UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS E INGENIERIA

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRIA EN CIENCIAS E INGENIERÍA

FIBRAS MUCOADHESIVAS CARGADAS PARA LA ADMINISTRACIÓN BUCAL DE FÁRMACOS

PRESENTA
Q.B. GRACIELA LIZETH PEREZ GONZÁLEZ
(C.V.U. 464826)

DIRECTORES DE TESIS
DR. JOSÉ MANUEL CORNEJO BRAVO
DR. LUIS JESÚS VILLARREAL GÓMEZ

Universidad Autónoma de Baja California
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA

FOLIO No. 272

Tijuana, B. C., a 08 Abril 2019

C. Graciela Lizeth Pérez González
Pasante de: Maestro en Ciencias de la Salud
Presente

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

Es propuesto, por los C.C. Dr. José Manuel Cornejo Bravo, Dr. Luis Jesús Villarreal Gómez

Quienes serán los responsables de la calidad de trabajo que usted presente, referido al tema "FIBRAS MUCOADESIVAS CARGADAS ´PARA LA ADMINISTRACION BUCAL DE FARMACOS"

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

I.- ANTECEDENTES
II.- HIPOTESIS
III.- OBJETIVO GENERAL
IV.- OBJETIVOS ESPECIFICOS
V.- METODOLOGIA
VI.- CONSIDERACIONES ÉTICAS
VII.- RESULTADOS
VIII.- DISCUSION DE RESULTADOS
IX.- CONCLUSIONES
XI.- RECOMENDCIONES
X.- BIBLIOGRAFIAS

Dra. Alejandra Chávez Santoscoy
Sub-Director

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA

Dr. José Manuel Cornejo Bravo
Director de Tesis

Dr. José Luis González Vázquez
Director

Dr. Luis Jesús Villarreal Gómez
Co-Directora de Tesis

LISTA DE FIGURAS 6
LISTA DE TABLAS 7
LISTA DE ACRONIMOS 8
DEDICATORIA 9
AGRADECIMIENTOS 10
AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES 11
RESUMEN 12
I. INTRODUCCION 13
II. MARCO TEORICO 15
2.1 CAVIDAD ORAL 15
2.1.1 MUCOSA ORAL 17
2.1.1.1 COMPOSICION DEL MOCO 18
2.1.1.2 ANATOMIA Y FISIOLOGIA DE LA MUCOSA ORAL 20
2.1.2 FISIOLOGIA DE TEJIDOS Y ORGANOS ACCESORIOS 25
2.2 MUCOADHESION 29
2.2.1 TEORIAS DE MUCOADHESION 32
2.2.2 FUERZAS DE MUCOADHESION 34
2.2.3 RUTAS DE ABSORCIÓN 36
2.2.4 POLIMEROS MUCOADHESIVOS 37
Poliacrilatos: 39
Derivados de la Celulosa: 39
Quitosano: 40
Alginatos: 40
Pectinas: 40
Nueva generación (tiomeros): 41
2.3 INFLAMACIÓN POR EXTRACCIÓN TERCER MOLAR 41
2.4 GLUCOCORTICOESTERIODES EN EL MANEJO DEL DOLOR 43
2.4.1 DEXAMETASONA 45
2.4.1.1 MECANISMO DE ACCION 45
2.4.1.2 FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA: 46
2.5 ELECTROHILADO 47
2.5.1 FUNDAMENTO 47

2.5.2 PARÁMETROS DE LA TÉCNICA 48
Campo eléctrico 48
Concentración y viscosidad de la solución 49
Flujo y distancia aguja-colector 50
Conductividad de solución y solvente 51
Ambientales 53
III. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN 54
3.1 OBJETIVO GENERAL 54
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 54
IV. HIPÓTESIS. 54
V. METODOLOGÍA 55
5.1 MATERIALES 55
5.2 DISEÑO DEL SISTEMA MUCOADHESIVO 55
5.3 PREPARACIÓN DE DISOLUCIONES 55
5.4 ELECTROHILADO 56
5.5 MICROSCOPIA DE BARRIDO (SEM) 56
5.6 DIÁMETRO PROMEDIO DE LAS FIBRAS 56
5.6 PORCENTAJE DE POROSIDAD 57
5.8 CARACTERIZACIÓN QUÍMICA DE LOS MUCO-ADHESIVOS 57
5.8.1 CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC) 57
5.8.2 ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO (TGA) 58
5.8.3 INFRARROJO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR) 58
5.9 ESTUDIOS DE CUANTIFICACION DE DEXAMETASONA FOSFATO LIBERADA 59
5.10 ESTUDIOS DE DEGRADACION 59
VI. RESULTADOS Y DISCUSIONES 60
6.1 PREPARACION DE LAS SOLUCIONES 60
6.2 ELECTROHILADO 60
6.3 MICROSCOPIA DE BARRIDO (SEM) 63
6.4 DIÁMETRO PROMEDIO DE LAS FIBRAS Y PORCENTAJE DE POROSIDAD 65
6.5 CARACTERIZACION QUIMICA DEL SISTEMA MUCOADHESIVO 66
6.5.1 CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC)/ ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO (TGA) 66

6.5.2 INFRARROJO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR) 73
6.6 EVALUACION DE LA CUANTIFICACION DE DEXAMETASONA FOSFATO 76
6.7 EVALUACION DE DEGRADACION DEL POLIMERO 78
VII. CONCLUSIONES 82
VIII. REFERENCIAS 84
IX. ANEXOS 95
ANEXO 1. CRONOGRAMA 95
ANEXO 2. PRESUPUESTO, DISPONIBILIDAD DE INFRAESTRUCTURA Y REACTIVOS 96
ANEXO 3. TABLA DE MEDICIONES DE DIAMETRO DE FIBRA Y PORCENTAJE DE POROCIDAD 99

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Regiones de distribución de la mucosa en la cavidad oral
Figura 2: Estructura de la mucosa oral
Figura 3. Representación gráfica de la distribución de mucinas en el moco
Figura 4. Interacción entre mucinas y polímeros adhesivos
Figura 5. Representación esquemática de las vías de absorción
Figura 6. Representación gráfica de la extracción del tercer molar
Figura 7. Estructura química de la dexametasona
Figura 8. Diagrama de dispositivo de electrohilado
Figura 9. Efecto del voltaje y la distancia en la formación de nanofibras
Figura 10. Proceso de electrohilado
Figura 11. Imágenes de SEM
Figura 12. Curva TGA/DSC de andamios de PVP al 50%
Figura 13. Curva TGA/DSC de dexametasona fosfato
Figura 14. Curva TGA de andamio PVP/DEX-F
Figura 15. Curva TGA/DSC de PCL
Figura 16. Curva TGA/DSC de PCF
Figura 17. Curva TGA de andamio PCL/PCF
Figura 18. Curva TGA de sistema mucoadhesivo (PVP/PCL/PCF/DEX-F)
Figura 19. Espectro FTIR de dexametasona fosfato (DEX-F), poli (vinil pirrolidona) al 50% (PVP), primera capa (PVP/DEX-F)
Figura 20. Espectro FTIR de Policarbofilo *"Noveon"* (PCF), Poli (ε-caprolactona) al 10% (PCL), segunda capa (PCL/PCF), tercera capa (PCL)
Figura 21. Comparación del espectro de primera capa (PVP/DEX-F), segunda capa (PCL/PCF), sistema completo (PVP/DEX/PCL/PCF).
Figura 22. Curva de Calibración de dexametasona fosfato.
Figura 23. Cambios morfológicos de fibras de PVP (50%)
Figura 24. Cambios morfológicos de andamios de PVP/DEX-F (50%/8 mg)
Figura 25. Cambios morfológicos de fibras de PCL (10%)
Figura 26. Cambios morfológicos de andamios de PCL/PCF (10%/1.25%)

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Componentes del moco
Tabla 2. Variaciones regionales en el grosor, queratinización y permeabilidad en el epitelio de la mucosa oral
Tabla 3. Contenido lipídico expresado en mg/g de tejido seco y su relación con la permeabilidad
Tabla 4. porcentaje de saliva aportado al volumen total por las diferentes glándulas salivales
Tabla 5. Mucinas presentes en la cavidad oral
Tabla 6. Fuerza adhesiva de diferentes polímeros
Tabla 7: condiciones de electrohilado por solución
Tabla 8. Promedio de diámetro de fibra y porcentaje de porosidad por capa
Tabla 9. Absorbancias obtenidas por espectrofotometría y concentraciones calculadas.
Tabla 10. Tiempo de degradación de fibras de PVP (50%)
Tabla 11. Tiempo de degradación de andamios PVP/DEX-F
Tabla 12. Tiempo de degradación de fibras de PCL (10%)
Tabla 13. Tiempo de degradación de andamios PVP/DEX-F

LISTA DE ACRONIMOS

PVP	Poli (vinilpirrolidona)
DEX-F	Dexametasona fosfato
PCL	Poli (ε-caprolactona)
PCF	Poli (carbofil-AA-1)
FTIR	Espectroscopia de infrarrojo con trasformada de Fourier
DSC	Colorimetría diferencial de barrido
SEM	Microscopia electrónica de barrido
TGA	Análisis termogravimétrico
MUC	Mucina de la cavidad oral
MCGs	Gránulos recubiertos de membrana
UV-VIS	Región visible a ultravioleta
Tm	Temperatura de transición vítrea
Td	Temperatura de degradación
DrTG	Curva termogravimétrica
ATR	Reflectancia total atenuada
NH_2	Grupo funcional amino
CH_2	Grupo funcional metileno
OH	Grupo funcional hidroxilo
COOH	Grupo funcional carboxilo
SO_4	Grupo funcional fosfato
SH	Grupo funcional tiol
NsCMC	Carboximetilcelulosa de sodio
KH_2PO_4	Fosfato de potasio monobásico
NaH_2PO_4	Fosfato de sodio monobásico monohidratado
NACL	Cloruro de sodio

DEDICATORIA

El presente trabajo de tesis de maestría lo dedico a:

A Dios

Por la vida que medio y a la hermosa familia que puso a mi lado

A mi esposo Luis Jesús

Por tu infinita paciencia, por tu inagotable amor, por tu incansable apoyo en todas las metas que me propongo, porque has estado para mí en cada momento, en las buenas y en las malas, porque sé que siempre podre contar contigo.

A mis hermosas hijas

Por ser el motor que dirige mi vida, porque cada cosa que hago es por ustedes.

A mi Mami Graciela

Por sus enseñanzas, por los valores que me transmitiste, por que la persona que ahora soy es gracias a ti, a tu cariño y a tu amor incondicional.

A mis Hermanas Patty y Karla

Por su apoyo en esta travesía, y porque sé que siempre puedo contar con ustedes animándome.

AGRADECIMIENTOS

A el Dr. José Manuel Cornejo Bravo y Dr. Luis Jesús Villarreal Gómez Por su notable dirección en este proyecto, por aceptarme y compartir sus conocimientos, enseñanzas, permitiéndome el desarrollo académico y personal a lo largo de este proyecto.

Al Dr. Eduardo Alberto López Maldonado por su valiosa asesoría y acertada sinodalia durante el desarrollo de este trabajo.

Al Laboratorio de Ingeniería de Tejidos y Biomateriales (LINTEB) de la unidad ECITEC, valle de las palmas, por permitirme realizar parte de este proyecto en sus instalaciones.

Al el Centro de Nanociencias y Nanotecnología (CNyN), por apoyar con la realización de parte de los ensayos en sus instalaciones

A la Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería y el Laboratorio de Biofarmacia de la Universidad Autónoma de Baja California, por su intervención en todo este proceso a través de su personal e instalaciones.

A la Universidad Autónoma de Baja California, que a través del personal docente y administrativo que lo conforma, colaboraron en la medida de sus facultades en este proyecto.

Al Dr. Ricardo Valdez Castro y la Dra. Amelia Olivas Sarabia por su amable contribución en la obtención de las imágenes de microscopia electrónica y determinación de DSC/TGA.

A todos mis compañeros de estudios en estos semestres por sus anécdotas, su simpatía, su apoyo y su compañía.

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

Trabajo apoyado por 20va Convocatoria Interna de Apoyo a Proyectos de Investigación (4287), and SEP-PRODES Apoyo para el Fortalecimiento de los Cuerpos Académicos 2018 (Biofarmacia).

Trabajo apoyado por Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social (FOSSIS) de CONACYT con número de proyecto 272310

Trabajo apoyado por Fondo de Cooperación Internacional en Ciencia y Tecnología del Conacyt (FONCICYT) “Convocatoria Conjunta de Movilidad 2015 CONACYT-DST México-India” with CONACYT con número de proyecto 266380

Tesis de maestría apoyada por la 20va Convocatoria Interna de Apoyo a Proyectos de Investigación UABC (3900) y Apoyo a Fortalecimiento de Cuerpos Académciso 2018 PRODEP (Biofarmacia).

RESUMEN

La dexametasona y sus derivados son glucocorticoides sintéticos conocidos por sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. El edema y dolor presente en las lesiones postquirúrgicas de la extracción del tercer molar son un problema común entre los seres humanos, la gravedad y duración de este trauma dependen diferentes factores que van desde tipo de lesión provocada hasta inmunológico. El objetivo principal del presente proyecto es la producción y revisión de efectividad de mucoadhesivos cargados con dexametasona fosfato (DEX-F). Por lo tanto, este proyecto tiene como propósito sintetizar y caracterizar mucoadhesivos compuestos por nanofibras obtenidas a través de electrohilado cargadas con DEX-F de rápida absorción, para el tratamiento del dolor y edema presente después de la extracción quirúrgica del tercer molar. Para lograr esto se incorporará la DEX-F en nanofibras de polivinilpirrolidona (PVP). Se sintetizarán las nanofibras de PVP a través de la técnica de electrohilado, sobre estas se sintetizará nanofibras de policaprolactona (PCL) combinadas adicionadas con policarbofilo (PCF) para aumentar la adhesión a la mucosa en el sitio afectado, se caracterizará químicamente por medio de las técnicas FTIR, DSC, SEM, TGA. Se realizará el acoplamiento de la DEX-F en las nanofibras de PVP a través de la técnica de electrohilado. Se caracterizará químicamente las nanofibras de PVP/DEX-F/PCL/PCF modificadas por medio de la técnica FTIR, DSC, SEM, TGA, estudios de degradación, estudios de liberación de fármaco. Los resultados del presente estudio se utilizarán para futuras investigaciones, para evaluar la efectividad de los bucoadhesivos en animales experimentales pequeños.

I. INTRODUCCION

La salud bucal es parte de integral de la salud en general ya que una persona no puede considerarse saludable si posee alguna patología de cualquier tipo. Las enfermedades en la cavidad bucal como las de tipo gingivales o periodontales son catalogadas entre las más comunes en el género humano, existen diferentes factores causantes de este tipo de patologías los cuales pueden ir desde factores ambientales hasta inmunológicos, además de la placa dentobacteriana que está altamente relacionada con este tema. (Troya Borges, E. 2014; Bedos-martinez D. 2015).

Los síntomas más preocupantes de estas patologías derivadas de diversos factores de salud son el dolor y edema que se generan, el cual puede ser observado en afecciones provocadas por procedimientos quirúrgicos o extracciones molares. La intensidad y duración de los síntomas está influenciada por un gran número de factores. (Azoubel, A. A. 2011)

Dentro de las afecciones quirúrgicas encontramos la extracción de tercer molar. Lo cual es un proceso anatómico en el ser humano que se presenta entre los 18 y 25 años en la población en general. Tras la extracción quirúrgica se observa como resultado dolor agudo, trismus y edema en el área afectada, dichos síntomas varían en intensidad y duración dependiendo de cada individuo. (Del-puerto, M. 2014; De la Cruz Carranza, H. O. 2013)

Dentro de las diferentes vías de administración para este padecimiento se ven enumeradas una serie de desventajas dentro de las cuales destacan el agresivo ambiente en la cavidad estomacal con un pH muy bajo, el metabolismo hepático y el tiempo de acción en el sitio afectado, todo esto puede ser superado a través de la implementación directa del fármaco en la zona afectada, donde actualmente se utilizan diferentes fármacos antinflamatorios como la dexametasona por diferentes vías como es la inyección submucosal o aplicación de ungüentos. La aplicación de fármacos a través de la punción en el sitio afectado tiene como desventaja el

malestar en el paciente además de una sola dosis de administración, mientras que los ungüentos requieren de dosis más elevadas, pueden ser arrastrados hacia el tracto gastrointestinal y la absorción puede ser impredecible, por mencionar algunos. (Campisi, G. 2010)

Para evitar estas desventajas las formulaciones subministradas a través de la mucosa oral por medio de mucoadhesivos tienen como finalidad sobrepasar estas desventajas, permitiendo el alargamiento del tiempo de retención en el sitio de absorción, además de mantener una alta concentración del fármaco en una pequeña área de tratamiento, para evitar la propagación a otras regiones de la mucosa y limitando así los efectos secundarios. (Salamat-Miller, N. 2005)

Debido a las propiedades características del PVP como su disponibilidad, biocompatibilidad, tiempo de degradación y precio, se considero adecuado para su uso como polímero base en la capa de liberación. A si mismo, debido a sus propiedades impermeables y biocompatibles el PCL es ideal para utilizarlo como polímero base en la capa adhesiva e impermeable. (Aliah, N. N. and Ansari, M. N. M. 2017; Peniche, C.et al 1993)

Por lo anterior los objetivos del proyecto son desarrollar y caracterizar sistemas mucoadhesivos a partir del polímero policarbofilo-AA-1 (Noveon®) y PVP (poli (vinil pirrolidona) y policaprolactona (PCL) como plataforma para la liberación de DEX-F fosfato en el tratamiento del dolor agudo, trismus y edema provocado por la extracción quirúrgica del tercer molar.

II. MARCO TEORICO

2.1 CAVIDAD ORAL

La cavidad oral representa la entrada inicial del tracto gastrointestinal y por consiguiente los alimentos o substancias introducidas en esta cavidad son de esperarse que sean deglutidos, por otro lado, esta importante entrada de nutrientes es continuamente enjuagado con liquido salival, con la finalidad de ayudar en el proceso de deglución de los alimentos, así como realizar una continua limpieza de la boca. (Tapash, K. G. 2005)

La saliva es una segregación producida por las glándulas salivales de la cavidad oral, en las células del epitelio secretor conocidas como acinos, este líquido hiposmótico es de una composición iónica similar al liquido extracelular. Este líquido viscoso está conformado por agua, proteínas, iones, enzimas, inmunoglobulinas y moco, con variable ambiente de pH que puede variar entre 6 a 7. (Silverthorn, D. U. 2008)

La cavidad oral contiene cuatro anatómicamente distintos sitios constituidos por diferentes tipos de tejidos únicos entre sí. Las funciones de la cavidad oral se pueden resumir de la siguiente manera:

- Análisis del alimento antes de ser ingerido
- Procesamiento mecánico por medio de la acción de las piezas dentales, lengua y superficies del paladar.
- Lubricación del alimento a través del mezclado con las secreciones de las glándulas salivales y el moco.
- Inicio parcial de la digestión de moléculas como carbohidratos y lípidos.

