejo, mientras las formulaciones F5 y F6 tienen en promedio 4 horas de adherencia a la mucosa de conejo. Se observó que la formulación F6 es la que tuvo un mayor tiempo de residencia (4.72 h) a la mucosa de conejo. En las formulaciones de la F1 a F4 se observó tiempo promedio bajo, esto podría ser porque tienen menor cantidad de la relación PC: HPMC. La formulación F6 es la que tiene mayor tiempo de residencia esta formulación tiene la máxima cantidad de la relación PC: HPMC.

Tabla 8. Resultados de la prueba de tiempo de residencia para formulaciones placebo.

Formulación	Promedio (h)
F1	1.48 ± 0.22
F2	2.21 ± 0.51
F3	2.09 ± 1.05
F4	2.24 ± 1.20
F5	4.60 ± 0.29
F6	4.72 ± 0.21

De modo que el modelo más conveniente de tiempo de residencia presenta más tiempo adherido a la mucosa intestinal de conejo, en este caso será la formulación F6 fue la que presentó el mayor tiempo de residencia en comparación a las demás formulaciones.

Con los resultados obtenidos se corrió el experimento en el programa estadístico Statgraphics Centurión XVI Versión 16.1.11®. Se reveló en la Figura 13 que ninguno de los factores fue significativo para el proceso, a pesar de esto influyen de manera favorable al proceso de tiempo de residencia en formulaciones placebo.

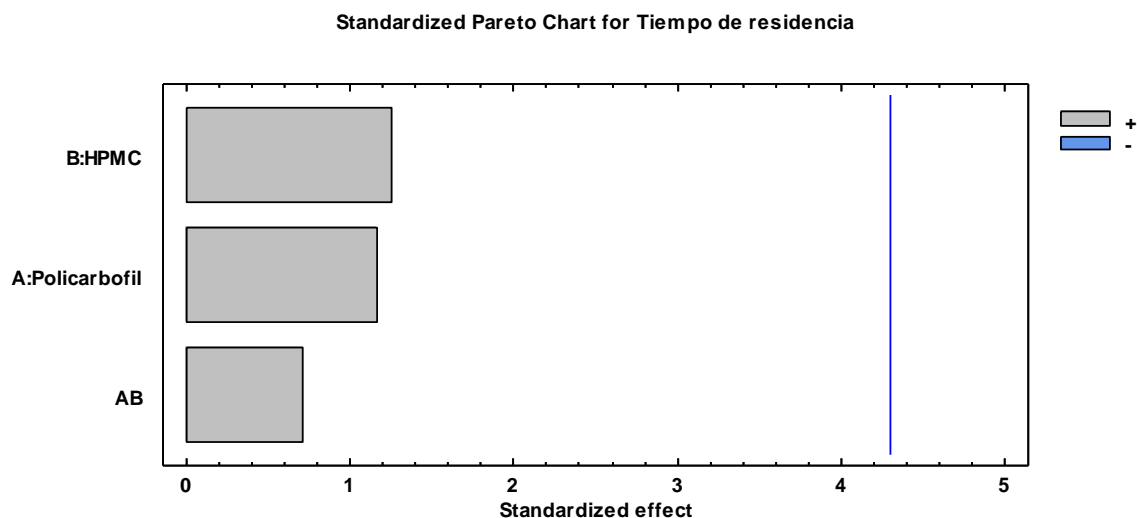


Figura 13. Diagrama de pareto en la prueba de tiempo de residencia con formulaciones placebo.

Se exponen los efectos principales de los factores Policarbofil y HPMC en el proceso de tiempo de residencia para formulaciones placebo en la Figura 14. Sin embargo se presenta que a mayor cantidad de Policarbofil y HPMC en la formulación placebo es mayor el tiempo de residencia adherida a la mucosa intestinal de conejo.

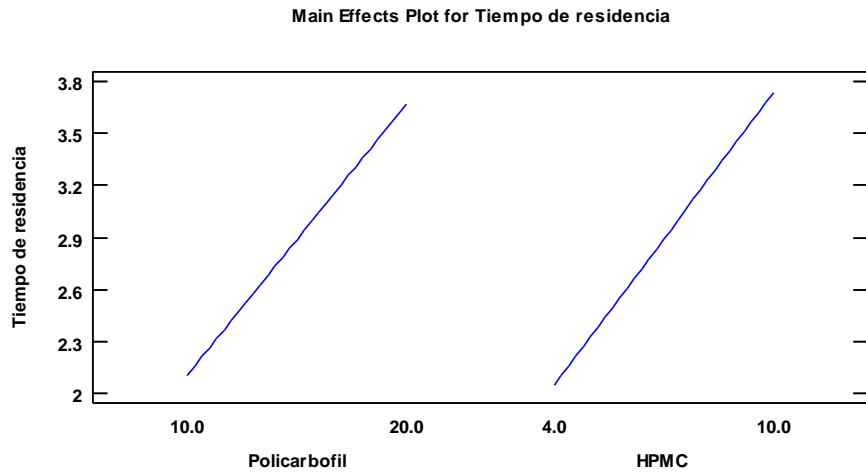


Figura 14. Efectos principales en la prueba de tiempo de residencia para formulaciones placebo.

Se exponen las interacciones de los factores en la Figura 15 se encuentra que no hay interacción entre sus factores para el experimento de tiempo de residencia con formulaciones placebos.

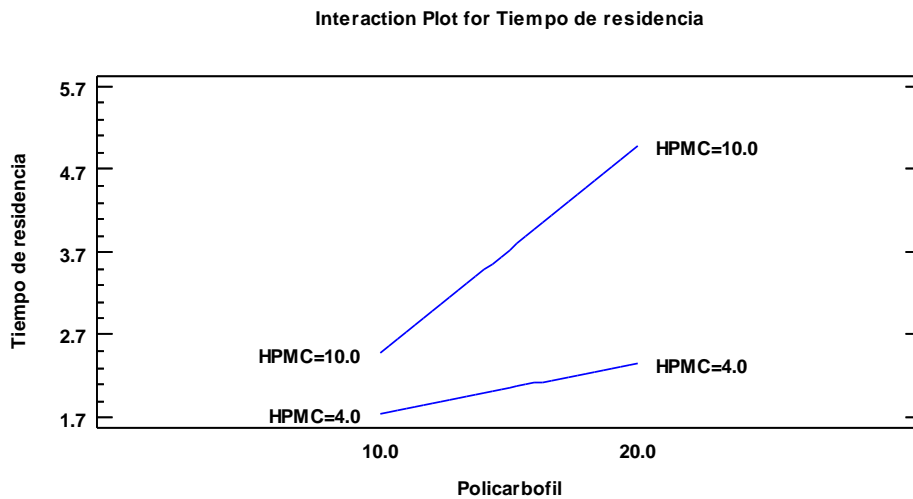


Figura 15. Interacción entre los efectos principales en la prueba de tiempo de residencia para formulaciones placebos.

4.5 Preparación de formulaciones piloto con dexametasona

Se pesó con exactitud las cantidades descritas en las tablas 4 y 5, creando formulaciones con acetato y fosfato de dexametasona, respectivamente; cada forma presenta diferentes características fisicoquímicas. Se obtuvieron 12 formulaciones de cada una en forma de tabletas con 13 mm de circunferencia con un peso de 200 mg con color blanco opaco se presentan en la Figura 16. Bajo situaciones de humedad, las tabletas crearon una consistencia pegajosa y en presencia de abundante agua se formó un mucílago en cada una de las tabletas.

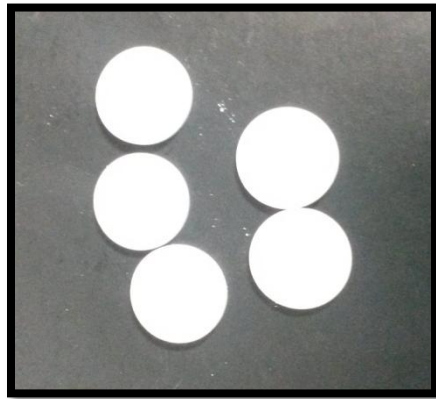


Figura 16. Tabletado con dexametasona

4.6 Tiempo de residencia para formulaciones con principio activo

En la prueba del tiempo de residencia se midió el tiempo de adherencia de la tableta a la mucosa de conejo con la finalidad de simular el proceso de bioadhesión de la tableta a la mucosa humana, en este experimento se utilizaron las formulaciones con acetato de dexametasona y con fosfato de dexametasona a continuación se muestran los resultados respectivamente.

- a) Tiempo de residencia para formulaciones con acetato de dexametasona

Los resultados del experimento tiempo de residencia para preparaciones formuladas con acetato de dexametasona se muestran en la Tabla 9. Las formulaciones F4 (1.21 ± 1.14) y F5 (1.29 ± 0.23) mostraron tiempos menores a 1 hora y media en la prueba de tiempo de residencia; con respecto a las formulaciones F1, F2, F3 y F6. Las formulaciones F3 (1.89 ± 0.23) y F6 (1.94 ± 1.70) presentaron un comportamiento similar, menor de 2 horas en la prueba de tiempo de residencia con respecto a las formulaciones F1 y F2. La formulación F1 mostró tiempo de residencia igual a 2 horas (2.06 ± 0.16) y la formulación F2 presentó mayor tiempo de residencia (3.06 ± 1.45) con respecto a las demás formulaciones.

Tabla 9. Resultados de la prueba de tiempo de residencia con acetato de dexametasona.

Formulación Ac.Dx.	Promedio (h)
F1	2.06 ± 0.16
F2	3.06 ± 1.45
F3	1.89 ± 0.23
F4	1.21 ± 1.14
F5	1.29 ± 0.23
F6	1.94 ± 1.70

La relación de Policarbofil: HPMC probablemente no es suficiente en las formulaciones F4 y F5 para obtener un mayor tiempo de residencia en la mucosa intestinal de conejo. Las formulaciones F3 y F6 contienen igual cantidad de policarbofil tal vez es la razón por la que presentan tiempo similar en la prueba de tiempo de residencia; la formulación F6 cuenta con una mayor cantidad de HPMC en comparación con la formulación F3 quizás por eso se observó un ligero aumento de tiempo de residencia en la mucosa intestinal de conejo. La formulación F1 contienen la misma cantidad menor de policarbofil que la formulación F2 posiblemente por eso resultaron ser las formulaciones con mayor tiempo de duración en la

mucosa intestinal de conejo; la formulación F2 contiene una mayor cantidad de HPMC en comparación con la formulación F1 quizás por esta razón es la formulación que obtuvo mayor tiempo de residencia en la mucosa intestinal de conejo.