  (Martini, F. H. 2007)

La región oral está compuesta por los dientes, las encías, el paladar, las amígdalas y la cavidad oral. La cavidad oral es el lugar donde son recibidos los alimentos que consumimos y también el lugar donde se inicia la digestión, gracias a las enzimas contenidas en la saliva. Si nos referimos específicamente a la cavidad oral podríamos definirla como el medial y posterior a los espacios dentales superiores e inferiores, también limitada por los espacios alveolares maxilar y mandibular y posteriormente por el surco terminal de la lengua. En la parte superior la cavidad oral está limitada por el paladar, cuando la cavidad oral en un estado completo de reposo es ocupada en su totalidad por la lengua. (Keith L. M. 2008; Tapash, K. G. 2005)

Una gran cantidad de glándulas con forma de racimo, glándulas formadoras de moco y glándulas serosas, se pueden encontrar en el tejido submucoso de las mejillas. Las glándulas bucales se encuentran localizadas entre la membrana de la mucosa y el musculo buccinador, el cual es similar en estructura a las glándulas labiales, pero en menor tamaño. Todo lo anterior se encuentra bien abastecido por un flujo abundante de sangre proveniente de la arteria maxilar el cual es de 2.4 $ml/min/cm^2$, debido a esto es más rápido que en el área sublingual, gingival o en las diferentes regiones del paladar. (Sudhakar, Y. 2006)

La cavidad oral puede ser dividida en 3 áreas funcionales del epitelio:

- La primera consiste en las regiones secretoras de moco las cuales incluyen el paladar blando, base inferior de la cavidad oral, el lado inferior de la lengua, y la mucosa labial y bucal; el cual posee un epitelio no queratinizado.
- La segunda consiste en el paladar dura y el área gingival formando la mucosa masticatoria, el cual se caracteriza por poseer una epidermis queratinizada.

- La tercera y última capa es la zona especializada y consiste en los bordes de los labios y la superficie dorsal de la lengua caracterizada por una queratinización altamente selectiva.
  (Shinkar, D. M. 2013; Tapash, K. G. 2005; Martini, F. H. 2007)

A pesar de que los nutrientes no son absorbidos en la cavidad oral, la mucosa que la recubre es altamente vascularizada lo que permite la absorción de algunas otras moléculas, como fármacos. La región de la cavidad oral entre las mejillas y los dientes es llamada vestíbulo, las encías son crestas de la mucosa oral que recubre la base de los dientes en la parte alveolar del hueso maxilar. (Martini, F. H. 2007)

2.1.1 MUCOSA ORAL

La mucosa oral es el tejido que delinea la cavidad oral, el cual contiene un epitelio escamoso estratificado, donde únicamente las regiones expuestas a la abrasión poseen un recubrimiento de una capa de células queratinizadas. La superficie de la mucosa oral es una barrera biofísica, que protege al epitelio de riesgos microbianos, químicos o físicos. (Martini, F. H. 2007; McGuckin, M. A. 2015)

La mucosa oral es dividida en cuatro diferentes regiones con características únicas, las cuales incluyen el paladar, la región gingival, la región sublingual y la mucosa oral. el tejido gingival rodea y sostiene los dientes (Figura 1). El tejido del paladar define el techo de cavidad oral. El tejido sublingual recubre el piso de la boca y la parte ventral de la lengua, mientras que la mucosa oral se encuentra en el interior de las mejillas, así como en el interior de los labios superiores e inferiores. (Tapash, K. G. 2005)

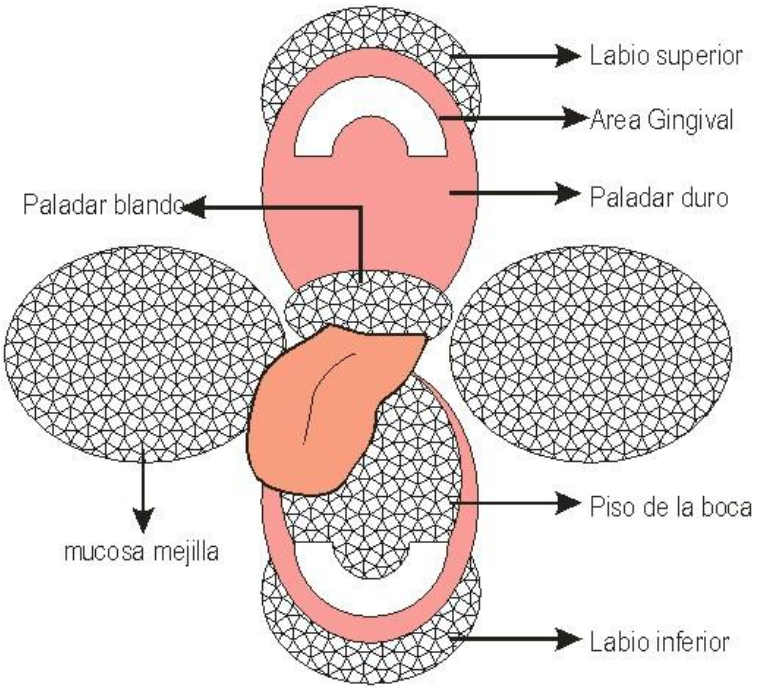

Figura 1. Regiones de distribución de la mucosa en la cavidad oral

2.1.1.1 COMPOSICION DEL MOCO

El moco es una secreción translucida y viscosa, la cual forma un manto continuo delgado de gel adherido a la superficie epitelial de la mucosa, constituida por un conjunto de glucoproteínas llamadas mucinas, las cuales son homopolímeros unidos por puentes disulfuro que le confieren sus propiedades viscoelásticas. El grosor promedio varia de 50 a 450 µm en los seres humanos, es secretado por un conjunto de células que rodean el epitelio de la cavidad oral o por glándulas exocrinas especializadas con células mucosas (acinos).

La composición de la capa de moco varía sustancialmente dependiendo de la especie, la localización anatómica y el estado patológico de la región donde se encuentra, más sin embargo posee la siguiente composición general presentada en la tabla 1. (Shinkar, D. M. 2013; Silverthorn, D. U. 2008; McGuckin, M. A. 2015):

Tabla 1. Componentes del moco

Componente	% de composición
Agua	95%
Glucoproteínas y lípidos	0.5 a 5%
Sales minerales	1%
Proteínas libres	0.5 a 1%

Las glucoproteínas localizadas en el moco son proteínas de alto peso molecular unidas a unidades de oligopolisacaridos como:

- L-fructosa
- D-galactosa
- N-acetil-D-glucosamina
- N-acetil-D-galactosamina
- Ácido siálico

(Shinkar, D. M. 2013)

Su consistencia es mayoritariamente agua debido a que un nivel apropiado de hidratación del moco es vital para poder asumir las correctas propiedades reológicas y biofísicas, de esta manera su respectiva función. Debido a que el moco es considerado como una capa protectora no debe pensarse que esta es impermeable, ya que de hecho algunas moléculas de gran tamaño y pequeñas partículas pueden difundirse rápidamente a través de él, a menos que estén unidas a otros componentes macromoleculares del moco en cuyo caso serán retenidas.

Esta importante capa protectora compuesta por una compleja red de mucinas es bastante sensible a los cambios en el medio en el que se encuentra, un cambio por simple que este sea como en el ambiente iónico es capaz de alterar las propiedades biofísicas y por lo tanto las funciones de la capa de moco. (McGuckin, M. A. 2015)

Las funciones primarias de la capa de moco son las siguientes:

- *Protectora:* como resultado de su hidrofobicidad.
- *Barrera:* el papel de la capa de moco en la absorción hacia el tejido de fármacos y otras sustancias es bien conocido, así como su influencia en la biodisponibilidad.
- *Adhesión:* el moco posee fuertes propiedades de cohesión y firmes uniones a la superficie de las células epiteliales como una capa continua de gel.
- *Lubricación:* una de las principales funciones es la de mantener a la membrana mucosa humectada.

La continua secreción del moco a través de las células acinares es necesaria para compensar la eliminación de la capa de moco debido a la digestión, degradación bacteriana y solubilización de las moléculas mucinas. A un pH fisiológico la red de moco puede poseer una carga negativa debido a la presencia de ácido siálico y residuos de sulfato, es precisamente esta característica lo que le confiere las propiedades de bioadhesión que lo caracteriza. (Shinkar, D. M. 2013)

2.1.1.2 ANATOMIA Y FISIOLOGIA DE LA MUCOSA ORAL

De forma básica la membrana mucosa posee un amplio rango de estructuras epiteliales en la cavidad oral a diferencia de las presentes en otros sitios en el humano. La variabilidad regional en características biofísicas y biomecánica refleja las diferencias en propiedades de barrera. La membrana mucosa tiene un área de superficie total cercana a los 200 cm^3 e involucra tanto anatómica como funcionalmente dos capas: Una levemente vascularizada de origen mesodermal conocida como epitelio oral y otra base epitelial de tejido escamoso estratificado avascular la cual es parte del tejido conectivo.

Lo anterior es conectado a través de una matriz extracelular fibrosa rica en proteínas de un grosor de alrededor de 1 a 2 µm llamada membrana basal (Figura 2). (Campisi, G. 2010; Tapash, K. G. 2005).

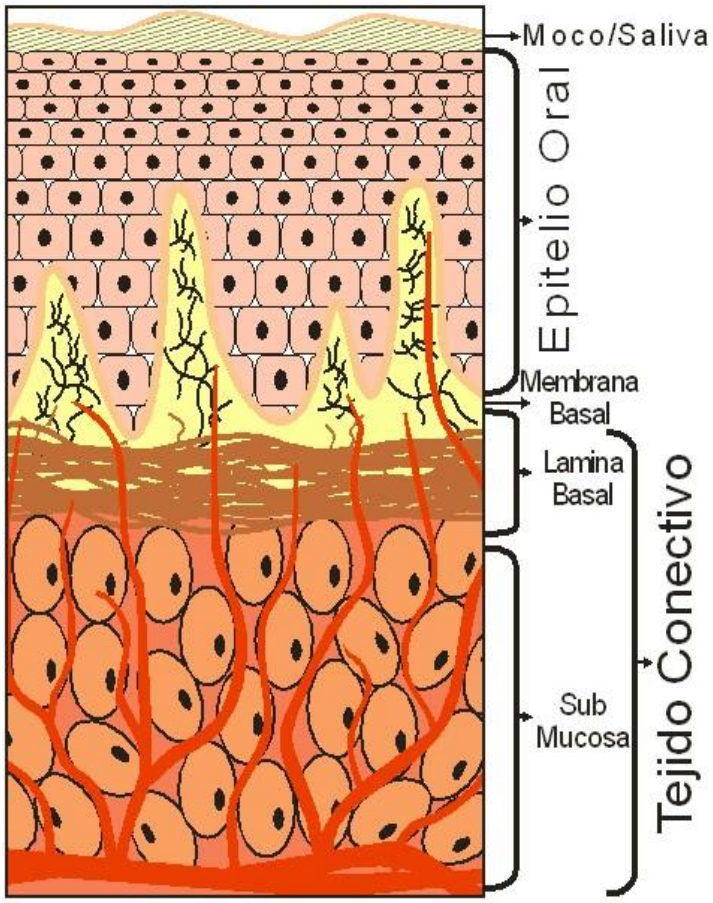

Figura 2: Estructura de la mucosa oral

El epitelio oral consiste en diferentes capas de células escamosas estratificadas, la capa basal se encarga de producir células epiteliales, las cuales luego migran a través de las capas intermediarias hasta alcanzar la superficie mientras aumentan paulatinamente en tamaño hasta convertirse en células planas. El tiempo de renovación de epitelio es usualmente considerado entre 5 y 6 días.

La composición del epitelio varía dependiendo de la locación en la cavidad oral. la gingiva y el paladar duro, las cuales son áreas sujetas a estrés mecánico, poseen epitelio queratinizado, mientras que el paladar blando y la región sublingual

son no-queratinizado. La mucosa puede diferenciarse en base a su función, como la mucosa masticatoria que recubre el 25% del total de la superficie incluyendo la gingiva y el paladar duro, la mucosa delineante, la cual representa el 60% del total y por último la mucosa especializada con el 15% de recubrimiento total de la cavidad oral encontrada en el dorso de la alengua involucrada en la detección de los sabores. El grosor varía dependiendo del área desde 500 µm hasta 800 µm (tabla 2). (Tapash, K. G. 2005; Rathbone, M. J. 2015; Rossi, S. 2005).

Tabla 2. Variaciones regionales en el grosor, queratinización y permeabilidad en el epitelio de la mucosa oral (Campisi, G. 2010)

Tejido	**Queratinizado**	**Grosor (µm)**	**Permeabilidad**
Mejilla	No	500 – 600	+
Sublingual	No	100 -200	++
Gingival	Si	200	-
Paladar	Si	250	-

Una característica biomecánica importante del epitelio oral es la presencia de proteínas de alto peso molecular, entre 40 y 70 kDa, llamadas tonofilamentos.

Las células epiteliales están rodeadas de un matriz rica en complejos proteína-carbohidrato, las cuales actúan como lubricante para promover la adhesión de una célula a otra, este también es caracterizado por la presencia de grandes uniones intercelulares, principalmente uniones comunicantes.

La permeabilidad del epitelio es principalmente debida a la presencia de gránulos recubiertos de membrana (MCGs), los cuales miden aproximadamente 100 a 300 nm, contienen principalmente lípidos que vierten al fusionarse con las células de la membrana en la capa superficial, estas descargas tienen una gran influencia sobre la permeabilidad del epitelio, Por lo que el contenido lipídico con la permeabilidad

del agua a través de la piel y la mucosa oral, como se muestra en la Tabla 3. (Tapash, K. G. 2005; Rossi, S. 2005)

Tabla 3. Contenido lipídico expresado en mg/g de tejido seco y su relación con la permeabilidad de agua a través de la piel y los tejidos en la mucosa oral (Campisi, G. 2010)

Lípidos	**Gingiva**	**Paladar**	**Piso de la boca**	**Mucosa bucal**	**piel**
Lípidos totales	55.7	65.5	116.0	94.3	122.4
Triglicéridos	16.9[a]	15.9 [a]	11.1 [a]	15.7 [a]	24.7 [a]
Fosfolípidos totales	27.0	30.5	57.6	42.7	37.8
Colesterol total	14.1	26.2	25.4	15.1	24.4
Sulfatos de colesterol	3.0	1.3	4.2	8.8	1.1
Ceramidas totales	4.8	2.7	1.0	0.9	25.3
Glicosilceramidas	0.0	0.0	7.5	18.4	0.0
Permeabilidad de agua[b]	365	412	634	808	62
Permeabilidad después de la extracción lipídica	0.0	0.0	0.0	2241	2236

[a] Expresado como porcentaje en peso de lípidos

[b] Kp • 10^{-7} cm/min

La membrana basal se refiere a una interface continua e irregular entre el epitelio y el tejido conectivo, este complejo ancla el epitelial tejido conectivo y funciona a manera de barrera de las capas superficiales del epitelio para prevenir que algunas moléculas traspasen la mucosa oral.

El cuerpo del tejido conectivo consiste en una red de fibras de colágeno, dicha organización determina la estabilidad mecánica, resistencia de deformación y elasticidad del tejido. En su mayoría el tejido conectivo, junto con la membrana basal, no es considerado como una influencia en la difusión de la mayoría de los

compuestos de interés farmacológico, más sin embargo estas dos regiones de la mucosa pueden limitar el movimiento de algunas macromoléculas y otros complejos. El drenaje vascular debajo de estas estructuras es un punto de interés elevado desde el punto de vista de la liberación de fármacos, sobre todo para muchos de ellos que quieren evitar el metabolismo hepático. (Rathbone, M. J. 2015; Tapash, K. G. 2005; Rossi, S. 2005)

La lamina propia es una capa delgada más o menos densa de colágeno asociados con fibroblastos, fibras elásticas, tejido linfático, capilares sanguíneos, receptores sensoriales y fibras nerviosas.

La submucosa es una variable del tejido conectivo de considerable distensibilidad que sirve como unión entre las estructuras inferiores en la mucosa, además de proveer una red de estructuras neurales y vasculares alimentando así la absorción fina de las partículas. La mayor parte de las glándulas salivales, así como una variable concentración de tejido adiposo se encuentra aquí. (Torello, M. L. 2012)

El abundante suministro de sangre arterial hacia la mucosa oral es derivado de la arteria carótida. La arteria bucal, algunas ramas terminales de la arteria facial, la arteria posterior alveolar, así como la arteria infraorbital son la mayor fuente de suministro de sangre en el límite de la mejilla en la cavidad oral. debido a este drenaje directo a la circulación por medio de la vena yugular, las sustancias a través de esta son más rápida que otras vías de absorción. (Salamat-Miller, N. 2005; Morales J. O. 2014)

Las glándulas salivales en la cavidad oral son las más exclusivas de las glándulas túbulo-salivales del tipo merocrino. Estas están clasificadas de acuerdo a su tamaño de mayor a menor, así como por su ubicación o tipo de células que lo componen ya sean cerosas, mucinares o secretorias entre otras.

Las glándulas salivales están compuestas de un sistema de ductos una porción acinar terminal. Las células acinares abarcan un pequeño lumen el cual drena su contenido hacia el sistema de ductos. Las células mucosas, así como las células cerosas, solas o combinadas, forman la estructura acinar de las glándulas. Las células glandulares están rodeadas por células de forma estrellada (células basales o de canasta) las cuales se creen que actúan como células de musculo blando apoyando en la expulsión del contenido glandular, son llamadas células mioepiteliales. (Torello M. L. 2012; Martini, F. H. 2007)

2.1.2 FISIOLOGIA DE TEJIDOS Y ORGANOS ACCESORIOS

La superficie mucosa posee una cubierta humectante de saliva de alrededor de 70 µm, este fluido es el principal componente encargado de preservación y mantenimiento de los tejidos en la cavidad oral, el cual contiene la flora oral, residuos de alimento, células epiteliales y residuos de medicamentos y productos químicos.

La saliva es una secreción exocrina mucoserosa clara y ligeramente acidificada. El fluido en si cuando se refiere a su totalidad implica una mezcla de 3 Principales glándulas: glándula parótida la cual está localizada en dirección opuesta a los primeros molares del maxilar, glándula submandibular y la glándula sublingual, estas últimas las encontramos en el piso de la boca, además de una serie de glándulas secundarias de entre las cuales podemos mencionar las que encontramos en los labios inferiores, paladar, mejillas y faríngea. A pesar de catalogarlas como glándulas secundarias debido a su contribución menor al volumen total de la saliva (tabla 4), el cual varia de 1 a 1.5 litros al día, son consideradas de gran importancia debido a los componentes protectores que estas poseen. (Del-Vigna A. P. 2008, Humphrey S.P. 2001; Sudhakar, Y. 2006)

Tabla 4. porcentaje de saliva aportado al volumen total por las diferentes glándulas salivales y tipo de secreción que producen. (Humphrey S.P. 2001)

Glándula	%	Secreción
Parótida	20	Serosa
Submandibular	65	Mixta
Sublingual	7 -8	Mixta
Secundarias	< 10	Mucosa

Los tipos de células encontradas en las glándulas salivales podemos dividirlas en tres tipos: Acinares, mioepiteliales y Células de sistema ductivo. Las células acinares son el principal productor de secreciones, las cuales pueden ser serosas, mucosas y mixtas; su producción varía dependiendo de la glándula donde se produce. (tabla 4)

Las células del sistema ductivo están clasificadas como intercaladas, estriadas y excretorias. Las células intercaladas son las encargadas de conectar las células acinares secretoras con el resto de la glándula. Las células estriadas funcionan como sistema de regulación electrolítica en la reabsorción de sodio. Por otra parte, las células excretoras son encargadas de continuar con la resorción de sodio y la excreción de potasio, estas últimas son la última parte del sistema dúctil que recorre la saliva antes de alcanzar la cavidad oral.

Las células mioepiteliales caracterizadas por su forma alargada se encuentran alrededor de las células acinares, su principal función es la de contraerse tras un estímulo neural para la liberación de saliva hacia la cavidad oral. (Del-Vigna A. P. 2008, Humphrey S.P. 2001)

La saliva está compuesta en su mayoría por agua aproximadamente 99%, así como electrolitos, dentro de los cuales podemos mencionar: sodio, potasio, calcio, magnesio, iones bicarbonato y fosfatos. Además, se compone por otras

macromoléculas dentro de las cuales podemos mencionar: proteínas, glicoproteínas, enzimas, inmunoglobulinas, mucinas y productos nitrogenados tales como la urea, tiocianatos y amoniaco. Cada una de ellas con diferente función. Bicarbonatos, fosfatos y urea actúan en el mecanismo homeostático relacionado al pH y a la capacidad amortiguadora de la saliva; las macromoléculas como las proteínas y mucinas funcionan como sistema de limpieza, agregación y unión de microorganismos, así como a la contribución del metabolismo de la placa dentobacteriana; el calcio, proteínas y iones fosfatos actúan como un factor antisolutivo y mantienen el equilibrio entre la desmineralización y remineralización; por otro lado las inmunoglobulinas, enzimas y algunas proteínas se encargan de la función antibacterial.

Dentro de las enzimas podemos destacar a α-amilasa, encargada de la disolución de enlaces 1-4-glicosídicos; así como a las lisoenzimas y las peroxidasas, cuya función protectora es digerir las paredes celulares bacterianas; por otra parte, la lipasa lingual, cuya actividad principal es la de digerir las grasas. La inmunoglobulina A interviene con la adhesión de microorganismos al tejido huésped. (Del-Vigna A.P. 2008, Humphrey S.P. 2001; Sudhakar, Y. 2006)

El pH de la saliva varia normalmente entre 5.6 y 7, lo cual implica una ligera acidez. El pH depende del flujo al que se encuentra en ese momento oscilando de 5.3 en flujo bajo y 7.8 en flujo elevado. El pH se eleva ligeramente después de ingerir la mayoría de los alimentos por alrededor de 5 minutos, para después caer a su nivel más bajo aproximadamente 15 minutos después del inicio de la masticación. Aunque se presentan residuos de carbohidratos potencialmente fermentables, el pH regresa siempre a su estado basal. (Del-Vigna A.P. 2008, Humphrey S.P. 2001)

Hay una gran variabilidad en el flujo salival entre cada individuo, más sin embargo se maneja un rango de flujo el cual puede considerarse normal para el flujo de saliva en un estado no estimulado mayor a 0.1 mL/min, y para el flujo de saliva en estado de estimulación el volumen mínimo aceptado es de 0.2 ml/min.

Cualquier persona con un flujo salival por debajo de 0.1 ml/min es considerado un problema de hipo-funcionamiento. Las funciones salivales durante las etapas del sueño son casi nulas.

La secreción de saliva es controlada en el cerebro tanto por sistema nervioso central simpático como el parasimpático, más posee activadores específicos para su secreción; tres de estos estímulos en la producción de saliva son de tipo mecánico tales como: el acto de la masticación; por otro lado, encontramos también como activador a la degustación, que con compuestos ácidos se activa más intensamente que con alimentos tipo dulce; así también se involucra el olfato, el cual es el menor de los estimulantes.

Otros factores que afectan la secreción se encuentras clasificados como factores físicos, tales como: dolor, algunos fármacos, enfermedades sistémicas o localizadas que afecten de algún modo el funcionamiento de las glándulas salivales. El flujo total de saliva diario varía entre 0.5 a 1.5 litros. (Del-Vigna A.P. 2008, Humphrey S.P. 2001)

Las funciones de la saliva pueden ser organizadas en 5 categorías que funcionan unánimemente para mantener la salud oral y crear un balance, estos son:

- Lubricación y protección
- Función amortiguadora y de limpieza
- Mantenimiento de la integridad dental
- Actividad antibacterial
- Gusto y digestión

Debido a que es considerado un componente seroso, la saliva lubrica y protege los tejidos dentro de la cavidad oral, actuando como barrera ante agentes irritantes, tales como, enzimas proteolíticas e hidrolíticas producidas por la placa dentobacteriana, compuestos potencialmente carcinogénicos derivados del hábito

de fumar o de químicos exógenos, y así como de la deshidratación producida por la respiración a través de la boca. (Del-Vigna A.P. 2008, Humphrey S.P. 2001)

Los mejores compuestos lubricantes presentes en la saliva son las mucinas, las cuales son excretadas en las glándulas salivarías menores.

La función homeostática de control de pH en la cavidad oral, así como la de eliminación en general está determinada por ciertos componentes químicos presentes en la saliva donde el más abundante indiscutiblemente es el agua con un porcentaje de composición del 99%, mientras que el 1% restante está constituido de iones como el bicarbonato y fosfato, así como macromoléculas como algunas proteínas y enzimas. De todos los compuestos químicos presentes el más importante es el ion bicarbonato debido a su participación en el sistema amortiguador de pH, esto lo hace difundiéndose entre la placa y actuando como amortiguador por medio de la neutralización de ácidos debido a la formación de aminas a partir de iones amonio.

Una gran parte de la capacidad amortiguadora de la saliva se atribuye a péptidos ricos en histidina de bajo peso molecular; la urea por su parte es otro amortiguador presente en la saliva, su función es la de generar iones amonio después de ser metabolizada por la placa y así elevar el pH de la misma. Esta capacidad amortiguadora por parte de la saliva resulta ser más eficiente cuando el grado de flujo salival es elevado mientras que en flujo relativamente bajos es ineficiente, aquí entran en acción los fosfatos importantes amortiguadores en flujo disminuidos. (Del-Vigna A.P. et al. 2008, Humphrey S.P. et al. 2001)

2.2 MUCOADHESION

Desde hace ya varias décadas se ha utilizado el termino de adhesión, refiriéndose al efecto de unión entre una molécula sintética y algún tejido epitelial, este concepto no ha cambiado con el pasar de los años, a lo que se añadido el

termino mucoadhesión el cual se refiere específicamente a la unión entre dos superficies siendo al menos una de estas una superficie mucosa. (Shinkar, D. M. et al. 2013; Salamant-miller, N. et al. 2005)

La mayoría de los materiales poseen cierto grado de adhesión sobre a la mucosa, esto debido a las características mismas que esta superficie posee como la viscosidad y carga eléctrica sin mencionar la interacciones que se produce en la naturaleza química del compuesto y la superficie mucosa.

En termino moleculares involucrados en las interacciones entre estas dos superficies podemos clasificarlas como se menciona a continuación:

- Tipo 1: Interacción entre dos capas biológicas sin involucrar ningún material sintético.
- Tipo 2: Interacción entre una capa biológica con un sustrato sintético.
- Tipo 3: Interacción de un material sintético con un sustrato biológico. (Shinkar, D. M. et al. 2013; Shaik, R. et al. 2005)

Existen varias estructuras de carbohidratos y proteicas que intervienen fuertemente en la mucoadhesion como: glucoproteínas, glucolípidos, peptidoglucano, mucinas, entre otros receptores y transportadores. De estos componentes las más importantes en el proceso de adhesión son las mucinas en la superficie mucosa, las cuales poseen extensos dominios de glucanos que se extienden sobre el resto de las moléculas que componen el glucocálix. Estas extensiones pueden llegar a medir de 500 hasta 2000 nm. (McGuckin, M. M. et al 2015; Patel, M. M. et al 2003)

Existen varios tipos de subfamilias entre las mucinas con un sinfín de estructuras que le confieren diferentes funciones. Las cuales pueden ser clasificadas como mucinas secretadas formadoras de gel, mucinas secretadas no formadoras de gel y las mucinas de superficie celular dependiendo del gen que las

codifica. Donde las más importantes para la cavidad oral se muestran en la tabla 5. (Ma, J. et al. 2017; McGuckin, M. M. et al 2015)

Tabla 5. Mucinas presentes en la cavidad oral

Mucina	tipo	Gen codificador
MUC1	Superficie celular	1q21
MUC4	Superficie celular	3q29
MUC5B	Formadoras de gel	11p15.5
MUC7	No formadoras de gel	4q13-q21
MUC8	Presente en moco*	12q24.33
MUC16	Superficie celular	19q13.2
MUC19	Formadoras de gel	12q12

* la secuencia genómica no está completa. Se ignora si es secretada o de superficie celular.

La composición y propiedades fisiológicas y funcionales de cada una de estas mucinas presentes en la cavidad oral son muy variables entre ellas, así como entre la superficie mucosa donde se localizan. Esta diferencia principalmente se debe a la presencia de diferente número y tipo de glucosiltranferasas, responsables de los dominios proteicos de las mucinas enriqueciéndolas con la presencia de aminoácidos como serina y treonina (dominios T), principales moléculas presentes en la interacción entre superficie mucosa y su un polímero, debido a la formación de puentes disulfuro. Añadido a esto, las mucinas tienden a formar una red de interacciones entrecruzadas con diferentes moléculas dependiendo de la naturaleza química y física de estas (Figura 3). El incremento en estas interacciones produce una red glucoproteíca a la que se le debe las características de mucoadhesion de la capa mucosa, tales como viscosidad y elasticidad. (Ma, J. et al. 2017; Gesima, J. M. et al. 2009)

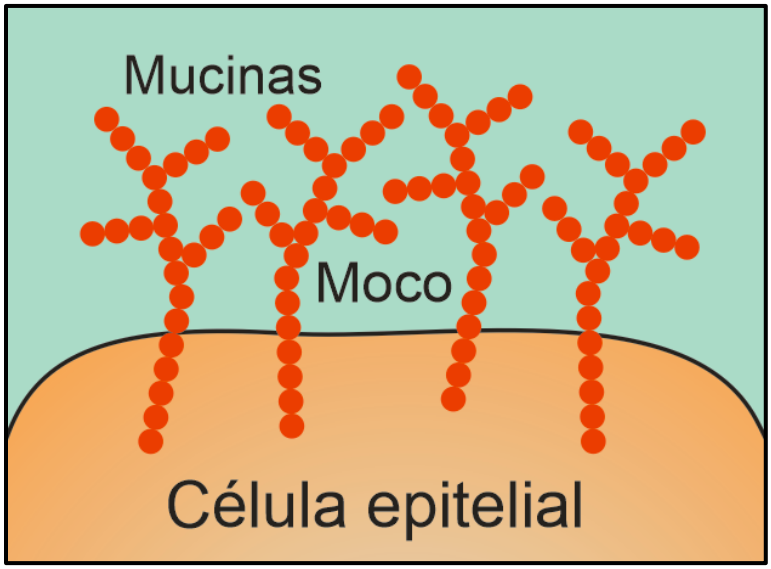

Figura 3. Representación gráfica de la distribución de mucinas en el moco

2.2.1 TEORIAS DE MUCOADHESION

La unión entre al menos una superficie mucosa y algún otro material ya sea biológico o sintético se produce gracias a la interacción de mucinas, estas moléculas gracias a sus componentes amínicos se encuentran cargadas negativamente a pH fisiológico humano, además son bien conocidas por su extensiva distribución a lo largo de la capa mucosa. (Shinkar, D. 2013; Sudhakar, Y. 2006)

Con el objetivo de tener un mejor entendimiento de los requerimientos físicos, químicos y fisiológicos entre las interacciones que se presentan al unirse dos superficies por mucoadhesión, varias teorías han sido propuestas, más sin embargo estas teorías son capaces de explicar solo algunos aspectos que suceden entre estas dos capas.

- *Teoría de humectación*: en esta teoría la bioadhesion es interpretada como un proceso de incrustación donde el material bioadhesivo penetra entre las irregularidades de la superficie mucosa. Así la mucoadhesion es descrita como la tensión superficial total de las superficies menos la tensión superficial

aparente entre estas mismas, debido a esto se produce un coeficiente de dispersión el cual puede ser expresado como:

$$W_a = Y_b + Y_t - Y_{bt}$$

Cuando el Angulo de contacto es mayor a 0 el polímero mucoadhesivo no se dispersa a lo largo de la superficie de la capa mucosa, entre más cercano este el coeficiente a 0 las mucinas presentes en la mucosa humectan el polímero induciendo el aumento del grado de dispersión.

- *Teoría de difusión*: esta teoría propone la penetración de las cadenas poliméricas del mucoadhesivo a través de las cadenas de las mucinas, cuando una profundidad de 0.2 a 0.5 µm es alcanzada se produce una unión semipermanente conduciendo a un entrecruzamiento entre estas dos superficies. Las propiedades poliméricas involucradas en este proceso molecular son: masa molecular, densidad de entrelazado, flexibilidad de cadena, así como la capacidad de expansión del polímero. Por lo tanto, la capacidad máxima de difusión puede ser alcanzada cuando la solubilidad tanto del polímero como de la superficie mucosa es similar, este parámetro puede ser fácilmente medible en unidades de tiempo a través de la técnica de espectrometría de infrarrojo FTIR. La profundidad de difusión del mucoadhesivo puede ser representada de la siguiente manera:

$$S = \sqrt{2tD}$$

- *Teoría electrónica o electrostática*: esta teoría describe el proceso de mucoadhesion como una transferencia de electrones entre la superficie mucosa y el polímero mucoadhesivo produciendo así una doble capa cargada gracias a la formación de fuerzas de atracción entre ellas.

- *Teoría de absorción*: aquí la mucoadhesion es definida como resultado una extensa gama de interacciones entre dos superficies las cuales pueden ser divididas en:

a. Primarias: uniones químicas como enlaces iónicos, covalente y metálicos los cuales no son deseados ya que estas son uniones permanentes.
b. Secundarias: fuerzas de Van del Waals, interacciones hidrofóbicas y puentes de hidrogeno las cuales requieren menos energía y son las interacciones más comunes en el proceso mucoadhesivo.

- *Teoría de fractura*: la unión adhesiva entre dos superficies está relacionada a la fuerza requerida para separar la una de la otra, en recientes investigaciones se ha encontrado que esta unión es mayor cuando la red polimérica posee mayor longitud o bien si el grado de entrelazado se encuentra reducido. A esto se le conoce como energía de fractura y es representada de la siguiente manera:

$$\sigma = (E\varepsilon/L)$$

2.2.2 FUERZAS DE MUCOADHESION

Las interacciones entre la superficie mucosa y el polímero mucoadhesivo están basadas entre las uniones que se producen entre ellos, estas interacciones determinan el tiempo de residencia y fuerza adhesiva, estas pueden ser clasificadas en dos grupos:

- *Interacciones físicas y mecánicas*: estas interacciones se pueden apreciar en mucosa con superficies irregulares entran en contacto con polímeros mucoadhesivos produciendo una interpenetración entre las moléculas poliméricas y la red entrelazada de mucinas formando uniones semipermanentes. Otros factores involucrados son en la mucoadhesion es la tensión mecánica, fluidez, flexibilidad molecular polimérica, así como la viscosidad de adhesión y rugosidad del sustrato. (Shinkar, D. M. 2013; Rodríguez, I. 2000; Singh, R. 2017)

- *Interacciones químicas*: La presencia de una interacción química primaria tal como uniones covalentes y iónicas entre la superficie biológica (mucinas) y el polímero mucoadhesivo son responsables de la unión rígida entre estas dos capas (Figura 4), mientras que las interacciones químicas secundarias como los puentes de hidrogeno y fuerzas de Van der Waals de acuerdo con las teorías de adhesión poseen mayor relevancia para el proceso de mucoadhesión debido a que requieren menor energía y poseen características transitorias.

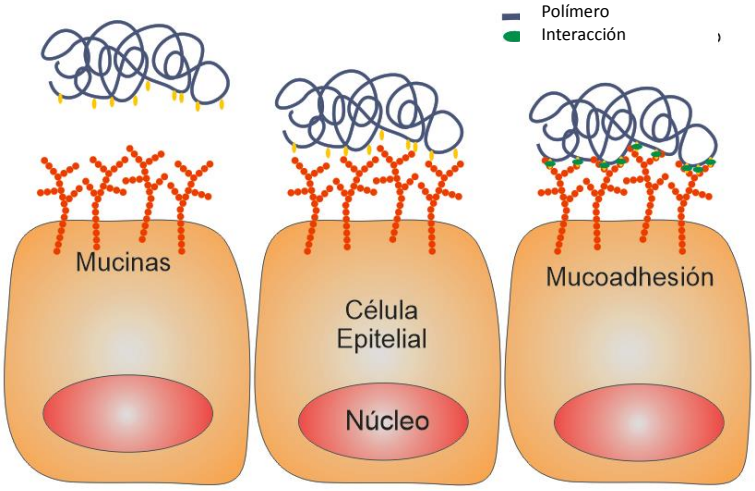

Figura 4. Interacción entre mucinas y polímeros adhesivos

Estas interacciones entre las moléculas son resultado de fuerzas de atracción y repulsión. Para que le proceso de mucoadhesion se lleve a cabo es necesario que las fuerzas de atracción sean mayores a las fuerzas de repulsión. (Shinkar, D. M. 2013; Rodríguez, I. 2000; Singh, R. 2017)

a. Fuerzas de Van de Waals: estas uniones siempre están presente entre las moléculas inclusive cuando estas son neutras, estas interacciones intervienen en una gran cantidad de fenómenos tales como adhesión, tensión superficial, absorción, absorción de partículas y algunas otras. Las uniones a través de fuerzas de Van der Waals disminuye rápidamente conforme aumenta la distancia entre las dos superficies.

b. Puentes de Hidrógeno: la formación de múltiples interacciones de este tipo incrementa las fuerzas intermoleculares que mantienen la mucoadhesión, más esto en algunos casos puede llevar a la precipitación del polímero en solución. En los polímeros mucoadhesivos los grupos carboxilos presentes en la molécula en su forma no ionizada son los responsables de este tipo de interacciones, más sin embargo el pKa del polímero y el pH del ambiente son factores decisivos en el establecimiento de una correcta mucoadhesión.

c. Atracción Electrostática: Estas interacciones son bastante atractivas para el proceso de mucoadhesión debido a que las cargas eléctricas responsables de la atracción en un ambiente acuoso pueden llevar a la interacción entre las mucinas y los polímeros.

d. Puentes disulfuro: Un puente disulfuro es una atracción covalente donde los grupos tioles presentes en las cisteínas que conforman el polímero reacciona con los grupos sulfhídrilo presente en las mucinas produciendo una reacción de oxidación que da como resultado un puente sulfuro-sulfuro. Los tiomeros poseen las propiedades mucoadhesivas más fuertes entre los polímeros gracias a sus grupos funcionales y sus reacciones de oxidación. (Harding, S. E. 2003; Rodríguez, I. 2000; Schattling, P. 2017; Sudhakar, Y. 2006)

2.2.3 RUTAS DE ABSORCIÓN

Las rutas de absorción en la mucoadhesión de un polímero de acuerdo a la literatura sugieren que la administración de las sustancias puede ser permeada a través de la membrana mucosa por diferentes vías, esto dependiendo de la naturaleza química de la molécula, así como las propiedades anatómicas y fisicoquímicas de la superficie. Otro factor crucial es el grosor del epitelio mucoso, el porcentaje de carga lipídica y el grado de queratinización.