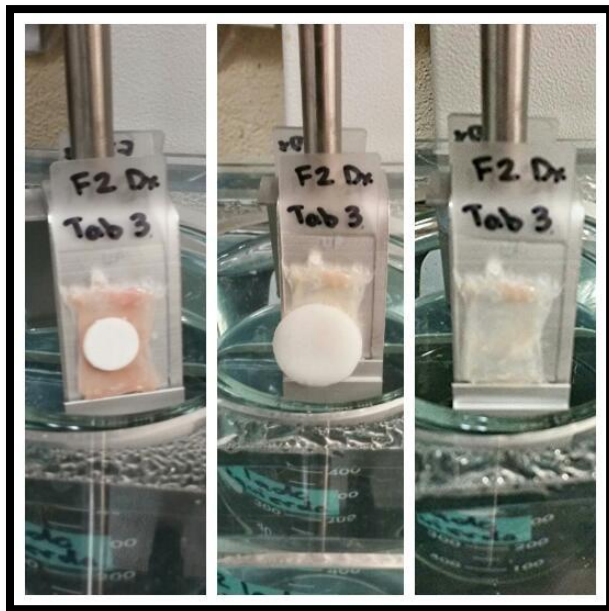


Figura 17. Formulaciones con acetato de dexametasona en la prueba de tiempo de residencia

Se observó durante el experimento de tiempo de residencia el comportamiento de las tabletas de acetato de dexametasona; las tabletas se adherían a la mucosa intestinal de conejo, al momento de hacer contacto con el medio de fosfatos estas comenzaban a retener el agua (hincharse), sin perder su forma redonda y al poco tiempo se separaban completamente de la mucosa intestinal de conejo como se presenta en la Figura 17. Este comportamiento podría deberse a que la relación del polímero bioadhesivo y material hinchable (PC:HPMC) retiene el medio de fosfatos en la matriz polimérica provocando que se hinche la tableta; sin embargo también podría intervenir la solubilidad del fármaco, ya que el fármaco no es muy soluble en el medio de fosfatos pH 6.75 así que el fármaco se difunde de manera lenta.

Se introdujeron los resultados obtenidos del experimento en el programa estadístico Statgraphics Centurión XVI Versión 16.1.11®. En el diagrama de pareto que se muestra en la Figura 18, se reveló que ninguno de los factores fue significativo para el proceso de tiempo de residencia en la mucosa intestinal de conejo, se debe agregar que el factor HPMC aumenta este proceso y que los factores como: policarbofil y su interacciones (PC:HPMC) disminuyen el tiempo de residencia para las formulaciones con acetato de dexametasona.

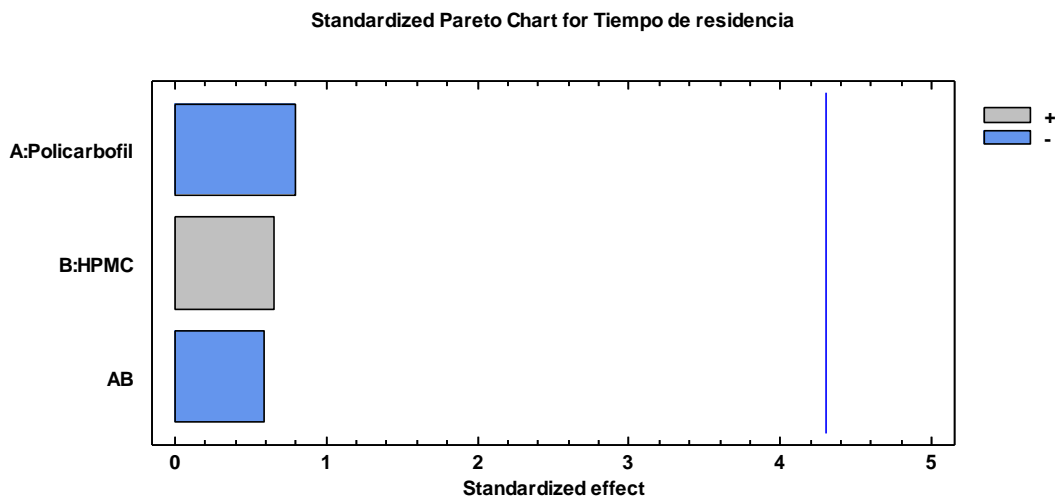


Figura 18. Diagrama de pareto la prueba de tiempo de residencia en formulaciones con acetato de dexametasona.

Se exponen los efectos principales de los factores en la Figura 19, se muestra que entre menor cantidad de Policarbofil y mayor cantidad de HPMC se encuentren en la formulación con acetato de dexametasona aumenta el tiempo de residencia en la mucosa intestinal de conejo.

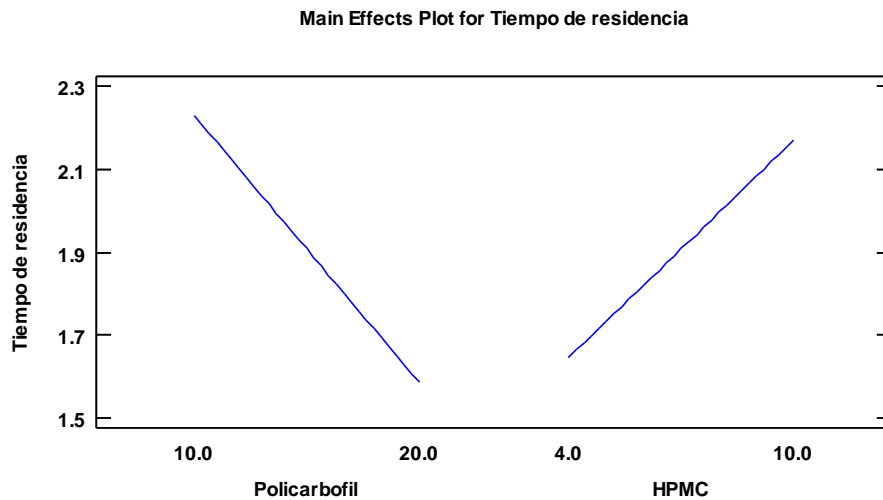


Figura 19. Efectos principales en la prueba de tiempo de residencia para formulaciones con acetato de dexametasona.

Se exponen las interacciones de los factores principales en la Figura 20 se encuentra que no hay una interacción entre sus factores para el experimento de tiempo de residencia de formulaciones con acetato de dexametasona.

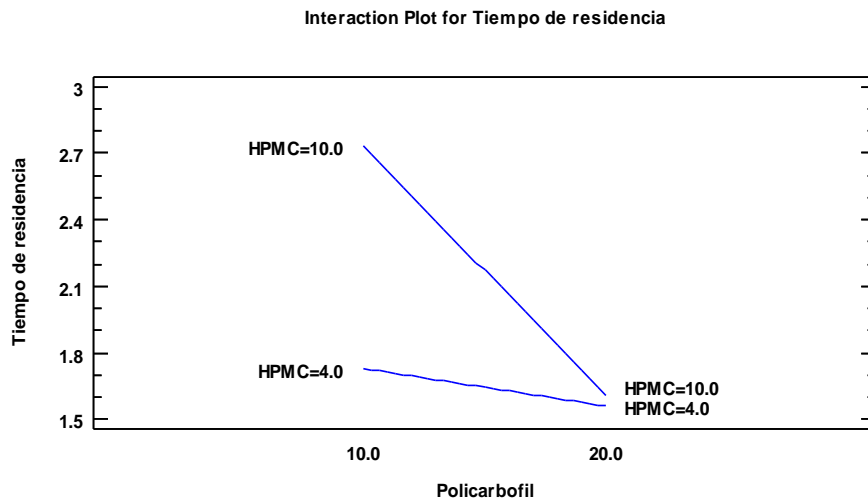


Figura 20. Interacciones para la prueba de tiempo de residencia para formulaciones con acetato de dexametasona.

b) Tiempo de residencia para formulaciones con fosfato de dexametasona

Los resultados de la prueba de tiempo de residencia de las formulaciones preparadas con fosfato de dexametasona se muestran en la Tabla 10. En el experimento la formulación F1 presentó el tiempo de residencia más bajo (2.96 ± 0.01) con respecto a las demás formulaciones en la prueba. Las formulaciones F2 (4.12 ± 0.01), F4 (4.42 ± 0.01) y F5 (4.54 ± 0.01) mostraron tiempos similares de unión a la mucosa intestinal de conejo y menores de 4.5 horas con respecto a las formulaciones F3 y F6. Las formulaciones F3 (4.84 ± 0.01) y F6 (5.01 ± 0.01) exhibieron comportamientos de tiempos semejantes y mayores de 4.5 horas de residencia en la mucosa intestinal de conejo, comparada con las formulaciones F1, F2, F4 y F5; aunque cabe resaltar que la formulación F6 (5.01 ± 0.01) presentó el máximo tiempo de residencia con respecto a las demás formulaciones.

Tabla 10. Resultados de la prueba de tiempo de residencia con fosfato de dexametasona.

Formulación Fos.Dx.	Promedio (h)
F1	2.96 ± 0.01
F2	4.12 ± 0.01
F3	4.84 ± 0.01
F4	4.42 ± 0.01
F5	4.54 ± 0.01
F6	5.01 ± 0.01

La formulación F1 se preparó con la menor relación de Policarbofil: HPMC posiblemente por esta razón es la presentó el menor tiempo unión en la mucosa intestinal de conejo comparada con las demás formulaciones. La formulación F2 se formuló con la mínima cantidad de policarbofil y la máxima cantidad de HPMC, puede ser que este último excipiente mejore el proceso de bioadhesión en esta formulación, por otra parte mostró un

comportamiento comparable con los puntos intermedios de las formulaciones (F4 y F5) la razón podría ser que la relación de Policarbofil: HPMC que contienen mejoren una cantidad aproximada a la cantidad del excipiente de HPMC como la formulación F2. Las formulaciones F3 y F6 se prepararon con la máxima cantidad de Policarbofil aunque con diferente cantidad de HPMC, a pesar de esto muestran similar comportamiento de tiempo de residencia. La formulación F6 presentó mayor tiempo de residencia en la mucosa intestinal de conejo ya que se preparó con las máximas cantidades de la relación Policarbofil: HPMC.