La difusión pasiva es la principal ruta utilizada por las moléculas para atravesar la membrana mucosa, debido a la que presenta muy poca resistencia a la penetración, este proceso puede ser llevado a través de dos vías: Transcelular y paracelular (Figura 5). Las moléculas lipofílicas usualmente usan la vía transcelular, mientras que las moléculas hidrofílicas utilizan la vía paracelular la cual es caracterizada por poseer una baja cantidad de lípidos polares, más sin embargo algunas moléculas tienen la capacidad de utilizar ambas vías de absorción al mismo tiempo gracias a sus capacidades anfotéricas. (Campisi, G. 2010; Escobar-chavez, J. J. 2008; Hao, J. 2003; Smart, J. D. 2005)

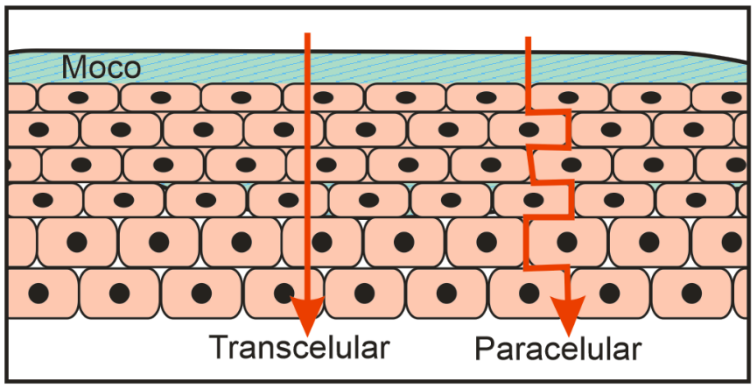

Figura 5. Representación esquemática de las vías de absorción

2.2.4 POLIMEROS MUCOADHESIVOS

Todo sistema mucoadhesivo debe sus características bioadhesivas a sus propiedades químicas y físicas del polímero que los constituye, el cual en condiciones apropiadas puede establecer interacciones con la superficie mucosa, lo cual a su vez permite un mayor tiempo de residencia del sistema de liberación mucoadhesivo, para este propósito se han utilizado tanto polímeros naturales como polímeros sintéticos, estos últimos has sido creados solo con la intención de alcanzar óptimos resultados en los procesos de mucoadhesion. De acuerdo con la literatura existe una extensa lista de polímeros bioadhesivos, los cuales expresan diferentes grados de adhesividad que son enlistados en la tabla 6. (Ruso, E. 2016; Carvalho, F. C. 2010)

Tabla 6. Fuerza adhesiva de diferentes polímeros

Polímero	Fuerza adhesiva
Poli (ácido acrílico)	185.0
Poli (metil vinil éter)	147.7
Metil celulosa	128.0
Hidroxipropil metil celulosa	125.2
Metil etil celulosa	117.4
Gelatina	115.8
Pectina	100.0
Poli (vinil pirrolidona)	97.6
Poli (etilenglicol)	96.0
Poli (alcohol vinílico)	94.8
Poli (hidroxi etil metacrilato)	88.4

Un gran número de estudios ha demostrado que el peso molecular de los polímeros mucoadhesivos poseen una enorme influencia sobre las fuerzas de adhesión, esto ha sido considerado gracias a que la interpenetración y entrecruzado es mejor en polímeros de bajo peso molecular, otro parámetro importante para esto es la longitud lineal del polímero mucoadhesivo. (Netsomboon, K and Bernkop-Schnürch, A. 2016; Leffleur, F. 2014)

Por otra parte, los grupos funcionales tienen un efecto decisivo en la mucoadhesión esto debido a que las mucinas presentes en la superficie mucosa poseen una carga negativa a pH fisiológico estableciendo una fuerte unión con los polímero policatiónicos, mientras que en el lado opuesto en medio ambiente acido estos polímeros se vuelven menos efectivos en lo que respecta a adhesión, en este caso de medios ambientes ácidos lo mejor es utilizar polímero que sean capaces de establecer puentes de hidrogeno tales como los que poseen grupos funcionales amino ($-NH_2$), hidroxilo (-OH), carboxilo (-COOH), sulfato ($-SO_4$) en ese orden de grado de efectividad en mucoadhesión. (Mansuri, S. 2016; Shinkar, D. M. 2013; Roy, S. K. and Prabhakar, B. 2010)

En un polímero mucoadhesivo la flexibilidad de la cadena es un parámetro imperativo para la interpenetración y el entrecruzamiento de ambas superficies.

Cuando la densidad polimérica aumenta la longitud de cadena disminuyo reduciendo las fuerzas de mucoadhesión. (Peppas, N. A. 2004; Roy, S. K. and Prabhakar, B. 2010)

Poliacrilatos:

estos polímeros son derivados del ácido acrílico, el más utilizado en los últimos años como mucoadhesivo es el Poli (ácido acrílico) o también conocido como PAA, este polímero debe sus propiedades mucoadhesivas gracias a la presencia de una gran cantidad de grupos carboxilo y su estrecha relación en la formación de puentes de hidrogeno, más sin embargo no son el único tipo de interacción responsable de las fuerzas adhesivas características de este polímero también están involucradas las fuerzas de Van der Waals así como las interacciones hidrofóbicas. En la actualidad el más estudiado de los poliacrilatos es el policarbofilo (Noveon®) y carbomero (Carbopol®) debido a sus características de mucoadhesión resultantes de la alta formación de entrelazamiento y sus excelentes fuerzas de atracción entre los grupos carboxilos del polímero y las mucinas presentes en la superficie de la mucosa. (Chaturvedi, M. 2011; Mansuri, S. 2016; Russo, E. 2016)

Derivados de la Celulosa:

Este conjunto de polímeros está clasificado en 3 grupos, dependiendo del tratamiento químico al que ha sido sometido: Acetatos, Esteres y Éteres de celulosa. La mayoría de las aplicaciones de estos polímeros son el la industria textil, papelera y alimenticia como acetato de celulosa, más sin embargo el etil-, metil e hidroxipropil celulosa son comúnmente utilizados como acarreadores para la industria farmacéutica. El derivado de hidroxipropil celulosa ha demostrado poseer excelentes cualidades mucoadhesivas para la membrana oral gracias a su carácter aniónico que le permite formar una red extensa de puentes de hidrogeno con las mucinas presentes en esta cavidad. Por otro lado, la carboximetilcelulosa de sodio

(NsCMC) también ha encontrado en resientes investigaciones mostrar propiedades de adhesión. (Mansuri, S. 2016; Russo, E. 2016; Thakkar, S. 2017)

Quitosano:

Es un polímero catiónico, el segundo más abundante en la faz de la tierra, es un polisacárido lineal y ha sido ampliamente estudiado en la industria farmacéutica como sistema de liberación por sus propiedades mucoadhesivas derivadas de la presencia de grupos hidroxilo (-OH) y amino ($-NH_2$) en su estructura. Estos grupos funcionales favorecen la interacción entre las mucinas para la formación de puentes de hidrogeno, permitiendo así un mayor tiempo de residencia del sistema mucoadhesivo, además este polímero confiere características de flexibilidad al sistema de liberación. Cuando se realiza un sistema copolimérico el entrecruzamiento de estos polímeros y la reacción que se da con el grupo amino del quitosano disminuyen el nivel de interacción entre este y las mucinas de la mucosa oral reduciendo así las propiedades de mucoadhesión. (Garg, T. 2014; Mansuri, S. 2016; Russo, E. 2016)

Alginatos:

Son polímeros aniónicos que han sido probados con propósitos de mucoadhesion en los estudios se muestra como los grupos carboxilo de estos polímeros presentan un buen nivel de interacción entre estos y la mucosa oral, además debido a que son polisacáridos hidrofílicos han sido ampliamente investigados por la industria farmacéutica. (Mansuri, S. 2016; Russo, E. 2016)

Pectinas:

Siendo un polímero aniónico es muy común encontrarlo en el consumo diaria humano. Este polímero hidrofílico ha demostrado establecer contacto directo

con la mucosa oral a través de fuerzas electrostáticos en un inicio más sin embargo conforme penetra la capa mucosa y gracias a su desdoblamiento por fuerzas de repulsión forma un fuerte entrecruzado en el interior con las mucinas produciendo puentes de hidrogeno. En recientes investigaciones se ha demostrado que este polímero posee excelentes propiedades mucoadhesivas en el tracto gastrointestinal para la liberación de fármaco. (Mansuri, S. 2016; Russo, E. 2016)

Nueva generación (tiomeros):

De entre la gran cantidad de innovación y descubrimiento de nuevos polímeros para la mucoadhesion los tiomeros son los más estudiados, se caracterizan por ser moléculas hidrofílicas atadas a una cadena lateral con terminación en grupos funcionales tiol (-SH). Los grupos tiolados imitan el mecanismo natural de las glucoproteínas presentes en la capa mucosa. Gracias a estos grupos funcionales se establecen enlaces disulfuro con las cisteínas presentes en la mucosa oral, poseen excelentes propiedades de mucoadhesion. (Carvalho, F. 2010; Duggan, S. 2017)

2.3 INFLAMACIÓN POR EXTRACCIÓN TERCER MOLAR

La erupción del tercer molar en la población en general se observa entre los 18 y 25 años, siendo la edad media de este proceso 19.9 para hombre y 20.4 para mujeres. Aunque se desconoce la causa de la retención de esta pieza dental se cree que un factor imperativo para este problema es el tipo de dieta que se lleva en la actualidad, la cual debido a que no se requiere un gran esfuerzo de masticación los huesos maxilares se han acortado dando un reducido espacio para el tercer molar. (Araüjo, R. Z. et al 2016; Bouloux, G. F. et al 2007)

Además de esto se cree que existen otros factores que pueden contribuir a este proceso como:

- Densidad del hueso de recubrimiento

- Membrana mucosa muy densa
- Indebida retención de los dientes temporales
- Pérdida prematura de la dentición temporal
- Infección en el hueso o en la mucosa.

(Renton, T. et al 2001)

La erupción detenida del tercer molar es uno de los procesos con mayor frecuencia en la población, provocando distintas problemáticas relacionadas a la salud del paciente como lo son la periodontitis, desbalance oclusal, problemas de articulación maxilar, resorción de raíces en segundos molares, entre otros. Es debido a esto que en repetidas ocasiones se llega a realizar la extracción quirúrgica de dicha pieza dental (Figura 6). (Del-puerto, M. 2014; Paiva-Oliveira, J. G. 2016)

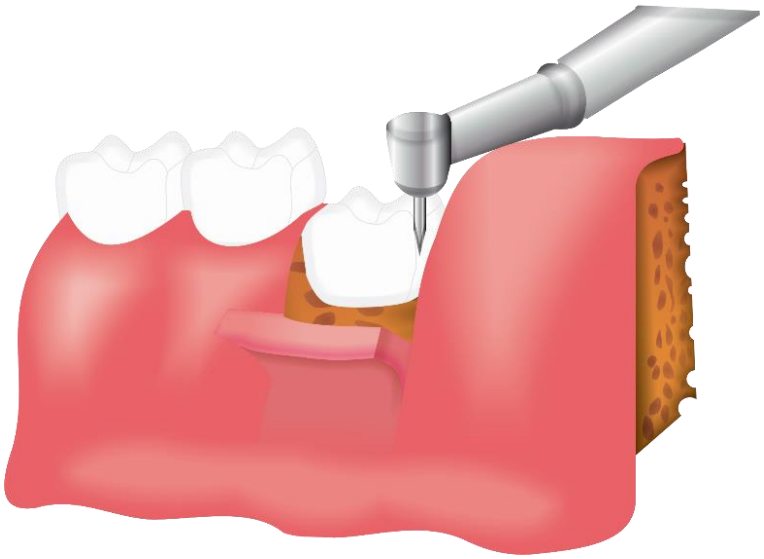

Figura 6. Representación gráfica de la extracción del tercer molar

Tras la extracción quirúrgica de esta pieza dental se presentan una serie de síntomas como dolor agudo, trismus y edema en el área afectada, esta sintomatología varia en intensidad y duración, dependiendo de la influencia de varios factores de los cuales los más importantes son el sitio de la cirugía, tipo y magnitud de la incisión, así como los cuidados del paciente, entre otros. El edema de la post-extracción es normal y presenta su valor más alto entre las 24 y 48 horas después de la cirugía, debido a la fuga de plasma hacia el espacio intersticial y la

obstrucción del sistema linfático. En condiciones regulares estas afecciones pueden llegar a durar de 5 a 7 días. (De la Cruz Carranza, H. O. 2013; Azoubel, A. A. 2011)

Para el tratamiento de los síntomas relacionados con la extracción quirúrgica del tercer molar existen un sin número de fármacos y diferentes vías de administración, la más comúnmente utilizada es la administración vía oral seguido de la administración vía intramuscular, como último recurso el uso de la vía intravenosa. Los fármacos comúnmente administrados a los pacientes postquirúrgicos pueden englobarse en tres diferentes clasificaciones: (Araüjo, R. Z. 2016)

- *Antiinflamatorios no esteroideos*; dentro de los que encontramos paracetamol, fenacetina. ibuprofeno, celecoxib, diclofenaco, meloxicam, naproxeno y ketorolaco.
- *Opiáceos*; siendo los más comúnmente utilizados el tramadol y la codeína.
- *Antiinflamatorios esteroideos*; Corticoesteroides ampliamente utilizados como la dexametasona y la metil-prednisona. (Araujo, R. Z. 2016; Herrera-Briones, F. J. 2007)

2.4 GLUCOCORTICOESTERIODES EN EL MANEJO DEL DOLOR

El dolor es un proceso neuronal que responde a estímulos que se pudieran interpretar como malignos, a este proceso se le conoce como nocicepción. Es consiste de 4 etapas:

- Transducción: dentro de los canales neuronales, encontramos diferentes tipos de receptores que nos ayudan a detectar ya sea un estímulo de baja intensidad o estimulo no doloroso (tacto de un objeto o el movimiento), o bien, un estímulo nocivo intenso o estimulo doloroso. Además, existen una serie de receptores capaces de responder a una gran variedad de estímulos ya sean dolorosos o no

como estímulos térmicos, químicos y mecánicos. (Cohen, M. J. et al 2018; kidd, B. L. and Urban, L. A. 2001)

- Transmisión: esta se basa en la transmisión sináptica de los impulsos entrantes a través de las fibras del cuerno dorsal de la medula espinal, desencamada por esta activación, este evento lleva al incremento de la sensibilidad de las neuronas en esta sección del sistema nervioso. (Cohen, M. J. et al 2018; kidd, B. L. and Urban, L. A. 2001)

- Percepción: es el proceso final de la nocicepción, determinado como la interpretación psicológica del organismo a la presencia de ciertos estímulos sinérgicos. (Cohen, M. J. et al 2018; kidd, B. L. and Urban, L. A. 2001)

El uso de fármacos para disminuir la sensación de dolor posterior a un estímulo nocivo, ha sido ampliamente explorado en las últimas décadas. Los más utilizados ya sea solos o a manera de combinación entre si son, analgésicos narcóticos, antiinflamatorios no esteroideos, los corticoesteroides. (Czock, D. et al 2005; Kim, K. et al 2008)

Se ha demostrado que los agentes esteroideos como los corticoides son bastante efectivos al disminuir la severidad de dolor e inflamación en casos de estímulos nocivos. Los glucocorticoides por su parte, son ampliamente utilizados para el tratamiento de una gran variedad de afecciones reumáticas y de origen inflamatorio que desencadenan sensación de dolor. (Markiewicz, M. R. et al 2008; Strehl, C. et al 2013)

Usualmente, las indicaciones de glucocorticoides están indicadas de dos maneras: en caso de una situación de emergencia, donde generalmente se administran dosis altas de estos por vía intravenosa y en casos con síntomas inflamatorios y de dolor, donde se utiliza en bajas dosis por vía oral para evitar

efectos adversos propios de su uso prolongado. Los glucocorticoides de elección en ambos casos pueden variar en su uso dependiendo de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, los más utilizados en la práctica médica son hidrocortisona, prednisolona, metilprednisolona de manera sistémica, mientras que betametasona y dexametasona son usadas de forma oral en tratamientos de corto plazo. (Spies, C. M. et al 2011; Czock, D. et al 2005)

2.4.1 DEXAMETASONA

Corticoesteroide fluorado de acción prolongada perteneciente a la familia de los glucocorticoides (Figura 7), con efecto antiinflamatorio e inmunosupresor. Se ha demostrado poseer una elevada potencia de acción sobre otros corticoesteroides como la hidrocortisona y la prednisona. Altamente utilizado en el tratamiento de afecciones relacionadas con problemas y dolor derivado de procesos inflamatorios. (Mark, G. et al 2016; Nguyen, S. et al 2015)

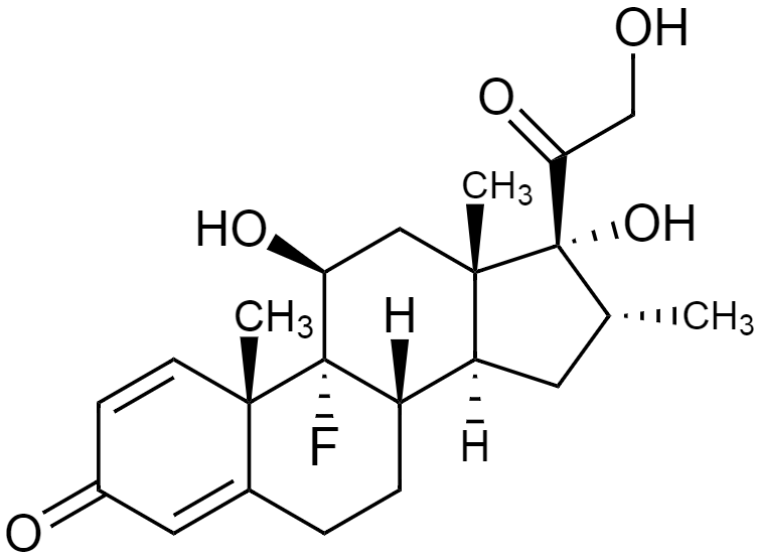

Figura 7. Estructura química de la dexametasona

2.4.1.1 MECANISMO DE ACCION

Este fármaco posee un gran efecto sobre el metabolismo de los carbohidratos, más sin embargo tiene una gran variedad de efectos a

nivel metabólico. Los receptores para todos los glucocorticoides incluyendo la dexametasona pueden ser encontrados en todas las células del cuerpo humano que ejercen una infinidad de acciones fisiológicas afectando a todos los órganos. Mas, sin embargo, su efecto antiinflamatorio es debido a la disminución en la dilatación capilar, migración leucocitaria y fagocitosis, así como una reducción en el número total de leucocitos circulantes en el torrente sanguíneo y por último a su acción retardante de la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno. Pero sobre todo su acción primaria se basa en la inhibición de la producción de sustancias vasoactivas, así como la disminución de químicos atacantes como las citocinas. (Kim, K. et al 2008; Spies, C. M. et al 2011)

2.4.1.2 FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA:

La farmacocinética depende principalmente de las propiedades fisicoquímicas del glucocorticoide. Dexametasona generalmente es administrada en su forma hidrofílica fosfatada o bien como su éster, estas son convertidas a su forma activa entre 5 a 30 minutos posteriores a la administración. Dexametasona posee una biodisponibilidad del 61%. Mientras que otros glucocorticoides se unen a varias proteínas, la dexametasona solo se une a la albumina y no presenta afinidad por la transcortina proteica, lo que aumenta su acción ya que solo el fármaco libre puede alcanzar el sitio de acción. Posterior a la administración oral presenta un tiempo de vida media de 4.3 h con su pico máximo de concentración a 1.3 h. presenta una disposición exponencial. La excreción se da por vía renal en un rango del 1 al 20%. (Hochhaus, G. et al 2001; Wyns, H. et al 2013)