Se observó durante el experimento de tiempo de residencia el comportamiento de las tabletas de fosfato de dexametasona; las tabletas se adherían a la mucosa intestinal de conejo, al momento de hacer contacto con el medio de fosfatos estas comenzaban a retener el agua (hincharse), se erosiona perdiendo su forma redonda y creando un polímero mucilaginoso que permanece por un periodo de tiempo considerable en la mucosa intestinal de conejo ver Figura 21.

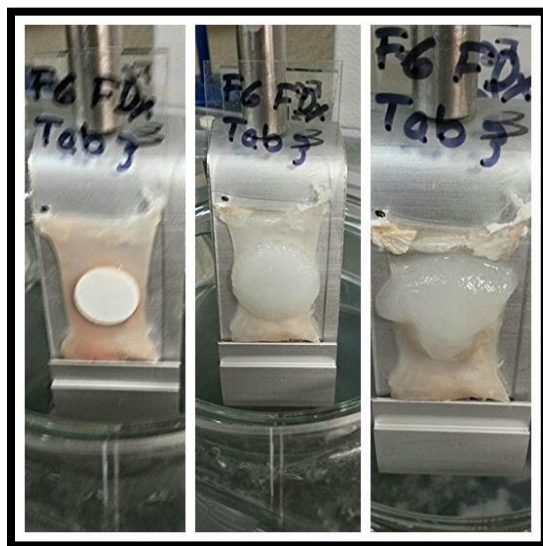


Figura 21. Formulaciones con fosfato de dexametasona en la prueba de tiempo de residencia.

Sin embargo podría intervenir la solubilidad del fármaco, ya que es la forma del fármaco es soluble en el medio de fosfatos pH 6.75, en comparación con el acetato, por lo que podría ser que el fármaco se difunde más rápida haciendo que la matriz polimérica se erosione, pierda su forma redonda y se forme el mucílago.

Se introdujeron los resultados de tiempo de residencia obtenidos del experimento para las formulaciones de fosfato de dexametasona en el programa estadístico Statgraphics Centurión XVI Versión 16.1.11®. De acuerdo con el diagrama de Pareto que se muestra en la Figura 22, se reveló que el factor de Policarbofil es significativo para el proceso por otra parte los dos factores: HPMC y su interacción (PC: HPMC) no mostraron significancia en el proceso de tiempo de residencia para formulaciones con fosfato de dexametasona. Hay que mencionar además que los factores Policarbofil y HPMC influyen de manera favorable en el experimento y su interacción (PC:HPMC) influye de una manera no muy favorable en el experimento de tiempo de residencia para las formulaciones con fosfato de dexametasona.

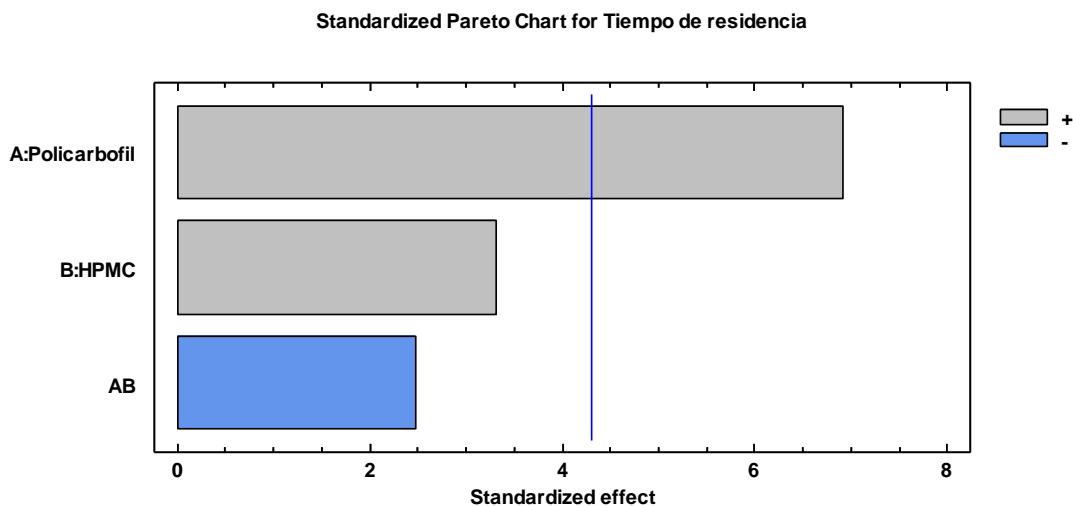


Figura 22. Diagrama de Pareto para la prueba de tiempo de residencia para formulaciones con fosfato de dexametasona.

Se exponen los efectos principales de los factores en la Figura 23, se muestra que a mayor cantidad de Policarbofil y de HPMC se encuentran en la formulación aumenta el tiempo de residencia en la mucosa intestinal de conejo.

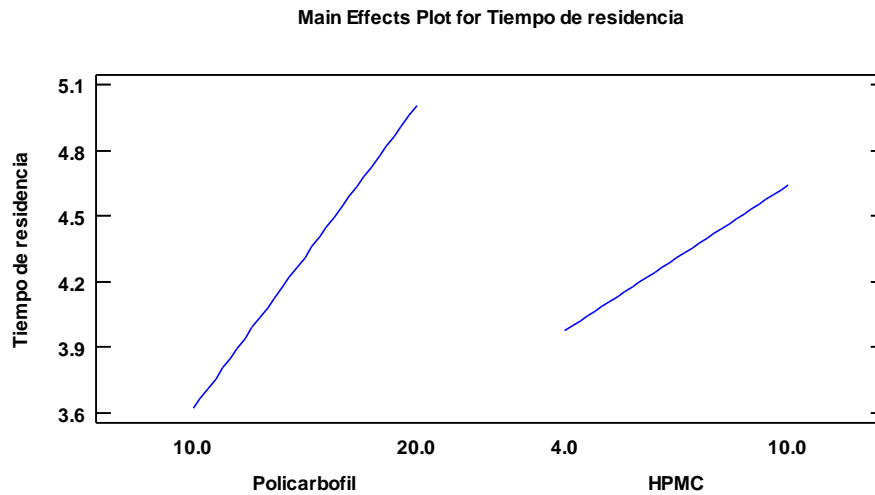


Figura 23. Efectos principales de los factores para formulaciones de fosfato de dexametasona en la prueba de tiempo de residencia.

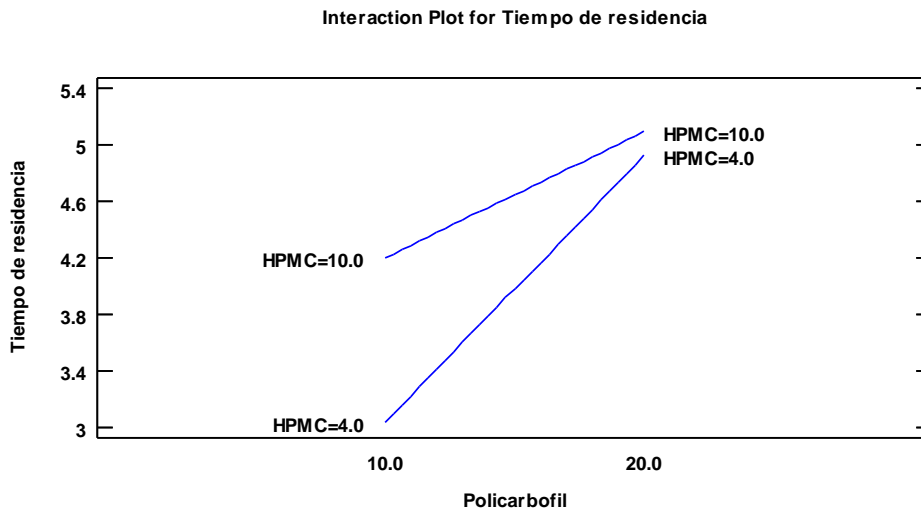


Figura 24. Interacciones para la prueba de tiempo de residencia para formulaciones con fosfato de dexametasona.

Se exponen las interacciones de los factores en la Figura 24, se encuentra que no hay una interacción entre sus factores para el experimento de tiempo de residencia con fosfato de dexametasona.

4.7 Cinética de liberación in-vitro de formulaciones pilotos

Para las pruebas de liberación in-vitro se utilizó el aparato disolutor Distek 2100c y para cuantificar la cantidad de dexametasona contenida en las tabletas se empleo el espectrofotómetro Becker a 241 nm. Se realizaron curvas estándar (Anexo 5) con los fármacos empleados a un pH= 6.75, cuidando los parámetros esenciales de linealidad, factor de respuesta y coeficiente de variación. Se utilizó la ecuación 2 para calcular la fracción liberada de disolución para las formulaciones con acetato y fosfato de dexametasona.

a) Cinética de liberación para formulaciones con acetato de dexametasona

Las cinéticas de liberación in-vitro de formulaciones con acetato de dexametasona se muestran en la Figura 25. Las formulaciones F3 y F4 mostraron ser las liberaciones más bajas con menos del 40% del fármaco liberado a las 12 horas y una muy lenta liberación comparada con la formulación F6. En las formulaciones F1 y F5 se presentó más del 40% del fármaco liberado a las 12 horas, aunque siguen una liberación del fármaco similar a las formulaciones F3 y F4. La formulación F2 mostró lograr liberar el 60% de fármaco a las 12 horas, sin embargo tiene se observa una liberación semejante a las formulaciones F1, F3, F4 y F5. En la formulación F6 se aprecia una liberación de poco más del 80% a las 12 horas, esta es la formulación que mostró una mejor liberación del fármaco comparado con las demás formulaciones. Cabe mencionar que al término de las 12 horas de la prueba de disolución se noto que aun permanecían gránulos de tabletas en el fondo del vaso del disolutor.

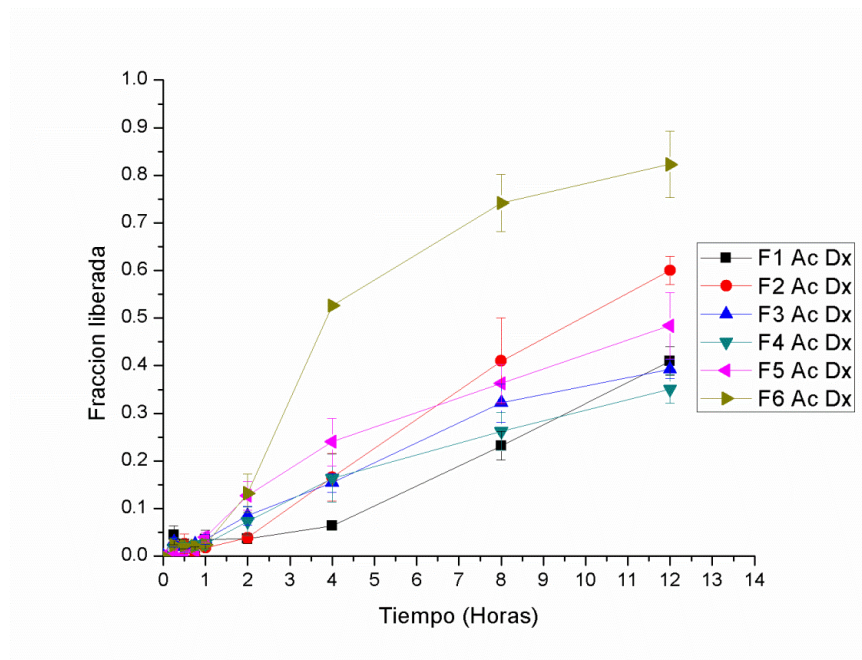


Figura 25. Cinética de liberación in-vitro de acetato de dexametasona

En la Figura 25 se presenta la cinética de liberación in-vitro de acetato de dexametasona con un tiempo de retraso (*lag time*) durante la primera hora de la disolución, tal vez sea causado por la baja solubilidad en el agua que presenta esta forma de dexametasona.

b) Cinética de liberación para formulaciones con fosfato de dexametasona

Las cinéticas de liberación in-vitro de fosfato de dexametasona se presentan en la Figura 26. Las formulaciones mostraron un comportamiento similar en las fracciones liberadas entre las 6 formulaciones. Aunque la formulación F1 liberó el 70% del fármaco a las 12 horas comparada con las demás formulaciones. Las formulaciones F4 y F5 presentaron una liberación similar entre ellas del 71% y 73% del fármaco liberado a las 12 horas. La formulación F3 presentó una liberación del 76% del fármaco liberado a las 12 horas. La formulación F2 mostró una liberación del 79% del fármaco liberado a las 12 horas. La formulación F6 presentó una liberación del 96% del fármaco liberado a las 12 horas demostró

ser la mejor liberación con respecto a las demás. Cabe mencionar que al término de las 12 horas de la prueba de disolución se noto que las tabletas estaban totalmente disueltas en el fondo del vaso del disolutor.

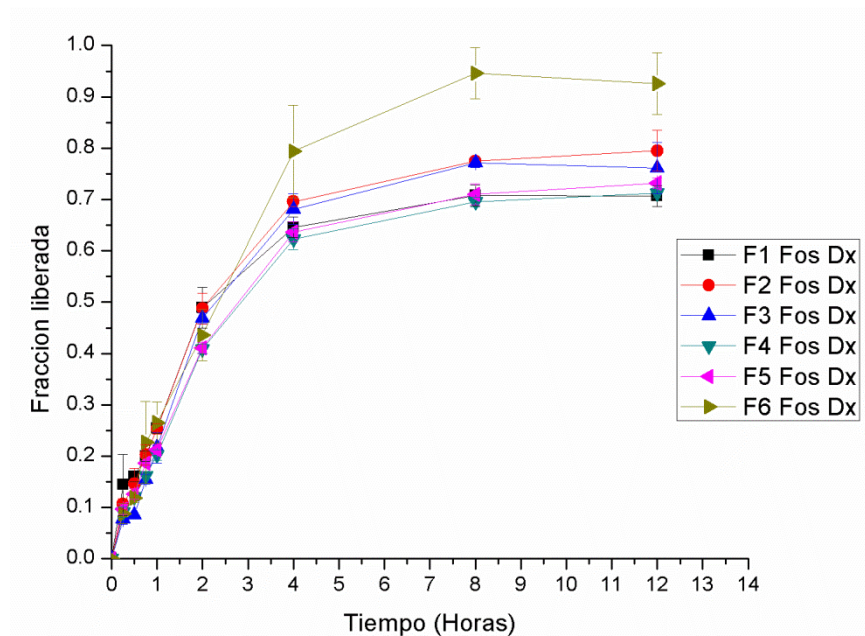


Figura 26. Cinética de liberación in-vitro de fosfato de dexametasona

4.8 Modelaje de cinética de liberación in-vitro de formulaciones piloto

El proceso de modelaje se realizó por medio del programa GraphPad Prism 4 versión 4.03® en el cual se utilizan las ecuaciones de erosión (ecuación 3) y de Peppas (ecuación 4) para lograr distinguir y predecir cuál es el proceso de liberación del fármaco a través del polímero bioadhesivo, representándose si es por medio de erosión o difusión.

a) Modelaje de cinética de liberación para formulaciones con acetato de dexametasona

Para las formulaciones de acetato de dexametasona se ajustó el modelo de erosión al 60% de la fracción liberada del fármaco. En las formulaciones F1, F3, F4 y F5 se muestra una velocidad de erosión lenta, estas presentan en la Tabla 11 y no liberan más del 50% del fármaco a las 12 horas; mientras que en la formulación F2 se nota que la velocidad de erosión

es lenta, no obstante esta formulación libera el 60% de acetato de dexametasona a las 12 horas; en cambio la formulación F6 se observa una velocidad de erosión moderada en el cual se libera un poco más del 80% del fármaco a las 12 horas.

Tabla 11. Resultados de ecuación de Peppas y erosión de formulaciones con acetato de dexametasona.

Formulación con Ac. Dx.	Ecuación Peppas			Ecuación erosión	
	K	n	r ²	Ke	r ²
F1	0.011490	1.4380	0.9665	0.07979	0.9422
F2	0.031070	1.2020	0.9717	0.12080	0.9417
F3	0.048050	0.8638	0.9780	0.09218	0.9847
F4	0.043840	0.8467	0.9615	0.08040	0.9852
F5	0.062390	0.8372	0.9534	0.11480	0.9750
F6	0.118400	0.8203	0.8902	0.28370	0.8562

En la Figura 27 se presenta el modelaje de la ecuación de erosión, se observa que el modelo de erosión se ajusta aproximadamente a la cinética de liberación in-vitro de acetato de dexametasona para las formulaciones F1 ($r^2=0.9422$), F2 ($r^2=0.9417$), F3 ($r^2=0.9847$), F4 ($r^2=0.9852$) y F5 ($r^2=0.9750$); quizás sea por los efectos de la pobre solubilidad que presentó el fármaco en la prueba de disolución y por eso se presenta el fenómeno de tiempo de retraso. El modelo de erosión no se ajusta adecuadamente a la fracción liberada de acetato de dexametasona en la formulación F6 ($r^2=0.8562$), por lo que su correlación es baja comparada con las demás formulaciones, aun así presenta baja solubilidad este tipo de forma de dexametasona (liberación hasta 80%).

Por otra parte utilizando la ecuación Peppas (ecuación 4) las formulaciones F1 y F2 presentan comportamiento de liberación controlada mientras las formulaciones F3-F6 muestran una mezcla de comportamientos de relajación-difusión, estos comportamientos se expresan en la Tabla 11.

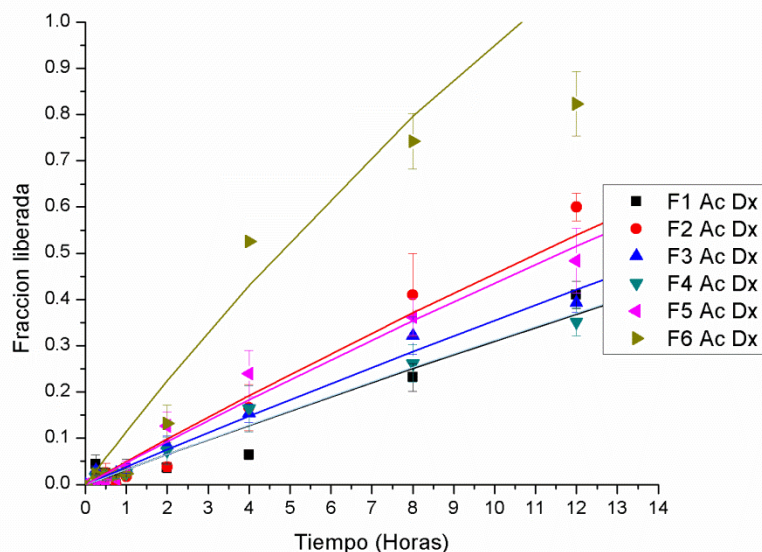


Figura 27. Modelaje de erosión para formulaciones con acetato de dexametasona.

b) Modelaje de cinética de liberación para formulaciones con fosfato de dexametasona

Para las formulaciones de fosfato de dexametasona se ajustó el modelo de erosión al 60% de la fracción liberada del fármaco. En todas las formulaciones se observa una velocidad de erosión moderada, estas se muestran en la Tabla 13. En las formulaciones F1-F5 que no liberan más del 80% del fármaco a las 12 horas; en cambio la formulación F6 en la cual se libera un poco más del 90% del fármaco a las 12 horas.

Tabla 12. Resultados de ecuación de Peppas y erosión de formulaciones con fosfato de dexametasona.

Formulación con Fos. Dx.	Ecuación Peppas			Ecuación erosión	
	K	n	r ²	Ke	r ²
F1	0.2983	0.3959	0.9143	0.6707	0.9489
F2	0.2973	0.4416	0.9270	0.6616	0.9860
F3	0.2651	0.4810	0.9021	0.5879	0.9814
F4	0.2512	0.4664	0.9286	0.5390	0.9833
F5	0.2615	0.4587	0.9345	0.5577	0.9749
F6	0.3040	0.5007	0.9191	0.6192	0.9674

En la Figura 28 se muestra el modelaje de la ecuación de erosión, se observa que el modelo de erosión se ajusta aproximadamente a la cinética de liberación de fosfato de dexametasona para las todas formulaciones: F1 ($r^2=0.9489$), F2 ($r^2=0.9860$), F3 ($r^2=0.9814$), F4 ($r^2=0.9833$), F5 ($r^2=0.9749$) y F6 ($r^2=0.9674$); quizás la solubilidad que presenta el fosfato mejoró su disolución en el medio, ya que no presenta tiempo de retardo. Por otra parte utilizando la ecuación Peppas (ecuación 4) las formulaciones F1-F6 muestra un comportamiento de difusión que se expresan en la Tabla 13.