2.5 ELECTROHILADO

2.5.1 FUNDAMENTO

El electrohilado es una técnica utilizada para producir fibras de diferentes diámetros basado en conceptos electromagnéticos, donde un campo altamente electrificado es aplicado a una gota de fluido viscoso proveniente de una solución que se hace pasar por la punta de una aguja, la cual actúa como electrodo, hasta aterrizar en una superficie metálica que actúa como su contraparte, este campo eléctrico lleva a la deformación de la gota y finalmente a la eyección de un chorro cargado de la aguja al colector (Figura 8). (Agarwal, S. et al 2008; Bhardwaj, N. et al 2010)

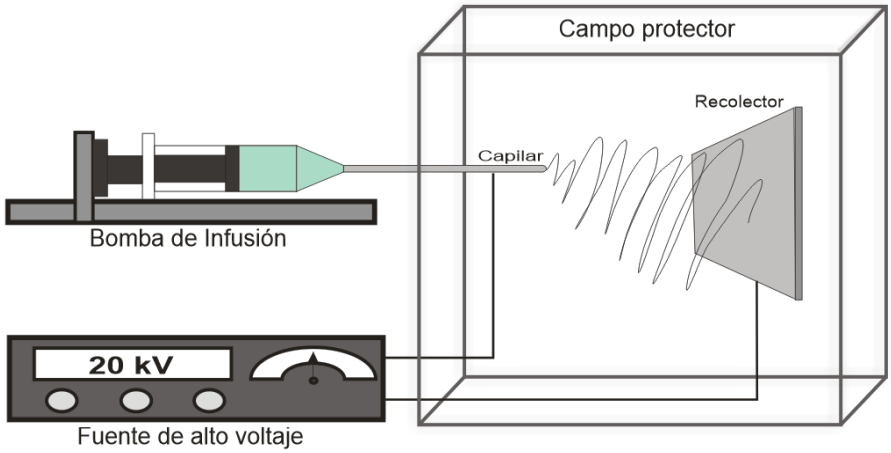

Figura 8. Diagrama de dispositivo de electrohilado

Por algunas décadas esta técnica no fue de relevante importancia entre la comunidad científica y no fue hasta 1957 cuando los investigadores Vonnegut y Newbauer trabajaron en un dispositivo novedoso para formar fibras de alrededor de 0.1 mm a través de un aparato de atomización eléctrica; tras su implementación Drozin and Simon realizaron importantes contribuciones en la distribución de líquidos, así como la producción de fibras de menor diámetro. (Hu, X. et al 2014; Khalf, A. et al 2017)

Debido al descubrimiento de esta técnica de producción de fibras se ha incrementado la cantidad de instituciones enfocadas en el estudio de los parámetros de dicha técnica, más sin embargo no solo la comunidad científica está interesada en esta técnica sino también la industrial como eSpin NanoTechniques y Donalson company, las cuales has estado utilizando durante las últimas décadas para la producción de andamios, nanoestructuras para filtración de aire entre otras, esto gracias a la variación de los parámetros involucrados en la técnica. (Haider, A. et al 2015; Ahmed, F. E. et al 2014)

2.5.2 PARÁMETROS DE LA TÉCNICA

Campo eléctrico

La técnica de electrohilado posee como parámetro definitivo para la correcta formación de fibras el flujo de corriente de alto voltaje proveniente de la fuente de poder, formando un campo eléctrico entre la aguja y el colector, con la finalidad de formar el cono de Taylor, el cual se forma cuando se rompe la tensión de la gota en la punta de la aguja. Sin este parámetro el proceso de electrohilado no puede ser iniciado. (Bhardwaj, N. et al.2010; Haider, A. et al. 2015)

De acuerdo con diversos autores un flujo alto de voltaje puede disminuir el diámetro de las fibras debido al estiramiento de la solución polimérica, además de incrementar la vaporización del solvente. Por otra parte, un incremento de voltaje excesivo puede llevar a la deformación esférica entre las fibras, conocidas comúnmente como cuentas, esto debido al incremento de la velocidad y reducción del cono de Taylor (Figura 9). Contrariamente una reducción considerable de voltaje puede resultar en una técnica diferente conocida como “Electrospray”. El voltaje utilizado comúnmente varía entre 10 a 20 Kv, dependiendo del polímero utilizado. (Garg, K. et al. 2011; Valizadeh, A. and Mussa Farkhani, S. 2013)

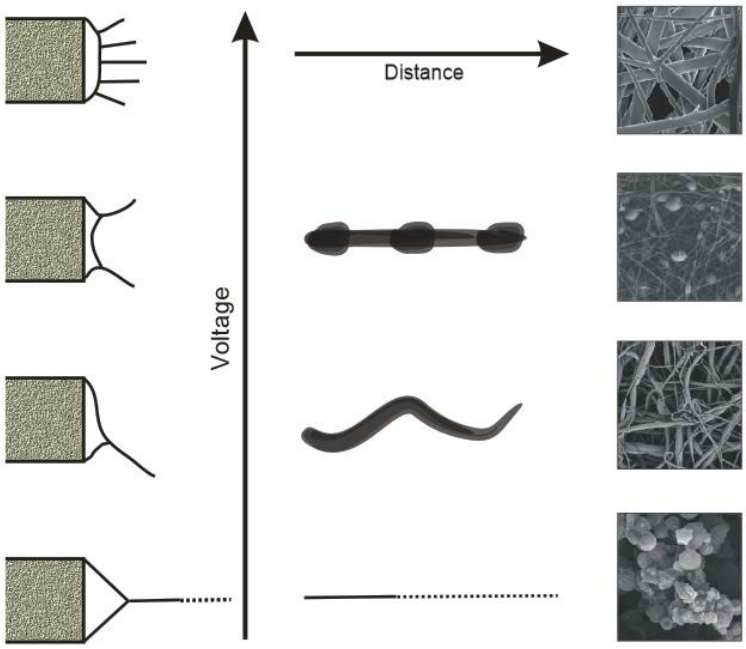

Figura 9. Efecto del voltaje y la distancia en la formación de nanofibras

Concentración y viscosidad de la solución

Durante el proceso de electrohilado la concentración y viscosidad del polímero son de vital importancia para predecir la morfología y diámetro de las fibras que se formaran durante el proceso de electrohilado, debido a que esta técnica está basada en el estiramiento de un chorro unidireccional. Estos dos parámetros están íntimamente ligados a lo cual se ha concluido que la viscosidad depende en gran manera de la concentración de la solución polimérica. El estiramiento del chorro de la solución polimérica es directamente afectado por la concentración de la solución.

Si la concentración de la solución es muy baja, el campo eléctrico formado entre la aguja y el colector modifica la tensión superficial de la gota causando una parcial fragmentación del chorro mientras atraviesa el campo, produciendo protuberancias o nódulos formando

un efecto llamado cuentas. (Bhardwaj, N. et al 2010; Haider, A. et al 2015; Huang, Z. M. et al 2003; Valizadeh, A. and Mussa, F. S. 2013)
Por otro lado, incrementar la concentración polimérica demasiado tiene como consecuencia a incrementar la viscosidad lo que dificulta la fluidez de la solución a través de la aguja, lo que lleva al taponamiento de la aguja y el cese de la formación de las fibras. En los últimos años se ha concluido que el valor de viscosidad óptima para la producción de fibras de tamaño uniforme y forma apropiada es entre 100 a 2000 Centipoise (cp). (Bhardwaj, N. et al 2010; Haider, A. et al 2015; Huang, Z. M. et al 2003)

Flujo y distancia aguja-colector

El flujo de solución polimérica es un parámetro imperativo en el proceso de electrohilado esto debido a la influencia que posee la velocidad del chorro a través de la aguja, además este parámetro establece la cantidad de solución polimérica en la punta de la aguja que será electrohilada, conocida como “cono de Taylor” por lo tanto la modificación de este parámetro puede llevar a la producción de diferentes morfologías en las fibras.

Con la intención de obtener fibras morfológicamente homogéneas es recomendado el uso de un flujo mínimo a través de la jeringa, el cual puede variar de un polímero a otro dependiendo de sus características de solubilidad y las del solvente. El aumento del flujo por encima de un valor critico preestablecido para cada polímero, puede llevar a la formación de estructuras no deseadas en las fibras a manera de bulbos, cuentas o bien fibras con forma de listón.

Mas, sin embargo, el incremento de flujo es comúnmente utilizado por los investigadores para producir fibras de tipo poroso o bien cuando se desea incrementar el diámetro de las mismas. Por otra parte, si el

flujo de la solución polimérica a través de la aguja es debajo de lo establecido, puede crear un taponamiento en la aguja a causa de la solidificación de la solución polimérica. Diversos estudios previos han demostrado que el flujo de la solución y el campo eléctrico están estrechamente relacionados en la producción y morfología de las fibras.

La distancia entre la punta de la aguja y el colector juega un rol muy importante en la formación homogénea de las fibras, la distancia entre estos dos es específica para cada solución polimérica, también está relacionado con la correcta evaporación del solvente antes de alcanzar el colector, de otra forma se observarían anormalidades morfológicas entre las fibras. Si la distancia entre ambos es muy pequeña se producen fibras con presencia de bulbos o formas de listón, esto debido al exceso de humedad presente en las fibras por la falta de tiempo de evaporación del solvente.

Si la distancia es muy pequeña se han observado la formación de fibras con nodos y fibras planas, si la distancia es excesiva entre la punta de la aguja y el colector, las fibras tienden a romperse debido a su propio peso especialmente si el diámetro de esta era muy pequeño. (Bhardwaj, N. et al 2010; Duque, L. M. et al. 2014; Valizadeh, A. and Mussa F. S. 2013)

Conductividad de solución y solvente

La mayoría de las soluciones poliméricas son conductivas lo cual es un factor imperativo para la producción de fibras, eta característica es definida por las características químicas del polímero, tipo de solvente y los iones presentes en la solución.

La conductividad de la solución afecta la formación del cono de taylor además de contribuir al diámetro de la fibra. En recientes investigaciones se ha demostrado que el diámetro del chorro es inversamente proporcional a la raíz cubica de la conductividad eléctrica de la solución.

Los iones elevan la carga eléctrica del flujo aplicado por la fuente de energía, así mismo, se ha observado que el uso de algunas sales como el fosfato de potasio monobásico (KH_2PO_4), fosfato de sodio monobásico monohidratado (NaH_2PO_4) y cloruro de sodio (NaCl) incrementa la homogeneidad de las fibras y previene la formación de cuentas.

Una solución polimérica con una baja conductividad no posee la carga suficiente para la formación del cono de taylor, y por consiguientes el proceso de electrohilado en sí. Al llegar a la conductividad necesaria, la cual es diferente entre cada polímero, el proceso de electrohilado iniciara. A medida que aumenta la conductividad de la solución, el diámetro de la fibra disminuye, sin embargo, si es elevado por encima del valor critico de conductividad evitaría la formación del cono de taylor y por lo tanto todo el proceso de electrohilado.

La correcta selección del solvente es un parámetro crítico para determinar la morfología y diámetro de la fibra, por otra parte, la clave esencial para la correcta selección del solvente es la solubilidad del polímero para así obtener un gradiente de flujo ideal hacia el plato colector. La volatibilidad del solvente es tal vez tan importante como la solubilidad, debido a su contribución en el tiempo de vaporización del solvente, lo cual a su vez reduce el diámetro de las fibras, además de prevenir la formación de cuentas. (Ahmed, F.E. et al 2015; Duque, L.M. et al 2014; Haider, A. et al 2015; Valizadeh, A. and Mussa, F.S. 2013)

Ambientales

Además de los parámetros del electrohilado y los de la solución polimérica, existen otras consideraciones para tomar en cuenta que pueden afectar el proceso de electrohilado, resultando en la mal formación de las fibras o bien evitando en su totalidad el proceso. Dentro de estas se puede destacar la temperatura y la humedad, a través de los años el efecto de estos parámetros sobre el proceso de electrohilado y la morfología de las fibras formadas ha sido cautelosamente estudiado, concluyendo su destacada intervención en todo el proceso.

Cuando la temperatura es elevada hay una gran producción de fibras de bajo diámetro debido al descenso de la viscosidad de la solución, por lo tanto, la temperatura es inversamente proporcional a la viscosidad, es decir cuando la temperatura disminuye la viscosidad aumenta, dando como resultado un bajo flujo y taponamiento de la aguja.

Por otra parte, la humedad provoca la modificación del diámetro de fibra a través de la variación del proceso de solidificación del solvente. El aumento de la humedad lleva a la formación de fibras con bulbos. (Mit-uppatham, C. et al 2004; Casper, C.L. et al 2004; Shahabadi, S.M.S. et al 2015)

III. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

3.1 OBJETIVO GENERAL

Diseñar, Sintetizar y caracterizar muco-adhesivos por electrohilado cargados con DEX-F de rápida disolución para el tratamiento de edema y dolor.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Diseñar un modelo de sistema mucoadhesivo para rápida liberación unidireccional de un fármaco
- Sintetizar nanofibras de PVP 50%, PCL 10% a través de la técnica de electrohilado.
- Caracterizar químicamente las fibras de PVP, PCL (FTIR, DSC, SEM, TGA)
- Sintetizar capa de liberación (PVP 50%) cargadas con dexametasona fosfato.
- Recubrirlas con capa adhesiva (nanofibras de PCL 10% entrecruzado con PCF 1.25%)
- Recubrir con capa impermeable (PCL 10%)
- Caracterizar químicamente el sistema mucoadhesivo (FTIR, DSC, SEM, TGA)
- Realizar estudios de tiempo de degradación de las capas
- Realizar estudios de Liberación

IV. HIPÓTESIS.

Los muco-adhesivos de PVP cargados con DEX-F producidos a través de la técnica de electrohilado pueden ser utilizados como un sistema de liberación unidireccional de fármaco especifico.

V. METODOLOGÍA

5.1 MATERIALES

Poli (vinil pirrolidona) *PVP* (Mw = 13,000 -23,000, hidrolizado 87% - 89% de ALDRICH) fue utilizado. No se le aplicó tratamiento previo.
Policarbofilo USP (*PCF)* (Noveon-AA-1) de Lubrizol Advanced Materials.
Policaprolactona (PCL) (Mw = 80,000)

5.2 DISEÑO DEL SISTEMA MUCOADHESIVO

Tomando en consideración las propiedades fisiológicas de la mucosa oral, así como, el tiempo de degradación, fuerzas de adhesión y permeabilidad de diferentes polímeros se diseño un sistema mucoadhesivo para la liberación unidireccional del fármaco DEX-F, concluyendo en un sistema compuesto de una capa de liberación (PVP), una capa de adhesión (PCL/PCF) y una capa impermeable (PCL).

5.3 PREPARACIÓN DE DISOLUCIONES

Una solución al 50% (w/v) de PVP en agua destilada/metanol en una relación 1:1 será preparada en baño maría a 45°C con agitación constante, hasta su total disolución. Una vez disuelta, se dejó asentar la solución a temperatura ambiente durante la noche para remover posibles burbujas. Además, se realizarán mezclas de formulación de la solución polimérica de PVP al 50 %, con aproximadamente 8 mg de DEX-F en cada andamio.
De igual manera una solución al 10% (w/v) de PCL en metanol/cloroformo en una relación 1:1 será preparada en baño maría a 80°C con agitación constante, por otra parte, se preparó una solución al 1.25% (w/v) PCF en metanol será preparada en baño maría a 80°C con agitación constante, hasta su total disolución. Una vez disueltas serán mezclada y para posteriormente asentar la solución a temperatura ambiente durante la noche para remover posibles burbujas.
Por otra parte, una solución al 10% (w/v) de PCL en metanol/cloroformo en una relación 1:1 será preparada en baño maría a 80°C con agitación constante, hasta

su total disolución. Una vez disuelta será dejada reposar a temperatura ambiente durante la noche para remover posibles burbujas.

5.4 ELECTROHILADO

Una jeringa plástica (22G) será cargada con las soluciones de PVP, removiendo todas las burbujas formadas durante la carga de la jeringa. Dos pruebas serán conducidas. La primera a 10 cm, 20 kV y 0.2 ml/h. La segunda a 15 cm, 20 kV y 0.2 ml/h. En ambas, se observará la formación de fibras.

5.5 MICROSCOPIA DE BARRIDO (SEM)

La morfología y diámetro de las fibras de PVP fueron determinadas por SEM, una pequeña sección del material fibroso se colocó en SEM. Un microscopio de emisión de campo JEOL JSM 7600F con un voltaje acelerado de 20 kV fue empleado para las imágenes.

5.6 DIÁMETRO PROMEDIO DE LAS FIBRAS

Se empleará el software Imagen J para medir el diámetro de las fibras y el porcentaje de área porosa en las membranas. Las imágenes seleccionadas para este ensayo serán imágenes del SEM a 2,000x y 10,000x, respectivamente.

La medición del diámetro en el software incluye seis pasos: 1) se abre la imagen en el software Image J, 2) la herramienta para la medición se selecciona, 3) la escala de la medición debe ser determinada estableciendo una relación entre micrones y pixeles, 4) el diámetro de las fibras es medido, 5) la información obtenida es guardada en un archivo de texto después de que la desviación estándar de los diámetros es evaluada y 6) se determina la distribución. Esta información es graficada en barras con el software Microsoft Excel. Para medir los parámetros, las fibras en la micrografía tienen que estar presentes en el primer plano y deben ser continuas. 30 mediciones de diámetro fueron tomadas de cada micrografía.

5.6 PORCENTAJE DE POROSIDAD

La medición del porcentaje de área porosa se obtiene en cinco pasos: 1) la imagen se abre en el software Image J, 2) la escala de micrones es medida en pixeles, 3) se establece la diferencia de colores para diferenciar los poros de las fibras, 4) la imagen es analizada con el programa y 5) se determina el porcentaje de área porosa.

5.8 CARACTERIZACIÓN QUÍMICA DE LOS MUCO-ADHESIVOS

La caracterización química de las muestras se realizará a través de la estancia de investigación estudiantil a través de una colaboración con el IIM-UNAM.

5.8.1 CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC)

Las muestras serán evaluadas en el equipo TA instruments SDT Q600 V20 Thermal Gravimetric, el estudio de muestra se realizará sobre una charola de aluminio para DSC, se utilizará una velocidad de calentamiento de 10 ˚C/ min, en un intervalo de temperatura de 0 ˚C hasta los 250 ˚C y en una atmósfera de nitrógeno. El termograma será analizado por el software “TA Universal Analysis”.

Las muestras serán caracterizadas utilizando el equipamiento de SDT Q600 V20 Thermal Gravimetric, el cual fue programado al primer calentamiento des temperatura ambiente (±20℃) hasta 120℃ en un periodo 10℃/min (primera corrida). Todas las formulaciones estarán sujetas a la primera corrida, para la eliminación de residuos. Posteriormente se utilizará un recipiente no sellado con muestra de aluminio para ser el transportador de gas con un flujo de 20 mL/min. La masa de las muestras que se analizarán variará entre los 5 a 10 mg. Al finalizar la primera corrida, el horno será enfriado con nitrógeno líquido hasta llegar a una temperatura de –20℃ o –30℃. El equipo será programado para realizar otra corrida a 700℃, en un rango de calentamiento de 10℃/min para los monómeros y 5℃/min para los copolímeros. La segunda corrida será la referencia para determinar la

temperatura de transición vítrea (Tm) y la temperatura de degradación (Td) (Carvalho-Erbetta, C.D. et al. 2012).

5.8.2 ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO (TGA)

El análisis termogravimétrico se realizará para determinar la pérdida de masa del PVP en función de la temperatura, para observar su proceso de descomposición. Se realizará un estudio en un equipo SDT Q600 V20 Thermal Gravimetric, con una velocidad de calentamiento de 10 C/min, a partir de una temperatura ambiente hasta 600 ˚C, en una atmósfera de nitrógeno, el termograma será analizado por el software TA Universal Analysis.