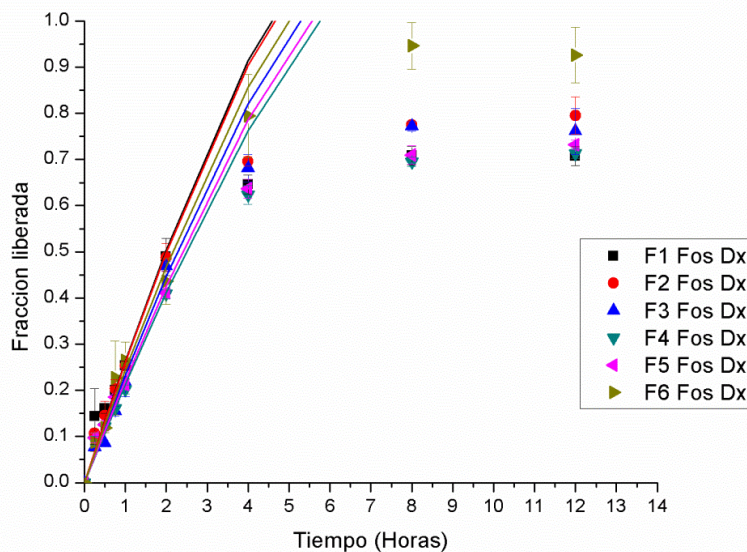


Figura 28. Modelaje de erosión para formulaciones con fosfato de dexametasona

CAPÍTULO V CONCLUSIONES

Se desarrollaron formulaciones sin el fármaco por compresión con diferentes porcentajes del polímero bioadhesivo (Policarbofil) y el polímero hinchable (HPMC), siguiendo la matriz del diseño experimental creada en el programa Statgraphics Centurión XVI Versión 16.1.11® obteniendo seis diferentes formulaciones.

Se midió el grado de hinchamiento de las seis formulaciones placebos desarrollados, se determinó que las tabletas si presentaban hinchamiento y que el factor policarbofil es relevante para el proceso. El hinchamiento máximo se observo a las 3 horas posteriormente comienza a perder muestra. A estas seis formulaciones placebo se evaluó el tiempo de bioadhesión in-vitro por medio de la prueba tiempo de residencia observó que las formulación F6 es la que presentó un mayor tiempo de residencia en la mucosa intestinal de conejo.

Se prepararon diferentes formulaciones por compresión directa con las dos formas de dexametasona, variando los porcentajes del polímero bioadhesivo del polímero hinchable siguiendo la matriz del diseño experimental creada en el programa Statgraphics Centurión XVI Versión 16.1.11® como resultado obtuvimos formulaciones en forma de tabletas bioadhesivas.

Se evaluó el tiempo de bioadhesión in-vitro por medio de la prueba tiempo de residencia las tabletas con fármaco. Los resultados que se obtuvieron en la prueba de tiempo de residencia de las tabletas con acetato de dexametasona son muy diferentes comparados con los resultados de las tabletas de fosfato de dexametasona, por lo que se podría decir que el tipo de forma de dexametasona si influye la bioadhesión in-vitro.

Se determinó la cinética de liberación de las tabletas con acetato de dexametasona desarrolladas en condiciones fisiológicas pH=6.75, se encontró que no hay una buena

cinética de liberación de las formulaciones F1-F5 mientras la formulación F6 libera moderadamente el fármaco esto es debido a la solubilidad de esta sal del fármaco. En las tabletas de fosfato de dexametasona desarrolladas en condiciones fisiológicas pH=6.75 se encontró que se mejora la cinética de liberación de todas las formulaciones, comparada con las de acetato de dexametasona y la que mejor liberó el fármaco fue la formulación F6.

El modelaje de la cinética de liberación se aprecia que las formulaciones F1-F5 con acetato de dexametasona se ajustan al modelo de erosión y en el modelo de Peppas algunas son por liberación controlada o difusión-relajación; la formulación F6 con acetato de dexametasona no se ajusta adecuadamente al modelo de erosión y su liberación es por difusión-relajación según el modelo de Peppas. El modelaje de la cinética de liberación se observó que las todas las formulaciones con fosfato de dexametasona no se ajustan completamente al modelo de erosión sin embargo su liberación según el modelo de Peppas es por difusión.

La formulación óptima es la formulación F6 con fosfato de dexametasona ya que logra liberar casi el 100% del fármaco a las 12 horas y presentó el mayor tiempo de bioadhesión in-vitro (5 horas).

La formulación bioadhesivas F6 es una buena candidata para mantener la liberación sostenida de dexametasona, para prevenir y combatir la inflamación en los tejidos afectados después de una intervención quirúrgica odontológica.

CAPÍTULO VI REFERENCIAS Y ANEXOS

REFERENCIAS

1. Lee J W, Park J M and Robinson J R (2000) Bioadhesive- based dosage forms: The next generation: *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **89**(7):850-866.
2. Ishida M, Nambu N, Nagai T (1983) Ointment-type oral mucosal dosage form of Carbopol containing prednisolone for treatment of aphtha: *Chem Pharm Bull*, **31**(3):1010-4.
3. Longer M A and Robinson J R (1986) Fundamental aspects of bioadhesion: *Pharm, Int*, **7**:114-117
4. Miller N S, Chittchang M, Johnston T P (2005) The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **57**:1666-1691.
5. Andrews G P, Laverty T P, Jones D S (2009) Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery: *European Journal Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **71**: 505-518.
6. F Madsen, K Eberth, J Smart (1998) A rheological assessment of the nature of interactions between mucoadhesive polymers and a homogenised mucus gel, *Biomaterials*, **19** 1083–1092.
7. Patel V F, Liu F, Brown M B (2011) Advances in oral transmucosal drug delivery: *Journal of Controlled Release* **153**: 106-116.
8. Sudhakar Y, Kuotsu K, Bandyapadhyay A K (2006) Buccal bioadhesive drug delivery a promising option for orally less efficient drugs: *Journal of controlled release* **114**: 15-40.
9. King K, Pardeep B, Jakubowski J, Kaltman S, Lopez L (2009) The use of corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory medication for the management of pain and inflammation after third molar surgery: A review of the literature: *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **107**:630-640.
10. Squier C A, Wertz P W (1996) Structure and function of the oral mucosa and implications for drug delivery: In *Oral mucosal drug delivery* (Rathbone, M.J., ed.), pp. 1–25, Marcel Dekker.
11. Rossi S, Sandri G, Caramella C M (2005) Buccal drug delivery: A challenge already won? : *Drug Discovery Today: Technologies* **2**:59-65.
12. Rathbone, M J, Tucker I G (1993) Mechanisms, barriers and pathways of oral mucosal drug permeation: *Adv. Drug Del. Rev.* **13**:1–22.

13. R. Bansil, B. Turner, Mucin structure, aggregation, physiological functions and biomedical applications, *Curr. Opin. Colloid Interf. Sci.* 11 (2006) 164–170.
14. R. Capra, A. Baruzzi, L. Quinzani, M. Strumia, Rheological, dielectric and diffusion analysis of mucin/carbopol matrices used in amperometric biosensors, *Sensors Actuators B* 124 (2007) 466–476.
15. A. Allen, D. Snary, The structure and function of gastric mucus, *Gut* 13 (1972) 666–672.
16. A.R. Silvers, P.M. Som, Salivary glands, *Head Neck Imag.* 36 (1998) 941–966.
17. M.J. Levine, P.C. Jones, R.E. Looms, M.S. Reddy, I. Al-Hashimi, E.J. Bergey, in: I.C. Mackenzie, C.A. Squierv, Dablesteen (Eds.), *Oral Mucosal Diseases: Biology, Etiology and Therapy*, Laege-foreningens Folag, Copenhagen, 1987, pp. 7–9.
18. J. Hao, P.W.S. Heng, Buccal delivery systems, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 29 (8) (2003) 821–832.
19. W.R. Galey, H.K. Lonsdale, S. Nacht, The in vitro permeability of skin and buccal mucosa to selected drugs and tritiated water, *J. Invest. Dermat.* 67 (1976) 713–717.
20. Nielsen H M, Rassing, M R (2000) TR146 cells grown on filters as a model of human buccal epithelium: V. Enzyme activity of the TR146 cell culture model, human buccal epithelium and porcine buccal epithelium, and permeability of leu-enkephalin: *Int. J. Pharm.* **200**:261–270.
21. Ben Zion O, Nussinovitch A (1997) Physical properties of hydrocolloidwet glues: *Food Hydrocoll.* **11**:429– 442.
22. Smart J D (2005) The basics and underlying mechanisms of mucoadhesives: *Advanced Drug Delivery Reviews* **57**:1556– 1568.
23. K J Laidler, J H Meiser, B C Sanctuary, *Physical Chemistry*, Fourth edition, Houghton Mifflin Company, Boston, 2003.
24. Deryaguin BV, Toporov YP, Mueller VM, Aleinikova IN (1997) On the relationship between the electrostatic and molecular component of the adhesion of elastic particles to a solid surface: *J Colloid Interface Sci* **58**:528–533.
25. Wake WC (1982) *Adhesion and the formulation of adhesives*: London: Applied Science, 67–119.
26. Kaelble DH (1977) A surface energy analysis of bioadhesión: *Polymer* **18**:475–482.

27. Wu S (1982) Polymer interface and adhesion: New York: Marcel Dekker. p 29–65.
28. Helfand E, Tagami Y (1972) Theory of the interface between immiscible polymers: *J Chem Phys* **57**:1812–1813.
29. Campion RP (1975) The influence of structure on autohesion (self-tack) and other forms of diffusion into polymers: *J Adhesion* **7**:1–23.
30. Voyutskii SS (1963) Autoadhesion and adhesion of high polymers: In Mark HF, Immergut EH, editors. *Polymer reviews*. New York: John Wiley & Sons. p 140–147.
31. Wake WC (1978) Theories of adhesion and uses of adhesive: a review: *Polymer* **19**:291–308.
32. Smart J D, Kellaway I W, Worthington H EC (1984) An in-vitro investigation of mucosa-adhesive materials for use in controlled drug delivery: *J. Pharm. Pharmacology* **36**:295–299.
33. Lehr C. (2000) Lectin-mediated drug delivery: the second generation of bioadhesives: *J. Control. Release* **65**: 19–29.
34. Clark M A, Hirst B, Jepson M (2000) Lectin-mediated mucosal delivery of drugs and microparticles: *Adv. Drug Deliv. Rev.* **43**: 207–223.
35. A Bernkop-Schnürch, F Gabor, M Szostak, W Lubitz, (1995) An adhesive drug delivery system based on K99-fimbriae: *Eur. J. Pharm. Sci.* **3**: 293–299.
36. V Leitner, G Walker, A Bernkop-Schnürch, (2003) Thiolated polymers: evidence for the formation of disulphide bonds with mucus glycoproteins: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **56**: 207–214.
37. K Albrecht, M Greindl, C Kremser, C Wolf, P Debbage, A Bernkop-Schnürch (2006) Comparative in vivo mucoadhesion studies of thiomers formulations using magnetic resonance imaging and fluorescence detection: *J. Control. Release* **115**: 78–84.
38. A. Bernkop-Schnürch, (2005) Thiomers: a new generation of mucoadhesive polymers: *Adv. Drug Deliv. Rev.* **57**: 1569–1582
39. I Bravo-Osuna, C. Vauthier, A. Farabollini, G. Palmieri, G. Ponchel, (2007) Mucoadhesion mechanism of chitosan and thiolated chitosan-poly(isobutyl cyanoacrylate) core-shell nanoparticles: *Biomaterials* **28**: 2233–2243.
40. A. Bernkop-Schnürch, A. Krauland, V. Leitner, T. Palmberger, (2004) Thiomers: potential excipients for non-invasive peptide delivery systems: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **58**: 253–263.

41. A.K. Singla, M. Chawla, A. Singh, (2000) Potential applications of carbomer in oral mucoadhesive controlled drug delivery system: a review: *Drug Dev. Ind. Pharm.* **26**: 913–924.
42. V. Khutoryanskiy, (2007) Hydrogen-bonded interpolymer complexes as materials for pharmaceutical applications: *Int. J. Pharm.* **334**: 15–26.
43. A. Ludwig, (2005) The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery: *Adv. Drug Deliv. Rev.* **57**: 1595–1639.
44. M. Ugwoke, E. Sam, G. VanDenMooter, N. Verbeke, R. Kinget (1999) Nasal mucoadhesive delivery systems of the anti-parkinsonian drug, apomorphine: influence of drug-loading on in vitro and in vivo release in rabbits: *Int. J. Pharm.* **181**: 125–138.
45. J. Ceulemans, A. Ludwig (2002) Optimisation of carbomer viscous eye drops: an in vitro experimental design approach using rheological techniques: *Eur. J. Pharm. Biopharm* **54**: 41–50.
46. Lain Entralgo P. (1978) *Historia de la medicina moderna y contemporánea*. Barcelona: Salvat.
47. Gomez Ordonez S, Gutierrez Alvarez AM, Valenzuela Plata E. (2007) Corticoides: 60 años después, una asignatura pendiente: *Revista Ciencias de la Salud* **5**(3):58-69.
48. Gomez-Gaete C, Tsapis N, Besnard M, Bochot A, Fattal E. (2007) Encapsulation of dexamethasone into biodegradable polymeric nanoparticles: *Int J Pharm* **331**:153–159.
49. Kim DH, Martin DC. (2006) Sustained release of dexamethasone from hydrophilic matrices using PLGA nanoparticles for neural drug delivery: *Biomaterials* **27**:3031–3037.
50. Friedrich RB, Fontana MC, Beck RCR, Pohlmann AR, Guterres SS. (2008) Development and physicochemical characterization of dexamethasone-loaded polymeric nanocapsule suspensions: *Quim Nova* **31**(5):1131–1136.
51. Beck RCR, Guterres SS, Freddo RJ, Michalowski CB, Barcellos I, Funck JAB (2003) Nanoparticles containing dexamethasone: Physicochemical properties and anti-inflammatory activity: *Acta Farm Bonaerense* **22**(1):11–15.
52. Zhang Z, Grijpma DW, Feijen J. (2006) Poly(trimethylene carbonate) and monomethoxy poly(ethylene glycol)-block-poly(trimethylenecarbonate): nanoparticles for the controlled release of dexamethasone.

53. R Pignatello, A H S Stancampiano, C A Ventura G Puglisi (2007) Dexamethasone sodium phosphate-loaded Chitosan based delivery systems for buccal application: *Journal of Drug Targeting*, November **15**(9): 603–610
54. Dexamethasone tablet [Par Pharmaceutical Inc.]. Accessed March 2012, 2012.
55. Farmacopea Europea 5.0 (2005) Monografías de fármacos pp. 1404-1405.
56. www.drugbank.ca
57. Consuelo Rodríguez Palomares, Gregorio Tomás Obrador Vera (2013) Fichero Farmacológico, Capítulo 45 Corticoides sistémicos, Javier de Leon Fraga, pp 603 Mc Graw Hill.
58. Brownfield, R. B.; Shultz, W. A Direct (1963) Method for the Preparation of Steroid 21-phosphate: *Steroid*, **2**:597-603.
59. Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (2010) Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Capítulo 8 Fármacos pp 96, Vol. 1.
60. Sean C. Sweetaman (2011) Martindale: The complete drug reference, Sean C Sweetaman, pp 1664-1665, Vol. 1, editorial Pharmaceutical Press.
61. Vademécum Farmacéutico IPE (2006) pp.
62. Paulo Costa, Jose Manuel Sousa Lobo (2011) Modeling and comparison of dissolution profiles *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **13**:123–133.
63. Tahara, K., K. Yamamoto & T. Nishihata (1996) *Int. J. Pharm.* **133**: 17-27.
64. Héctor A. Andretta (2003) Fármacos de Acción Prolongada: Mecanismos de Liberación. Usos de Distintos Modelos. *Lat. Am. J. Pharm.* **22** (4): 355-64.

ANEXOS

Anexo 1. Análisis estadístico en el programa Statgraphics de la prueba de hinchamiento.

Analyze Experiment - Grado de hinchamiento

File name: Grado de hinchamiento.sfx

Estimated effects for Grado de hinchamiento

Effect	Estimate	Std. Error	V.I.F.
average	0.293667	0.00810007	
A:Policarbofil	0.086	0.019841	1.0
B:HPMC	-0.01	0.019841	1.0
AB	-0.03	0.019841	1.0

Standard errors are based on total error with 2 d.f.

The StatAdvisor

This table shows each of the estimated effects and interactions. Also shown is the standard error of each of the effects, which measures their sampling error. Note also that the largest variance inflation factor (V.I.F.) equals 1.0. For a perfectly orthogonal design, all of the factors would equal 1. Factors of 10 or larger are usually interpreted as indicating serious confounding amongst the effects.

To plot the estimates in decreasing order of importance, select Pareto Charts from the list of Graphical Options. To test the statistical significance of the effects, select ANOVA Table from the list of Tabular Options. You can then remove insignificant effects by pressing the alternate mouse button, selecting Analysis Options, and pressing the Exclude button.

Analysis of Variance for Grado de hinchamiento

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
A:Policarbofil	0.007396	1	0.007396	18.79	0.0493
B:HPMC	0.0001	1	0.0001	0.25	0.6643
AB	0.0009	1	0.0009	2.29	0.2697
Total error	0.000787333	2	0.000393667		
Total (corr.)	0.00918333	5			

R-squared = 91.4265 percent

R-squared (adjusted for d.f.) = 78.5662 percent

Standard Error of Est. = 0.019841

Mean absolute error = 0.00788889

Durbin-Watson statistic = 2.08298 (P=0.1244)

Lag 1 residual autocorrelation = -0.0484053

The StatAdvisor

The ANOVA table partitions the variability in Grado de hinchamiento into separate pieces for each of the effects. It then tests the statistical significance of each effect by comparing the mean square against an estimate of the experimental error. In this case, 1 effects have P-values less than 0.05, indicating that they are significantly different from zero at the 95.0% confidence level.

The R-Squared statistic indicates that the model as fitted explains 91.4265% of the variability in Grado de hinchamiento. The adjusted R-squared statistic, which is more suitable for comparing models with different numbers of independent variables, is 78.5662%. The standard error of the estimate shows the standard deviation of the residuals to be 0.019841. The mean absolute error (MAE) of 0.00788889 is the average value of the residuals. The Durbin-Watson (DW) statistic tests the residuals to determine if there is any significant correlation based on the order in which they occur in your data file. Since the P-value is greater than 5.0%, there is no indication of serial autocorrelation in the residuals at the 5.0% significance level.

Regression coeffs. for Grado de hinchamiento

Coefficient	Estimate
constant	0.0713333
A:Policarbofil	0.0156

B:HPMC	0.0133333
AB	-0.001

The StatAdvisor

This pane displays the regression equation which has been fitted to the data. The equation of the fitted model is

$$\text{Grado de hinchamiento} = 0.0713333 + 0.0156 \cdot \text{Policarbofil} + 0.0133333 \cdot \text{HPMC} - 0.001 \cdot \text{Policarbofil} \cdot \text{HPMC}$$

where the values of the variables are specified in their original units. To have STATGRAPHICS evaluate this function, select Predictions from the list of Tabular Options. To plot the function, select Response Plots from the list of Graphical Options.

Optimize Response

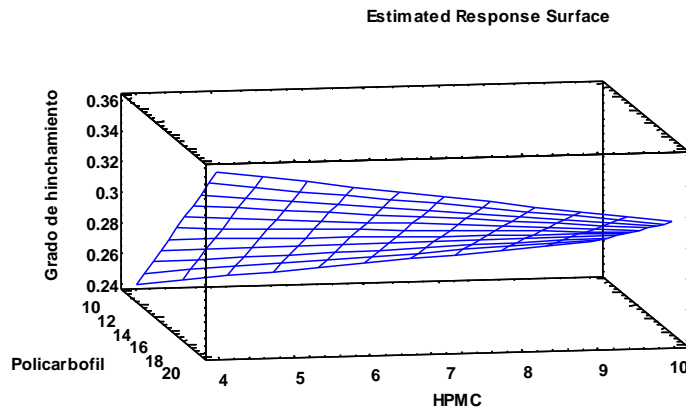
Goal: minimize Grado de hinchamiento

Optimum value = 0.240667

Factor	Low	High	Optimum
Policarbofil	10.0	20.0	10.0
HPMC	4.0	10.0	4.0

The StatAdvisor

This table shows the combination of factor levels which minimizes Grado de hinchamiento over the indicated region. Use the Analysis Options dialog box to indicate the region over which the optimization is to be performed. You may set the value of one or more factors to a constant by setting the low and high limits to that value.