El análisis termogravimétrico será realizado midiendo el cambio de masa al incrementar la temperatura, la estabilidad térmica, y la temperatura máxima de degradación de todas las muestras. El ensayo se llevará a cabo utilizando un periodo de calentamiento de 10 ℃/min de temperatura ambiente (±20 ℃) a 400 ℃ en un frasco de platino sin sellar utilizando una atmósfera de Nitrógeno con un flujo de 20 ml/min. El equipo que se utilizará será una SDT Q600 V20 Thermal Gravimetric. La masa de las muestras que se analizarán variará entre los 5 a 10 mg. Esta técnica nos permitirá determinar la temperatura a la cual la degradación térmica inicia (Tonset) y el cambio en la masa en función al aumento de temperatura. Se realizarán curvas termogravimétricas (DrTG) para identificar la temperatura de degradación máxima (Tdeg max) (Carvalho-Erbetta, C.D. et al. 2012).

5.8.3 INFRARROJO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

Espectroscopia de infrarrojo por la transformada de Fourier por reflectancia total atenuada se empleó un equipo ATR-Thermo Scientific Nicolet 6700. Los espectros se obtendrán en el intervalo de 4000-400 cm^{-1}. Las mediciones se realizarán sin previa preparación, esta técnica se empleará para obtener los grupos funcionales presentes en las muestras.

El espectro de absorción del infrarrojo se colecto a 20 ℃ desde 4000 - 650 cm^{-1} para las muestras de monómeros y copolímeros. Los espectros fueron grabados y almacenados en un espectrofotómetro Perkin Elmer spectrometer operating en el ATR (Attenuated Total Reflectance). Se realizaron 4 barridos a una resolución de 4 cm^{-1}. El análisis FTIR fue llevado a cabo para investigar la presencia de monómeros residuales en los co-polímeros de las formulaciones (Carvalho-Erbetta, C.D. et al. 2012).

5.9 ESTUDIOS DE CUANTIFICACION DE DEXAMETASONA FOSFATO LIBERADA

Para predecir la eficiencia de las nanofibras en el cargado de DEX-F, la liberación del fármaco de cada andamio mucoadhesivo fue estudiada en solución acuosa, pH 7.3. Posteriormente, los andamios se disolvieron en 15 ml de agua destilada. Para después ser filtradas con filtros Whatman de Nylon con un ancho de poro de 0.45 µm. Se realizaron diluciones 1:3 con agua destilada para ajustar las lecturas en un rango adecuado de absorbancia.

Por otra parte, se realizó una curva de calibración a partir de una Solución patrón 2 mg/ml, la cual fue preparada disolviendo 100 mg de DEX-F en 50 ml de agua destilada. La curva de calibración abarco los puntos 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25 y 0.3 mg/ml. A partir de esa curva se calculó la concentración de las diluciones obtenidas de los andamios. Las soluciones obtenidas fueron evaluadas para obtener su absorbancia en un espectrofotómetro HACH DR 6000 a una longitud de onda de 240 nanómetros. (Friedrich, R. B. et al 2009)

5.10 ESTUDIOS DE DEGRADACION

Los estudios de degradación se realizaron al colocar los andamios en una superficie humedecida con solución fisiológica, mientras se registró su periodo de degradación a través de una cámara CANON PC1304 según Xu, Y. et al 2016.

VI. RESULTADOS Y DISCUSIONES

6.1 PREPARACION DE LAS SOLUCIONES

- *Poli (vinil pirrolidona) (PVP):* Se probaron diferentes concentraciones del polímero en un rango de 50 a 70% (p/v) para determinar cuál era la mejor concentración para la solución polimérica en la correcta incorporación de 8 mg DEX-F necesarios para una correcta evolución del paciente según la literatura (De la cruz Carranza, H. O. et al 2013), se observó que la concentración óptima para la producción de fibras después de la integración del fármaco era de 50% de PVP, acorde con los presentado por .

- *Poli (ε-caprolactona)/policarbofilo (PCL/PCF):* de igual manera, se realizaron pruebas con diferentes concentración de PCL en un rango de 10 hasta 15% (w/v) y por separado pruebas de disolución del PCF de 0.1 a 1.5% (w/v) (Morales, J. O. et al 2011), observándose que para la correcta formación de las fibras era necesario una concentración de 10% de PCL/1.25% PCF.

- *Poli (ε-caprolactona) (PCL):* por otra parte, se realizaron fibras de PCL al 10%, acorde con lo demostrado por Colley, H. E. et al 2018.

6.2 ELECTROHILADO

Las soluciones poliméricas fueron creadas en el dispositivo de electrohilado ensamblado en el laboratorio de biomateriales UABC/ECITEC ensamblado por Velasco et al. Las condiciones de electrohilado para cada solución polimérica son mostradas en la tabla 7.

Tabla 7: condiciones de electrohilado por solución

	PVP	PVP/DEX	PCL	PCL/PCF
Voltaje	20 kv	20 kv	20 kv	20 kv
Distancia al colector	15 cm	15 cm	13 cm	13 cm
Flujo	0.36 ml/hr	0.36 ml/hr	0.8 ml/hr	0.8 ml/hr
Humedad	25 - 43 %	25 - 43 %	21 – 30 %	21 – 30 %
Temperatura	20 - 27 °C	20 - 27 °C	22 – 25 °C	22 – 25 °C

La primera capa fue producida a través de la técnica de electrohilado a partir de 1 ml de solución de PVP al 50% (p/v) sobre una lámina de aluminio unida al colector, el andamio cargado con DEX-F fue producido con la misma técnica y polímero en las mismas proporciones añadiendo aproximadamente 8 mg de DEX-F a la solución previo a la técnica de electrohilado. Posterior a su electrohilado la primera capa fue recolectada en su totalidad para posteriormente plegarla sobre si misma hasta quedar con una dimensión de 1 cm de ancho por 1 cm de largo. (De la cruz Carranza, H. O. et al 2013). (Figura 10 a)

La segunda capa se electrohilaron 2 ml de solución de PCL/PCF con una concentración 10%/1.25% respectivamente, sobre la primera capa plegada. Figura 10 b. La tercera capa fue electrohilada sobre las dos capas anteriores sin removerlas del colector, la solución polimérica utilizada fue de PCL al 10% (p/v) (Colley, H. E. et al 2018). (Figura 10 c)

Posteriormente, todo el sistema fue recolectado del aluminio con extremo cuidado para posteriormente recortarlo a las mismas dimensiones de la primera capa. (Figura 10 d)

Posterior a la obtención del sistema completo, fue medido el grosor de este utilizando un Vernier de acero inoxidable (Blackbolt) calibrado en mm, dando como resultado 8.35 mm. (Figura 10 e)

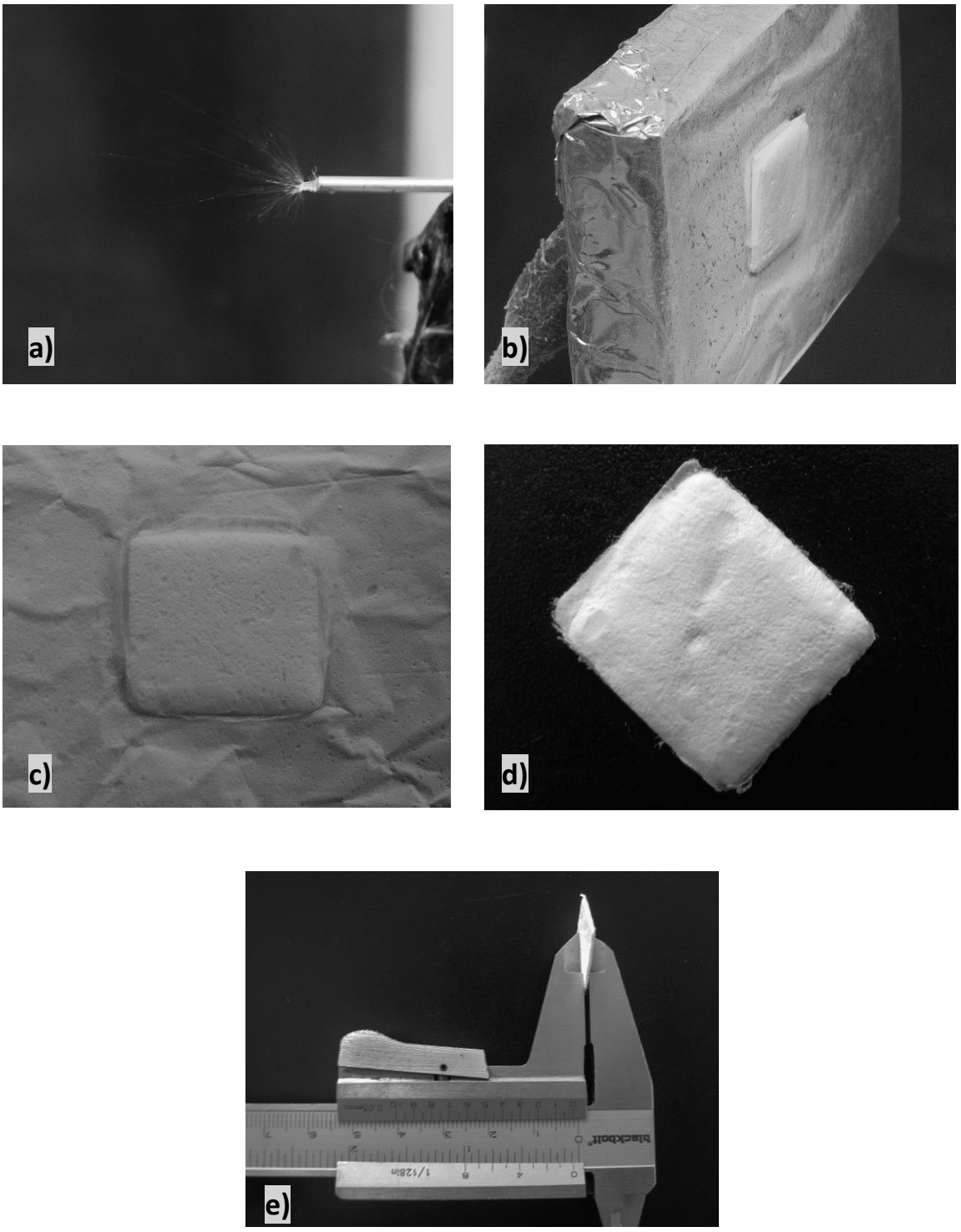

Figura 10. Proceso de electrohilado a) Electrohilado de la primera capa, b) Incorporación de la segunda capa, c) Recubrimiento de PCL, d) Sistema completo, e) Grosor del sistema mucoadhesivo

6.3 MICROSCOPIA DE BARRIDO (SEM)

Se realizaron imágenes a través de un microscopio de emisión de campo JEOL JSM 7600F con un voltaje acelerado de 20 kV de cada una de las capas del sistema obteniéndose los siguientes resultados:

Durante la evaluación las imágenes obtenidas a través de SEM, se pudo observar la formación de fibras más delgadas en la primera capa (PVP/DEX-F) después de la incorporación de la DEX-F, además se identificó la formación de ciertos abultamientos en una proporción relativamente baja en dichas fibras, como se puede observar en la Figura 11.b.

Así mismo, se puede percatar la formación de bulbos porosos a lo largo de todas las fibras en el andamio de la tercera capara conformada en su totalidad de PCL acorde con lo encontrado por Katsogiannis, K. A. G. et al 2015, esto debido a la presencia de las capas anteriores que pueden estar interfiriendo en el campo eléctrico entre la punta de la aguja y placa recolectora, se puede apreciar en la segunda capa (PCL/PCF) que la formación de fibras no se ve afectada por la incorporación del polímero adhesivo (PCF). Figura 11 c, d

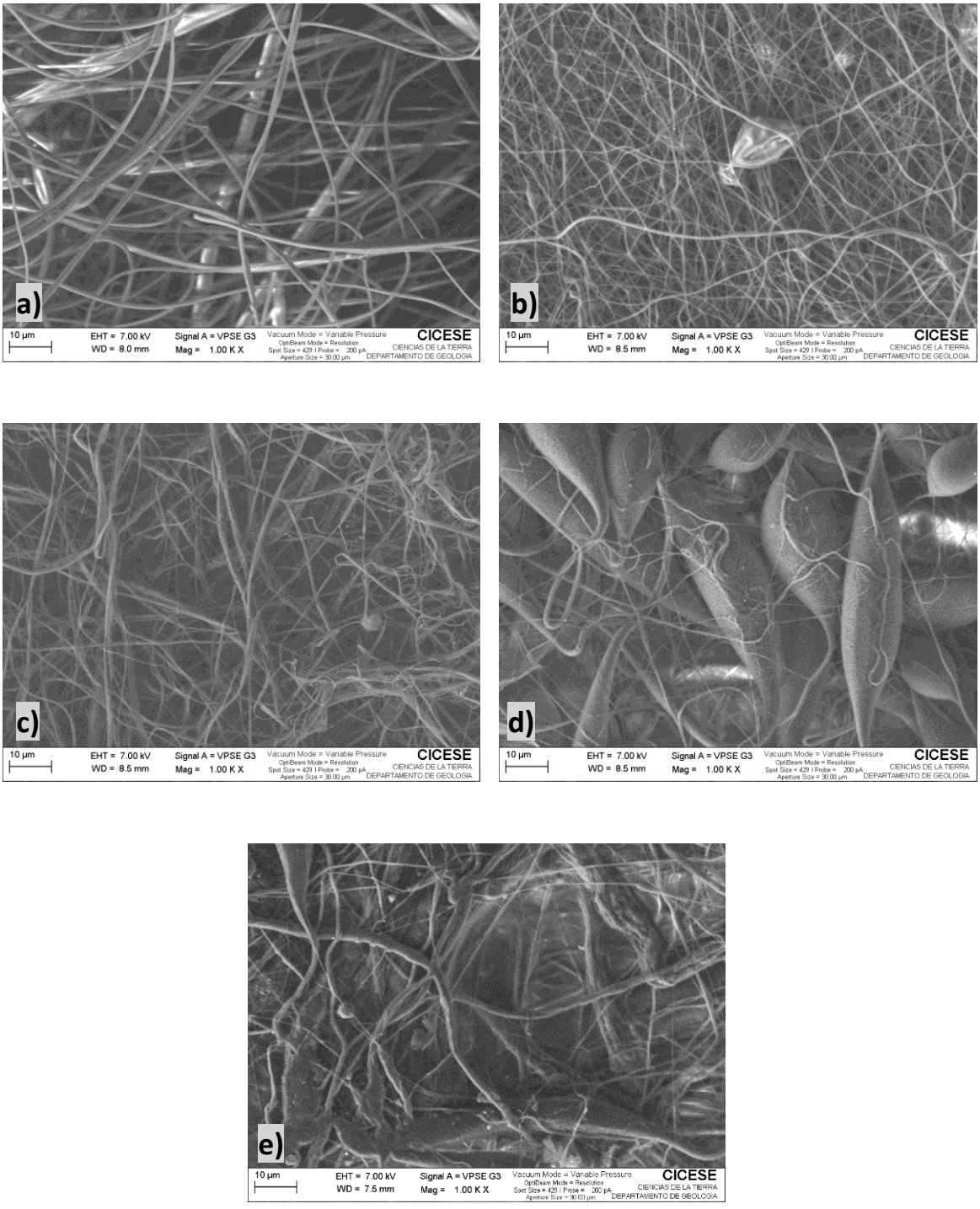

Figura 11. Imágenes de SEM: a) primera capa (PVP), b) primera capa cargada (PVP/DEX-F), c) segunda capa (PCL/PCF), d) Tercera capa (PCL), e) Sistema completo

Por su parte, en la micrografía del sistema mucoadhesivo completo puede destacarse tanto la presencia de bulbos de tamaño reducido, así como de fibras de diferentes diámetros, también observado en otros sistemas multicapas reportados en Radakovic, D. et al 2017. Figura 11 e

6.4 DIÁMETRO PROMEDIO DE LAS FIBRAS Y PORCENTAJE DE POROSIDAD

Se empleo el software Imagen J para medir el diámetro de las fibras y el porcentaje de área porosa en las membranas. Las imágenes se seleccionaron a una amplificación uniforme de entre las imágenes tomadas, la cual fue de 1,000x para todas las muestras.

Posteriormente se evaluaron 10 mediciones del ancho de fibra aleatoriamente en cada imagen, de acuerdo a Suarez-Franco, J. L. et al 2018, para posteriormente obtener el ancho de fibra y la porosidad para cada una de ellas, de aquí se obtuvo el promedio para cada una de las capas como se muestra en la tabla 8. Las mediciones individuales de cada fibra se muestran en el anexo 1.

Tabla 8. Promedio de diámetro de fibra y porcentaje de porosidad por capa

CAPA (Polímero)	Diámetro (µm)	Porosidad (%)
PVP (BCO)	1.1058	75.062
Primera capa (PVP)	1.2384	64.878
Primera capa cargada (PVP/DEX-F)	0.8894	63.141
Segunda capa (PCL/PCF)	1.0429	61.677
Tercera capa fibras (PCL)	1.5647	68.221
Tercera capa bulbos (PCL)	14.468	68.221
Sistema completo (PVP/DEX/PCL/PCF)	1.5951	65.108

Durante la evaluación de los resultados arrojados por el software image J, se puede observar la disminución del diámetro de las fibras en la primera capa cargada con el fármaco DEX-F en comparación con las nanofibras de PVP, debido a que la

incorporación de este afecta la conductividad y concentración de la solución, mientras que el porcentaje de porosidad presenta una variable considerablemente pequeña entre estas dos capas.

Por otra parte, se mostró un incremento significativo en el diámetro de fibra entre la segunda capa (PCL/PCF) y la tercera capa (PCL), se cree debido a la deficiencia de campo eléctrico como consecuencia de la presencia de las capas anteriores presentes en el colector metálico para su recubrimiento. También se observa la presencia de bulbos de tamaño considerable en la tercera capa (PCL) por la misma interferencia. Así mismo también te percato del incremento del porcentaje de porosidad en la tercera capa donde se localizan los bulbos.

El diámetro de promedio de fibra en el sistema mucoadhesivo completo se ve afectado por la presencia de las fibras gruesas de la tercera capa por lo que es relativamente parecido al que se observa en el PCL, esto debido a la posición de la muestra al momento de tomar la micrografía; por su parte, la porosidad se observa están en un rango intermedio entre el presentado por todas las capas, debido a la sobreposición de estas en el mucoadhesivo.

6.5 CARACTERIZACION QUIMICA DEL SISTEMA MUCOADHESIVO

6.5.1 CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC)/ ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO (TGA)

Las fibras por separado, así como el sistema completo fueron evaluadas en el equipo TA instruments SDT Q600 V20 Thermal Gravimetric con una velocidad de calentamiento de 10 ˚C/ min, en un intervalo de temperatura de 0 ˚C hasta los 700 ˚C y en una atmósfera de nitrógeno. Se evaluó simultáneamente los resultados de DSC y TGA, La revisión de estos se describe a continuación:

- *PVP al 50% (BCO):* Se muestra el primer deceso perteneciente a la evaporación de humedad y congruente con los puntos de los solventes a 54°C de acuerdo a la literatura, también se puede destacar la temperatura de transición vítrea a 184°C estipulado entre 160 - 180°C en bases de datos de referencia (Figura 12) (Peniche, C.et al 1993). Además, se observa el proceso de descomposición llegando a una descomposición completa a los 466°C aproximadamente consistente con lo encontrado de este polímero.