Anexo 2. Análisis estadístico en el programa Statgraphics de la prueba de tiempo de residencia con tabletas placebo.

Analyze Experiment - Tiempo de residencia

File name: Tiempo de residencia lotes piloto.sfx

Estimated effects for Tiempo de residencia (Horas)

Effect	Estimate	Std. Error	V.I.F.
average	2.89	0.549811	
A:Policarbofil	1.56	1.34676	1.0
B:HPMC	1.68	1.34676	1.0
AB	0.95	1.34676	1.0

Standard errors are based on total error with 2 d.f.

The StatAdvisor

This table shows each of the estimated effects and interactions. Also shown is the standard error of each of the effects, which measures their sampling error. Note also that the largest variance inflation factor (V.I.F.) equals 1.0. For a perfectly orthogonal design, all of the factors would equal 1. Factors of 10 or larger are usually interpreted as indicating serious confounding amongst the effects.

To plot the estimates in decreasing order of importance, select Pareto Charts from the list of Graphical Options. To test the statistical significance of the effects, select ANOVA Table from the list of Tabular Options. You can then remove insignificant effects by pressing the alternate mouse button, selecting Analysis Options, and pressing the Exclude button.

Analysis of Variance for Tiempo de residencia

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
A:Policarbofil	2.4336	1	2.4336	1.34	0.3664
B:HPMC	2.8224	1	2.8224	1.56	0.3385
AB	0.9025	1	0.9025	0.50	0.5537
Total error	3.6275	2	1.81375		
Total (corr.)	9.786	5			

R-squared = 62.9317 percent

R-squared (adjusted for d.f.) = 7.32935 percent

Standard Error of Est. = 1.34676

Mean absolute error = 0.57

Durbin-Watson statistic = 2.61068 (P=0.8863)

Lag 1 residual autocorrelation = -0.373253

The StatAdvisor

The ANOVA table partitions the variability in Tiempo de residencia into separate pieces for each of the effects. It then tests the statistical significance of each effect by comparing the mean square against an estimate of the experimental error. In this case, 0 effects have P-values less than 0.05, indicating that they are significantly different from zero at the 95.0% confidence level.

The R-Squared statistic indicates that the model as fitted explains 62.9317% of the variability in Tiempo de residencia. The adjusted R-squared statistic, which is more suitable for comparing models with different numbers of independent variables, is 7.32935%. The standard error of the estimate shows the standard deviation of the residuals to be 1.34676. The mean absolute error (MAE) of 0.57 is the average value of the residuals. The Durbin-Watson (DW) statistic tests the residuals to determine if there is any significant correlation based on the order in which they occur in your data file. Since the P-value is greater than 5.0%, there is no indication of serial autocorrelation in the residuals at the 5.0% significance level.

Regression coeffs. for Tiempo de residencia

Coefficient	Estimate
constant	1.915

A:Polycarbofil	-0.0656667
B:HPMC	-0.195
AB	0.0316667

The StatAdvisor

This pane displays the regression equation which has been fitted to the data. The equation of the fitted model is

$$\text{Tiempo de residencia} = 1.915 - 0.0656667 * \text{Polycarbofil} - 0.195 * \text{HPMC} + 0.0316667 * \text{Polycarbofil} * \text{HPMC}$$

where the values of the variables are specified in their original units. To have STATGRAPHICS evaluate this function, select Predictions from the list of Tabular Options. To plot the function, select Response Plots from the list of Graphical Options.

Optimize Response

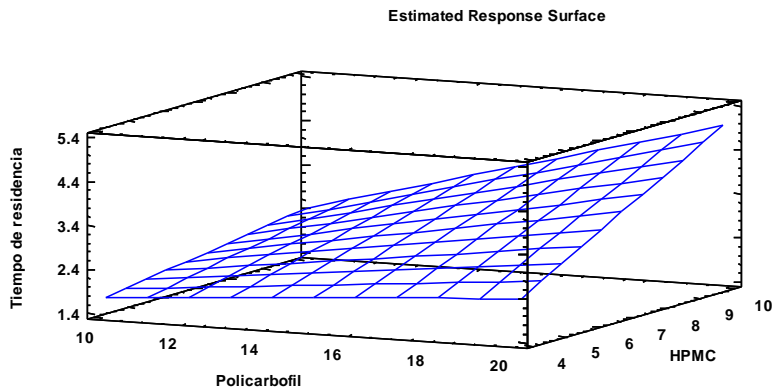
Goal: maximize Tiempo de residencia

Optimum value = 4.985

Factor	Low	High	Optimum
Polycarbofil	10.0	20.0	20.0
HPMC	4.0	10.0	10.0

The StatAdvisor

This table shows the combination of factor levels which maximizes Tiempo de residencia over the indicated region. Use the Analysis Options dialog box to indicate the region over which the optimization is to be performed. You may set the value of one or more factors to a constant by setting the low and high limits to that value.



Anexo 3. Análisis estadístico en el programa Statgraphics de la prueba de tiempo de residencia con tabletas acetato de dexametasona.

Analyze Experiment - Tiempo de residencia

File name: Tiempo de residencia acetato.sfx

Estimated effects for Tiempo de residencia (Horas)

Effect	Estimate	Std. Error	V.I.F.
average	1.90833	0.329571	
A:Polycarbofil	-0.645	0.807282	1.0
B:HPMC	0.525	0.807282	1.0
AB	-0.475	0.807282	1.0

Standard errors are based on total error with 2 d.f.

The StatAdvisor

This table shows each of the estimated effects and interactions. Also shown is the standard error of each of the effects, which measures their sampling error. Note also that the largest variance inflation factor (V.I.F.) equals 1.0. For a perfectly orthogonal design, all of the factors would equal 1. Factors of 10 or larger are usually interpreted as indicating serious confounding amongst the effects.

To plot the estimates in decreasing order of importance, select Pareto Charts from the list of Graphical Options. To test the statistical significance of the effects, select ANOVA Table from the list of Tabular Options. You can then remove insignificant effects by pressing the alternate mouse button, selecting Analysis Options, and pressing the Exclude button.

Analysis of Variance for Tiempo de residencia

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
A:Polycarbofil	0.416025	1	0.416025	0.64	0.5081
B:HPMC	0.275625	1	0.275625	0.42	0.5822
AB	0.225625	1	0.225625	0.35	0.6159
Total error	1.30341	2	0.651704		
Total (corr.)	2.22068	5			

R-squared = 41.306 percent

R-squared (adjusted for d.f.) = 0.0 percent

Standard Error of Est. = 0.807282

Mean absolute error = 0.438889

Durbin-Watson statistic = 2.18755 (P=0.7244)

Lag 1 residual autocorrelation = -0.322413

The StatAdvisor

The ANOVA table partitions the variability in Tiempo de residencia into separate pieces for each of the effects. It then tests the statistical significance of each effect by comparing the mean square against an estimate of the experimental error. In this case, 0 effects have P-values less than 0.05, indicating that they are significantly different from zero at the 95.0% confidence level.

The R-Squared statistic indicates that the model as fitted explains 41.306% of the variability in Tiempo de residencia. The adjusted R-squared statistic, which is more suitable for comparing models with different numbers of independent variables, is 0.0%. The standard error of the estimate shows the standard deviation of the residuals to be 0.807282. The mean absolute error (MAE) of 0.438889 is the average value of the residuals. The Durbin-Watson (DW) statistic tests the residuals to determine if there is any significant correlation based on the order in which they occur in your data file. Since the P-value is greater than 5.0%, there is no indication of serial autocorrelation in the residuals at the 5.0% significance level.

Regression coeffs. for Tiempo de residencia

Coefficient	Estimate
constant	0.600833
A:Polycarbofil	0.0463333
B:HPMC	0.325
AB	-0.0158333

The StatAdvisor

This pane displays the regression equation which has been fitted to the data. The equation of the fitted model is

$$\text{Tiempo de residencia} = 0.600833 + 0.0463333 \cdot \text{Policarbofil} + 0.325 \cdot \text{HPMC} - 0.0158333 \cdot \text{Policarbofil} \cdot \text{HPMC}$$

where the values of the variables are specified in their original units. To have STATGRAPHICS evaluate this function, select Predictions from the list of Tabular Options. To plot the function, select Response Plots from the list of Graphical Options.

Optimize Response

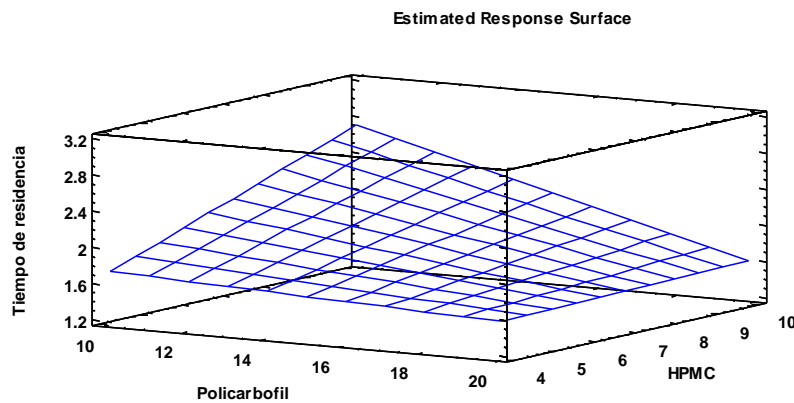
Goal: maximize Tiempo de residencia

Optimum value = 2.73083

Factor	Low	High	Optimum
Policarbofil	10.0	20.0	10.0
HPMC	4.0	10.0	10.0

The StatAdvisor

This table shows the combination of factor levels which maximizes Tiempo de residencia over the indicated region. Use the Analysis Options dialog box to indicate the region over which the optimization is to be performed. You may set the value of one or more factors to a constant by setting the low and high limits to that value.



Anexo 4. Análisis estadístico en el programa Statgraphics de la prueba de tiempo de residencia con tabletas lotes piloto con fosfato de dexametasona.

Analyze Experiment - Tiempo de residencia

File name: Tiempo de residencia fosfato.sfx

Estimated effects for Tiempo de residencia (Horas)

Effect	Estimate	Std. Error	V.I.F.
average	4.31167	0.0817559	
A:Policarbofil	1.385	0.20026	1.0
B:HPMC	0.665	0.20026	1.0
AB	-0.495	0.20026	1.0

Standard errors are based on total error with 2 d.f.

The StatAdvisor

This table shows each of the estimated effects and interactions. Also shown is the standard error of each of the effects, which measures their sampling error. Note also that the largest variance inflation factor (V.I.F.) equals 1.0. For a perfectly orthogonal design, all of the factors would equal 1. Factors of 10 or larger are usually interpreted as indicating serious confounding amongst the effects.

To plot the estimates in decreasing order of importance, select Pareto Charts from the list of Graphical Options. To test the statistical significance of the effects, select ANOVA Table from the list of Tabular Options. You can then remove insignificant effects by pressing the alternate mouse button, selecting Analysis Options, and pressing the Exclude button.

Analysis of Variance for Tiempo de residencia

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
A:Policarbofil	1.91822	1	1.91822	47.83	0.0203
B:HPMC	0.442225	1	0.442225	11.03	0.0800
AB	0.245025	1	0.245025	6.11	0.1320
Total error	0.0802083	2	0.0401042		
Total (corr.)	2.68568	5			

R-squared = 97.0135 percent

R-squared (adjusted for d.f.) = 92.5337 percent

Standard Error of Est. = 0.20026

Mean absolute error = 0.105556

Durbin-Watson statistic = 2.93766 (P=0.8931)

Lag 1 residual autocorrelation = -0.54697

The StatAdvisor

The ANOVA table partitions the variability in Tiempo de residencia into separate pieces for each of the effects. It then tests the statistical significance of each effect by comparing the mean square against an estimate of the experimental error. In this case, 1 effects have P-values less than 0.05, indicating that they are significantly different from zero at the 95.0% confidence level.

The R-Squared statistic indicates that the model as fitted explains 97.0135% of the variability in Tiempo de residencia. The adjusted R-squared statistic, which is more suitable for comparing models with different numbers of independent variables, is 92.5337%. The standard error of the estimate shows the standard deviation of the residuals to be 0.20026. The mean absolute error (MAE) of 0.105556 is the average value of the residuals. The Durbin-Watson (DW) statistic tests the residuals to determine if there is any significant correlation based on the order in which they occur in your data file. Since the P-value is greater than 5.0%, there is no indication of serial autocorrelation in the residuals at the 5.0% significance level.

Regression coeffs. for Tiempo de residencia

Coefficient	Estimate
constant	-0.274167
A:Policarbofil	0.254
B:HPMC	0.358333
AB	-0.0165

The StatAdvisor

This pane displays the regression equation which has been fitted to the data. The equation of the fitted model is

$$\text{Tiempo de residencia} = -0.274167 + 0.254 \cdot \text{Policarbofil} + 0.358333 \cdot \text{HPMC} - 0.0165 \cdot \text{Policarbofil} \cdot \text{HPMC}$$

where the values of the variables are specified in their original units. To have STATGRAPHICS evaluate this function, select Predictions from the list of Tabular Options. To plot the function, select Response Plots from the list of Graphical Options.

Optimize Response

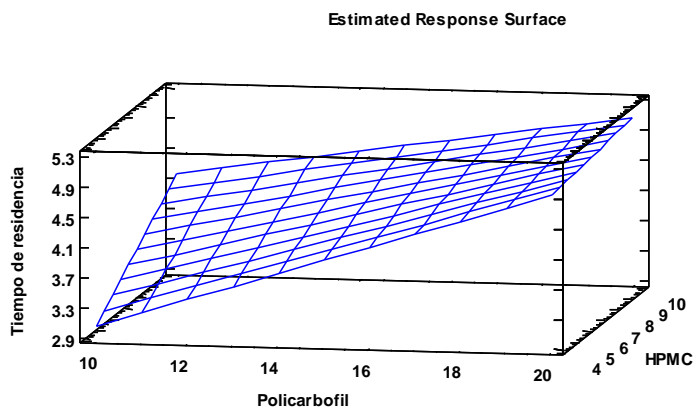
Goal: maximize Tiempo de residencia

Optimum value = 5.08917

Factor	Low	High	Optimum
Policarbofil	10.0	20.0	20.0
HPMC	4.0	10.0	10.0

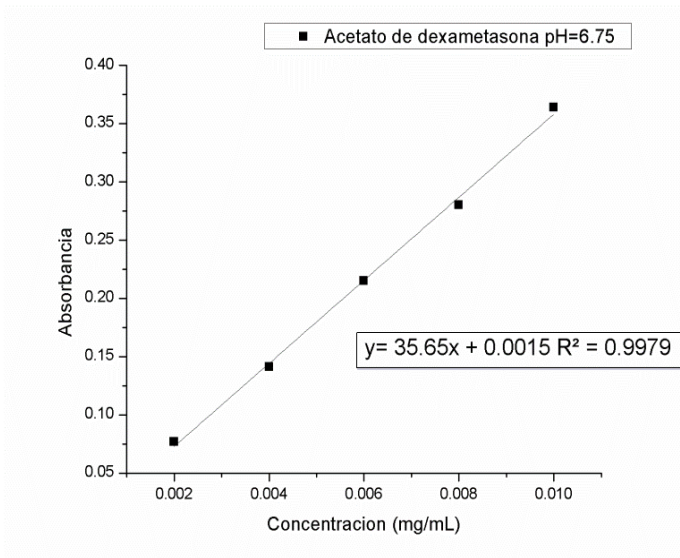
The StatAdvisor

This table shows the combination of factor levels which maximizes Tiempo de residencia over the indicated region. Use the Analysis Options dialog box to indicate the region over which the optimization is to be performed. You may set the value of one or more factors to a constant by setting the low and high limits to that value.



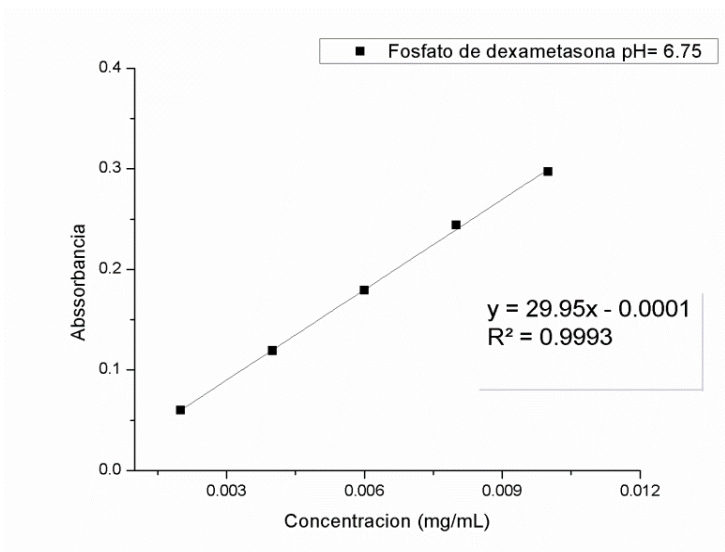
Anexo 5. Curva de calibración de acetato de dexametasona por espectrofotometría.

Concentración	Absorbancia
0.002	0.077
0.004	0.141
0.006	0.215
0.008	0.280
0.010	0.364



Anexo 6. Curva de calibración de fosfato de dexametasona por espectrofotometría.

Concentración	Absorbancia
0.002	0.060
0.004	0.119
0.006	0.179
0.008	0.244
0.010	0.297



Anexo 6. Tablas con resultados de la cinética de liberación in-vitro de las formulaciones de acetato y fosfato de dexametasona.

1. Resultados de la cinética de liberación in-vitro con acetato de dexametasona.

Tiempo	F1	F2	F3	F4	F5	F6
0.25	0.044	0.023	0.030	0.017	0.003	0.023
	± 0.02	± 0.01	± 0.01	± 0.02	± 0.00	± 0.01
0.50	0.025	0.026	0.020	0.019	0.004	0.023
	± 0.01	± 0.02	± 0.00	± 0.01	± 0.00	± 0.01
0.75	0.000	0.000	0.025	0.023	0.012	0.021
	± 0.02	± 0.00	± 0.00	± 0.01	± 0.00	± 0.01
1	0.035	0.017	0.035	0.025	0.040	0.024
	± 0.02	± 0.00	± 0.01	± 0.01	± 0.01	± 0.01
2	0.036	0.038	0.085	0.073	0.127	0.132
	± 0.01	± 0.01	± 0.02	± 0.03	± 0.03	± 0.04
4	0.064	0.166	0.154	0.164	0.240	0.526
	± 0.01	± 0.05	± 0.02	± 0.05	± 0.05	± 0.00
8	0.232	0.410	0.322	0.262	0.363	0.742
	± 0.03	± 0.09	± 0.04	± 0.04	± 0.04	± 0.06
12	0.410	0.600	0.393	0.351	0.484	0.823
	± 0.03	± 0.03	± 0.02	± 0.03	± 0.07	± 0.07

2. Resultados de la prueba de liberación in-vitro con fosfato de dexametasona.

Tiempo	F1	F2	F3	F4	F5	F6
0.25	0.014	0.107	0.077	0.091	0.097	0.088
	± 0.06	± 0.01	± 0.01	± 0.01	± 0.01	± 0.02
0.50	0.160	0.146	0.086	0.121	0.126	0.119
	± 0.01	± 0.03	± 0.00	± 0.00	± 0.01	± 0.01
0.75	0.200	0.203	0.155	0.161	0.186	0.227
	± 0.01	± 0.02	± 0.01	± 0.00	± 0.00	± 0.09
1	0.254	0.253	0.217	0.202	0.213	0.265
	± 0.01	± 0.01	± 0.03	± 0.01	± 0.01	± 0.04
2	0.489	0.488	0.469	0.409	0.411	0.436
	± 0.04	± 0.03	± 0.01	± 0.01	± 0.01	± 0.05
4	0.646	0.696	0.681	0.623	0.637	0.794
	± 0.02	± 0.01	± 0.03	± 0.02	± 0.02	± 0.09
8	0.708	0.775	0.772	0.695	0.710	0.946
	± 0.02	± 0.00	± 0.01	± 0.01	± 0.02	± 0.05
12	0.707	0.795	0.761	0.713	0.732	0.926
	± 0.02	± 0.04	± 0.05	± 0.01	± 0.01	± 0.06