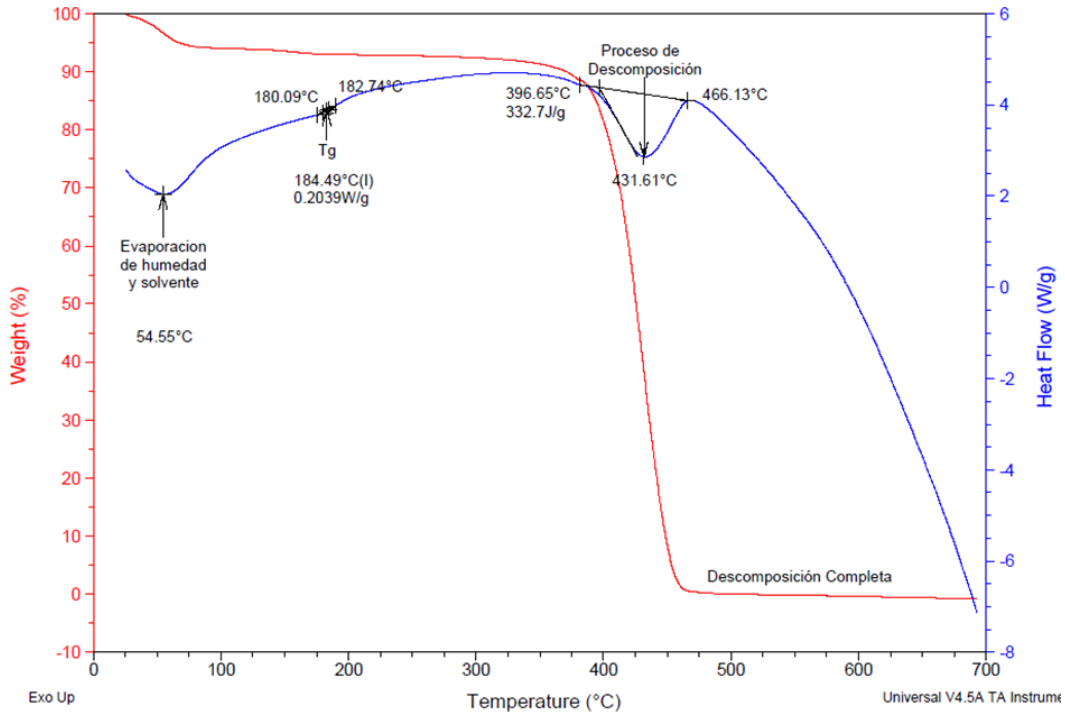

Figura 12. Curva TGA/DSC de andamios de PVP al 50%

- DEX-F (BCO): El análisis de la curva obtenida muestra un pico a 63.2°C congruente con la evaporación de humedad y solvente. Además, se puede identificar el siguiente pico a 235.36°C (Figura 13), relacionado a el proceso de cristalización del fármaco, seguido de dos procesos de descomposición parcial a 227.39°C y otro a 345.72°C, este presenta una descomposición incompleta terminando alrededor de los 500°C, acorde con la literatura. (Alami-Milani, M. et al 2018)

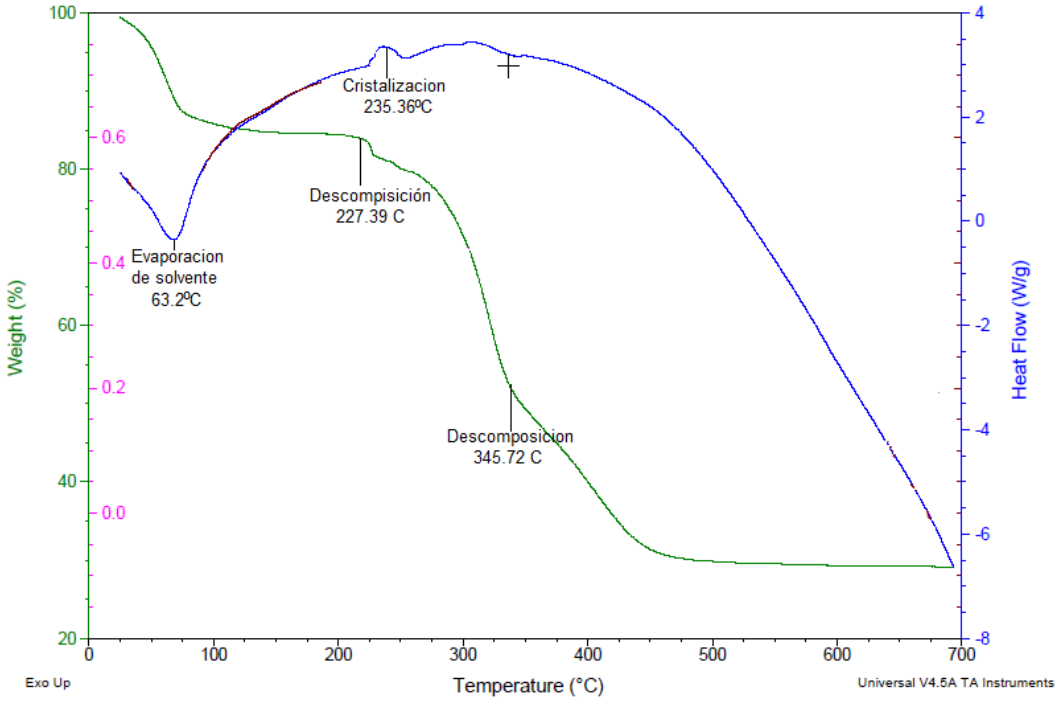

Figura 13. Curva TGA/DSC de dexametasona fosfato

- PVP/DEX-F al 50%/ 8 mg (Capa de Liberación): Posterior a la incorporación del fármaco DEX-F en la capa de liberación se realizó el ensayo TGA, observándose el primer descenso de temperatura entre los 50-60°C al igual que el polímero y el fármaco por separado esto es consistente con la evaporación de humedad del andamio y residuos de solventes (D'ávila, C.E. C. et al 2012). Por otra parte, se pueden observar que la descomposición de DEX-F es in proceso incompleto debido a su cristalización (Alami-Milani, M. et al 2018), mientras que la descomposición del PVP se da de manera completa, el andamio formado de ambos presenta un comportamiento térmico parecido al PVP, debido a su concentración en relación con DEX-F, más sin embargo este posee una descomposición incompleta congruente con la incorporación del fármaco en la formación de las fibras del material polimérico. (Figura 14)

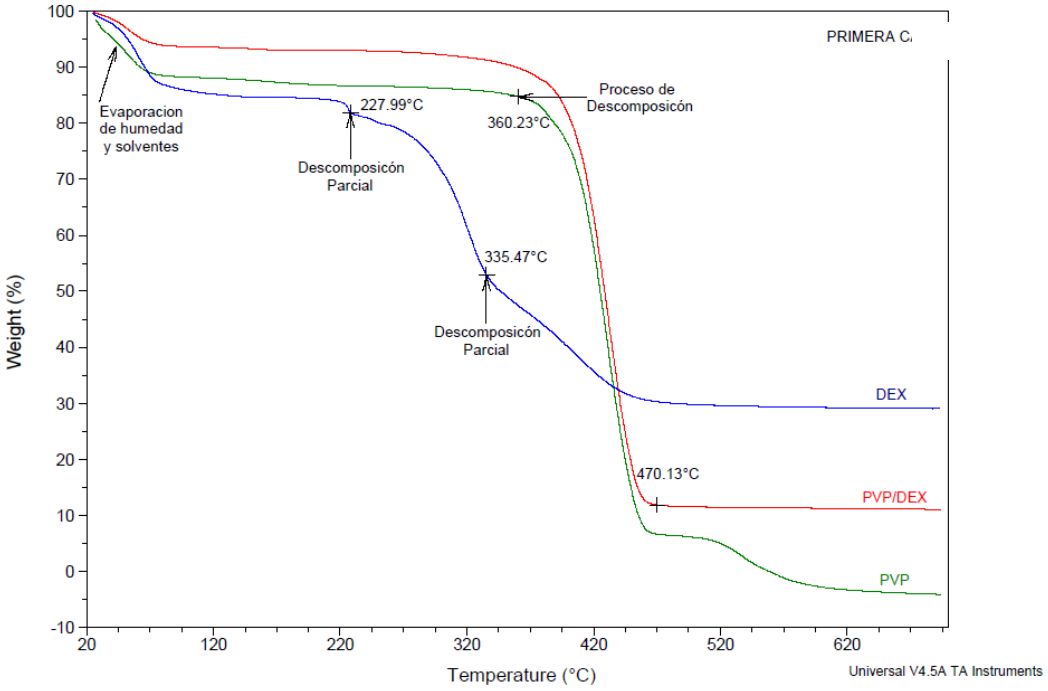

Figura 14. Curva TGA de andamio PVP/DEX-F

- PCL al 10% (BCO/Capa Impermeable): Después de la evaluación de las curvas de TGA/DSC se arrojaron las siguientes observaciones: por un lado, se observa claramente la formación de un proceso exotérmico a 58.92°C correspondiente a la temperatura de fusión del polímero PCL según Aliah, N. N. and Ansari, M. N. M. 2017. Por otra parte, se observa congruencia en el proceso de descomposición entre las curvas de TGA y DSC, semejante a los reportados en la literatura. Además, se puede observar un proceso de descomposición completo a 459.51°C. (Figura 15)

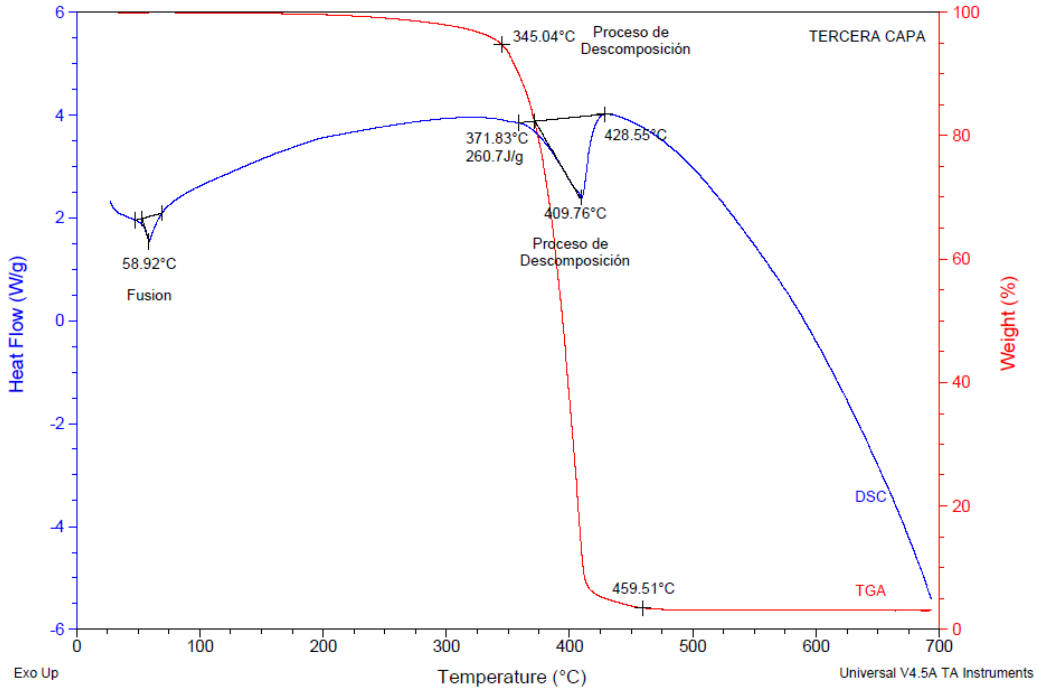

Figura 15. Curva TGA/DSC de PCL

- PCF (BCO): Posterior al ensayo realizado en las curvas de TGA y DSC, se aprecia un descenso en la curva correspondiente a la evaporación de humedad y residuos de solvente, al igual que en las curvas de los polímeros anteriores. Además, se puede apreciar claramente que el polímero mucoadhesivo PCF presenta dos procesos de descomposición parciales el primero alrededor de los 150°C y otro aproximadamente con un inicio a 260°C, de acuerdo a lo publicado en la literatura (Tardelli, E. R. et al 2014). Así mismo se es apreciable que el polímero presenta una descomposición incompleta, debido a su cristalización. (Figura 16)

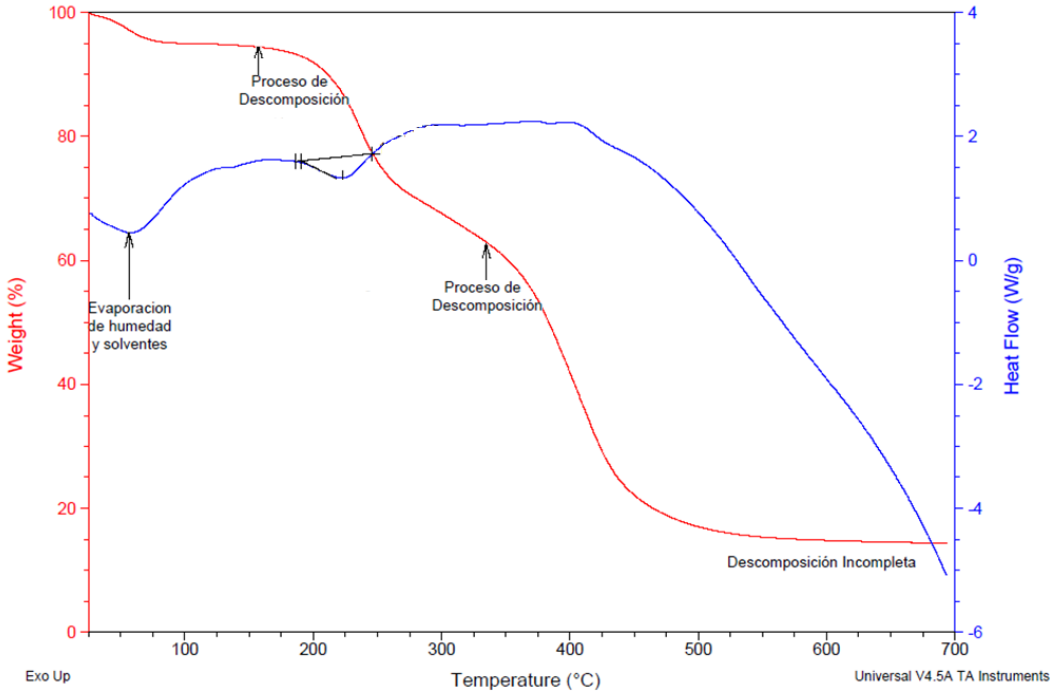

Figura 16. Curva TGA/DSC de PCF

- PCL/PCF al 10%/1.25% (capa mucoadhesiva): Es posible visualizar en el análisis termogravimétrico del andamio formado por el polímero base PCL y el polímero adhesivo PCF, que el PCF presenta descomposiciones parciales resultante de sus grupos funcionales a una temperatura de 158.54°C y 245.5°C, acorde con la literatura (Tardelli, E. R. et al 2014). Por otra parte, se aprecia una pérdida de peso resultante de la humedad absorbida por los polímeros, mientras que el PCL demuestra más estabilidad durante el proceso. Las fibras creadas tras la formación del andamio a partir de la mezcla de estos dos polímeros tienen características termogravimétricas predominantes del PCL, debido a que PCL es el polímero que se encuentra en mayor concentración, sin embargo, también se pueden observar características específicas del PCF como la descomposición parcial a 245 y una descomposición incompleta, demostrando la incorporación del polímero en las fibras. (Figura 17)

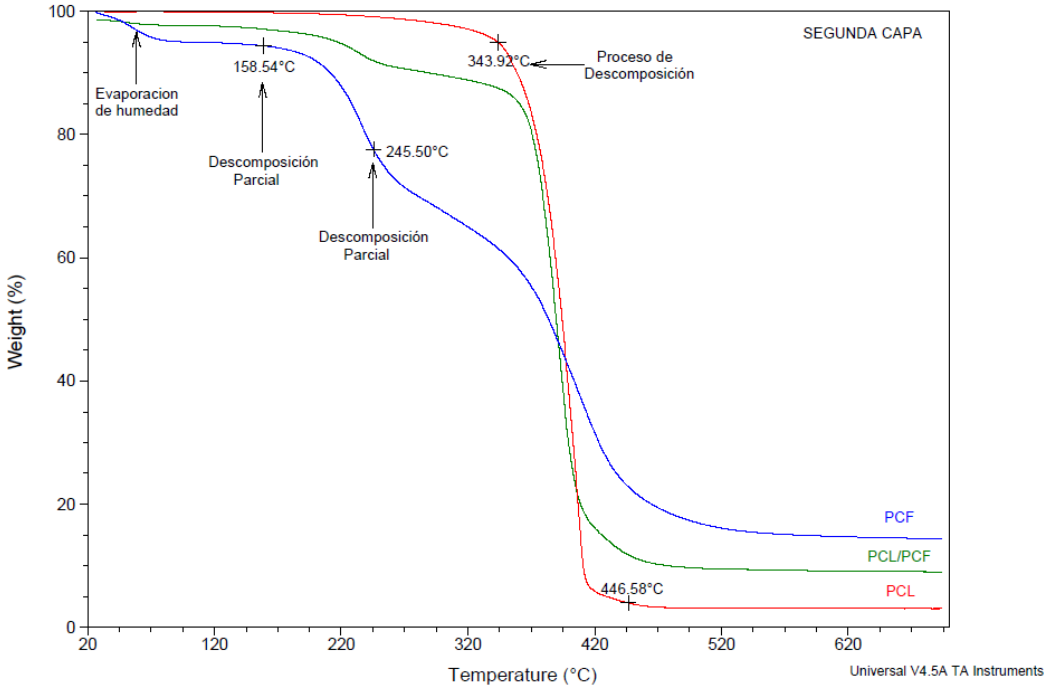

Figura 17. Curva TGA de andamio PCL/PCF

- PVP/PCL/PCF al 50%/10%/1.25% (Sistema Completo): En el análisis de los resultados es apreciable la perdida de humedad y residuos de solvente al igual que el resto de los termogramas en los polímeros individuales y los andamios congruentes con lo reportado por Manals-Cutiño, E. et al 2011. La curva de TGA del sistema completo demuestra mayor comportamiento térmico similar al PVP debido a que es el polímero en mayor concentración en el sistema. Además, se observa claramente eficiente estabilidad térmica, por lo que es posible la esterilización por UV y por calor sin degradarse a altas temperaturas. Por otra parte, se puede observar que se degrada casi en su totalidad después de los 462.12°C. (Figura 18)

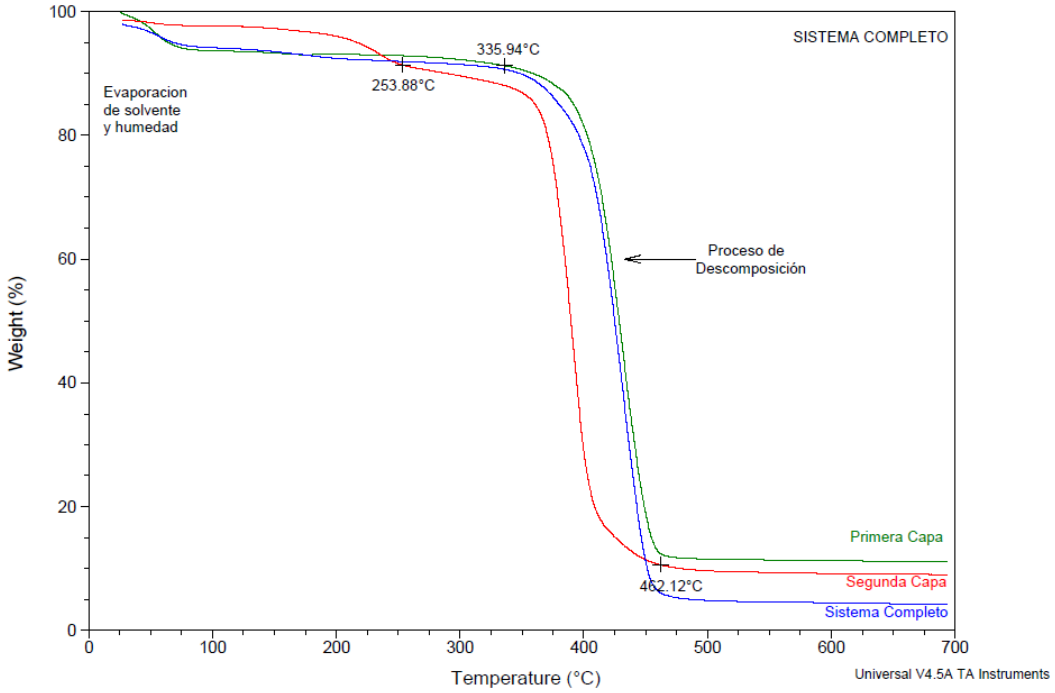

Figura 18. Curva TGA de sistema mucoadhesivo (PVP/PCL/PCF/DEX-F)

6.5.2 INFRARROJO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

Se realizaron ensayos de FTIR a través de un espectrómetro FT-IR Nicolet iS10 de Thermo Scientific, antes y después de la incorporación de los andamios poliméricos (PCL) con el polímero mucoadhesivo (PCF), así como de la incorporación del fármaco (DEX-F) con el polímero de liberación (PVP). Los espectros resultantes fueron comparados con bases de datos de espectros poliméricos y tablas de localización, que nos permitan determinar e identificar picos característicos de los grupos funcionales de cada polímero.

En el análisis de los resultados arrojados por el espectro obtenido bajo la técnica de FTIR por el PVP se logró localizar la banda ancha de sobretono a 3410 cm^{-1} correspondiente a la tensión característica del doble enlace producido entre la unión de C=O, de la misma manera se ubicó a un numero de onda de 1287 cm^{-1} el estiramiento del enlace C-N presente en este polímero (Anasuya K. V. y Veeraiah,

M. K. 2014). Por separado se realizó el estudio para la DEX-F encontrando el estiramiento de la unión de un grupo -OH a 3391 cm^{-1}, aunado a esto se encontró a 1136 cm^{-1} característico de la unión de C-F presente en la estructura de este glucocorticoide fluorado (Silva, S. S. et al 2013). Aunado a esto se pudo observar que estos poseen similitudes en cuanto al número de onda, como el estiramiento de grupo -OH y la banda ancha producida por la unión de C=O alrededor de un numero de onda de 3000 cm^{-1}, de igual manera el pico correspondiente a la tensión de enlace C=O del PVP y el pico de tensión de enlace C=C de la DEX-F en un numero de onda próximo a 1600 cm^{-1} debido a lo antes mencionado, así como, el hecho de que el PVP se presenta en mayor cantidad, la primera capa posee espectro parecido al del PVP mientras que la DEX-F debido a su baja concentración en relación con el PVP no se puede identificar su correcta incorporación al andamio en el espectro. (figura 19)

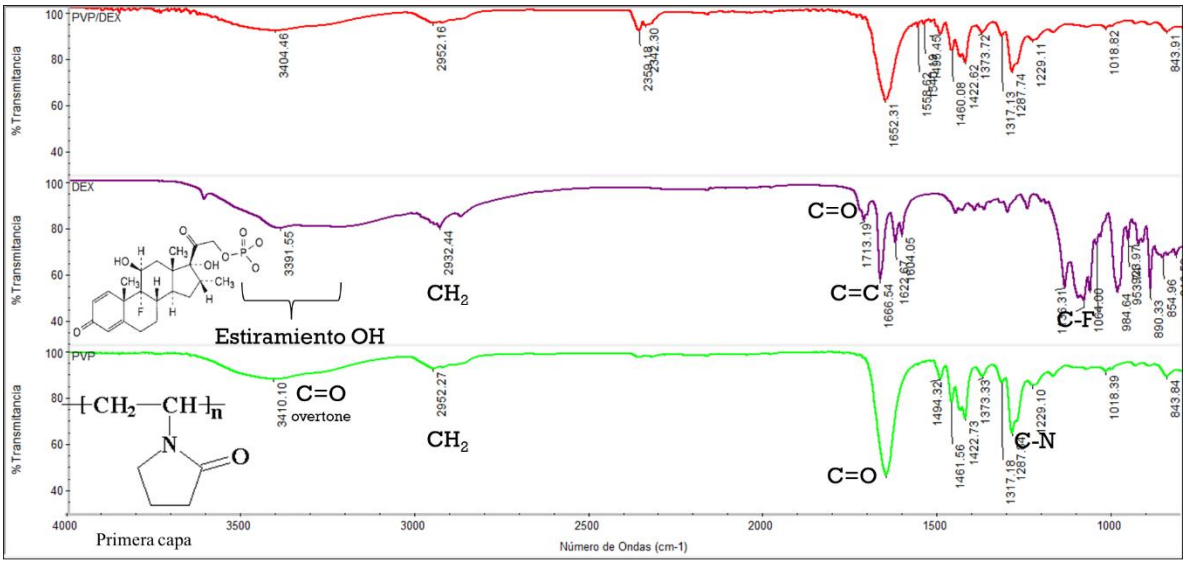

Figura 19. Espectro FTIR de dexametasona fosfato (DEX-F), poli (vinil pirrolidona) al 50% (PVP), primera capa (PVP/DEX-F)

Después de Realizar el ensayo para la segunda capa (PCL/PCF), así como de sus espectros individuales, el análisis de los resultados arrojo la siguiente información, se puede visualizar la presencia de una banda ancha a un numero de onda de 2944 cm^{-1} correspondiente al estiramiento del grupo funcional -OH, así

como, un pico a 1698 cm^{-1} congruente con la presencia de la tensión del enlace C=O, enlaces representativo del polímero el PCL de acuerdo a Elzein, T. et al 2004. En un ensayo por separado se obtuvo el espectro del PCF, encontrando una banda característica con el grupo -CH_2 a 2936 cm^{-1}, de igual manera, se identificó el pico propio de la tensión del enlace C=O a 1727 cm^{-1} típicos de este polímero según Wasnik, M. N. et al 2014. Estos dos polímeros poseen ciertas similitudes en cuanto a número de onda, como la presencia de la banda alrededor de 2900 cm^{-1} representativa del grupo -OH o -CH_2, además de un pico presente a 1700 cm^{-1} presente en ambos polímeros de la unión de C=O y otro a 1100 cm^{-1} del enlace C-O. Debido a la diminuta cantidad de PCF 1.25% en comparación con el 10% de PCL, no se puede observar mucha diferencia en el espectro de las nanofibras de ambos polímeros a través de este espectro. (Figura 20)

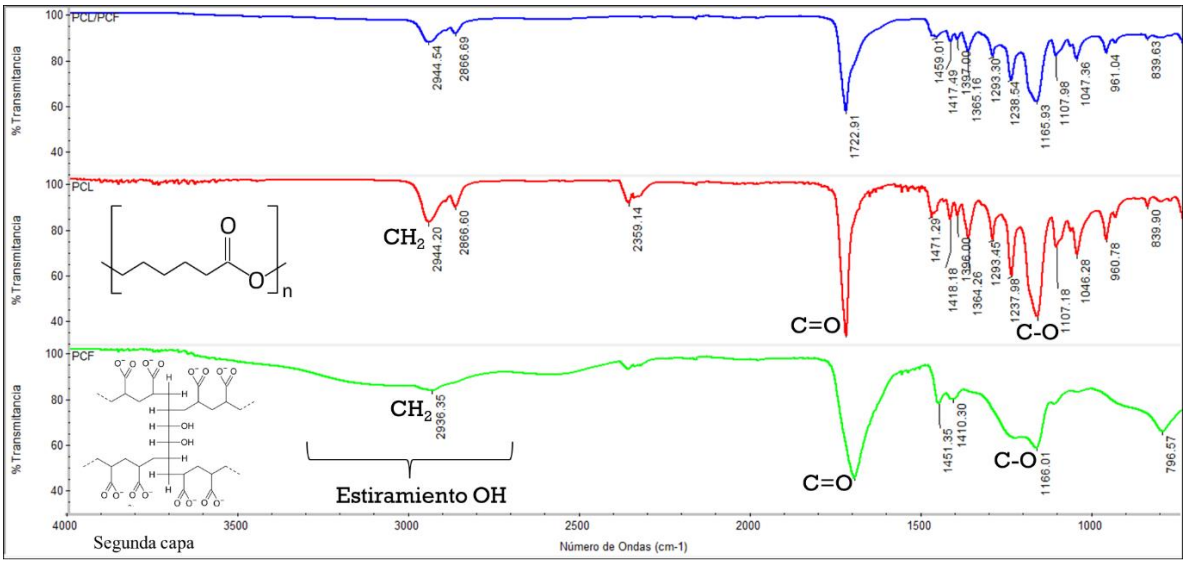

Figura 20. Espectro FTIR de Policarbofilo *"Noveon"* (PCF), Poli (ε-caprolactona) al 10% (PCL), segunda capa (PCL/PCF), tercera capa (PCL)

De manera simultánea, se realizaron ensayos de FTIR del sistema mucoadhesivo completo, incluyendo las 3 capas (PVP/PCL/PCF/DEX-F), el estudio se realizó por ambos lados del sistema para verificar sus espectros por separado, analizando ambos no se encontró diferencia entre el espectro tomado del lado del polímero cargado con fármaco (PVP) o bien del polímero impermeable (PCL).

De la misma manera, se compararon los espectros del sistema completo con la primera y segunda capa, donde se observa que el espectro un comportamiento parecido al PCL, esto se debe, a que en el sistema mucoadhesivo se encuentran varias capas de PCL en relación con la de PVP, siendo el PCL el polímero que se encuentra en mayor proporción en el sistema. (Figura 21)

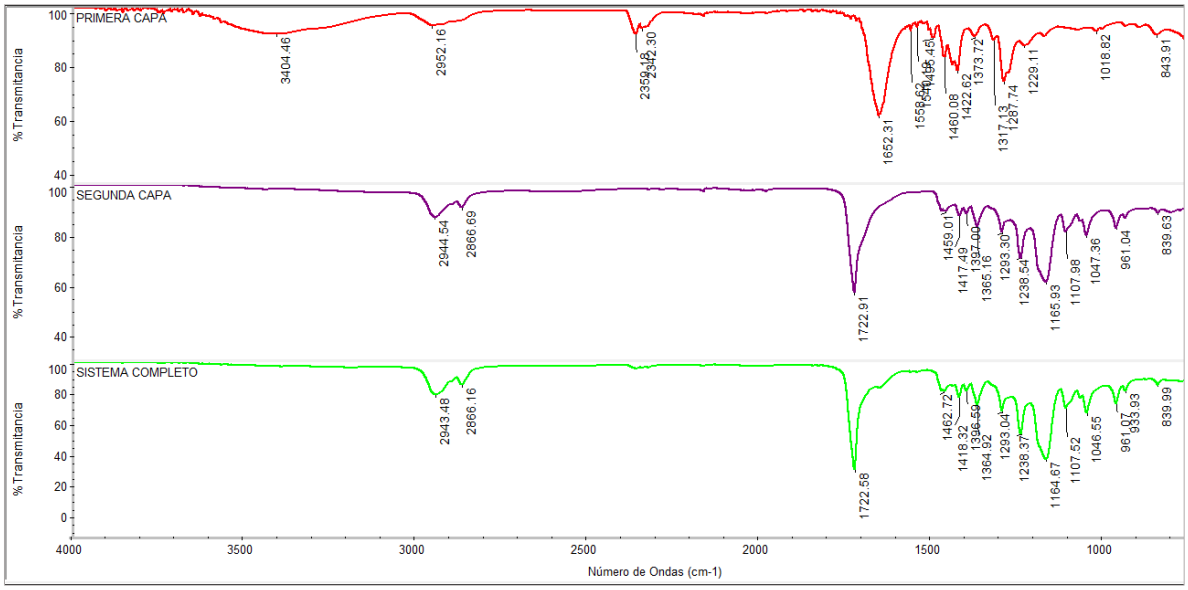

Figura 21. Comparación del espectro de primera capa (PVP/DEX-F), segunda capa (PCL/PCF), sistema completo (PVP/DEX/PCL/PCF).

6.6 EVALUACION DE LA CUANTIFICACION DE DEXAMETASONA FOSFATO

Se empleo una solución patrón de 2 mg/ml, para la realización de una curva de calibración con un intervalo de 0.05 a 0.3 mg/ml. Las soluciones de esta curva fueron analizadas para obtener su absorbancia en un espectrofotómetro de rango UV-VIS marca HACH modelo 6000, las absorbancias obtenidas fueron graficadas contra las concentraciones de cada dilución como se muestra en la imagen 22.

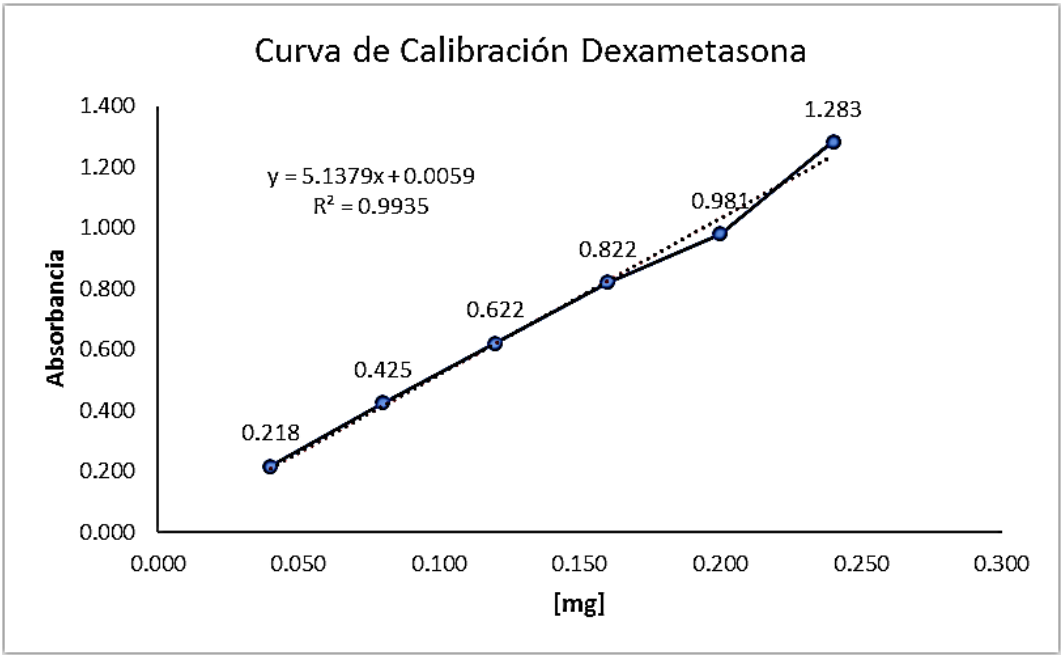

Figura 22. Curva de Calibración de dexametasona fosfato.

En la presentación de los resultados obtenidos por la curva de calibración podemos destacar que esta presenta una linealidad de 0.9935.

Por otra parte, los andamios formados por las fibras electrohiladas fueron disueltos en 15 agua destilada, filtrados a treves de filtros de jeringas Whatman con un ancho de poro de 0.45 µm de poro, al finalizar, las soluciones fueron diluidas 1:3 con agua destilada. Cada una de las diluciones fueron analizadas en el espectrofotómetro, obteniendo los resultados mostrados en la tabla 9.

Tabla 9. Absorbancias obtenidas por espectrofotometría y concentraciones calculadas.

	Abs	[mg]	dil 1:3	[mg] Total	[mg] real	% Rec
SC (1)	0.775	0.150	0.449	*6.736*	**8.2**	*82.15*
SC (2)	0.909	0.176	0.527	*7.910*	**8.6**	*91.97*
SC (3)	0.632	0.122	0.366	*5.484*	**8.4**	*65.28*

En la tabla 9, se puede observar que los porcentajes de fármaco recuperado de los andamios son variables, lo cual puede deberse a las condiciones de electrohilado dependientes de factores ambientales entre otros, se obtuvo un promedio de recuperación de 79.8 %.

6.7 EVALUACION DE DEGRADACION DEL POLIMERO

Estudios de tiempo de degradación fueron llevados a cabo según Xu, Y. et al 2016, estos se realizaron individualmente y por capa, colocando los andamios de fibras poliméricas en una superficie impregnada con una solución fisiológica Cs de PISA 0.9% de cloruro de sodio. Las muestras fueron cortadas con tijeras estériles, se tomaron de manera que los pesos finales fueran alrededor de 10 mg. Durante los periodos de degradación los cambios dimensionales y morfológicos fueron captados por una cámara profesional CANON PC1304, hasta su total desintegración. Los resultados obtenidos son mostrados a continuación.

- PVP (50%): Durante la desintegración de las fibras de PVP, se observó que el tiempo de degradación de las muestras por triplicado poseen un tiempo de degradación total de 14,33 segundos en promedio (Tabla 10). (Vanharova, L. et al 2017) Los cambios morfológicos que se presentaron se muestran en la Figura 23.

Tabla 10. Tiempo de degradación de fibras de PVP (50%)

Muestra	Masa	Tiempo Degradación
PVP (1)	10.0 mg	13 seg
PVP (2)	10.1 mg	14 seg
PVP (3)	10.2 mg	16 seg

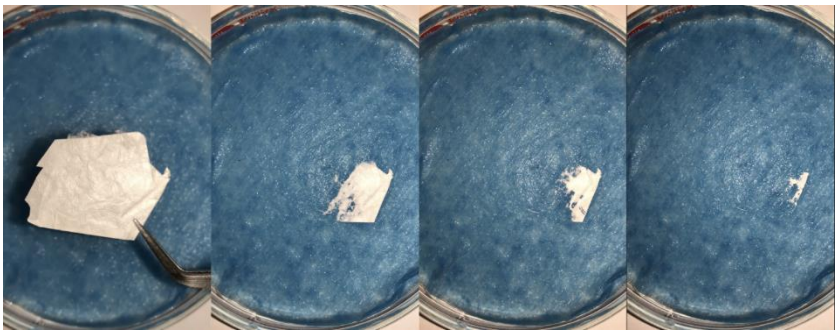

Figura 23. Cambios morfológicos de fibras de PVP (50%)

- PVP/DEX-F (50%/8 mg): en el transcurso de la desintegración de los andamios formados por PVP/DEX-F, realizados por triplicado, fue posible apreciar que el tiempo de degradación total de los andamios, en relación con las fibras de PVP (polímero base), fue extendido a más del doble de su valor, siendo el promedio de las 3 muestras de 33.0 segundos, los tiempos individuales son mostrados en la tabla 11. Las modificaciones morfológicas fueron registradas durante este proceso en la imagen 24.

Tabla 11. Tiempo de degradación de andamios PVP/DEX-F

Muestra	Masa	Tiempo Degradación
1C (1)	10.2 mg	32 seg
1C (2)	10.3 mg	30 seg
1C (3)	10.5 mg	37 seg

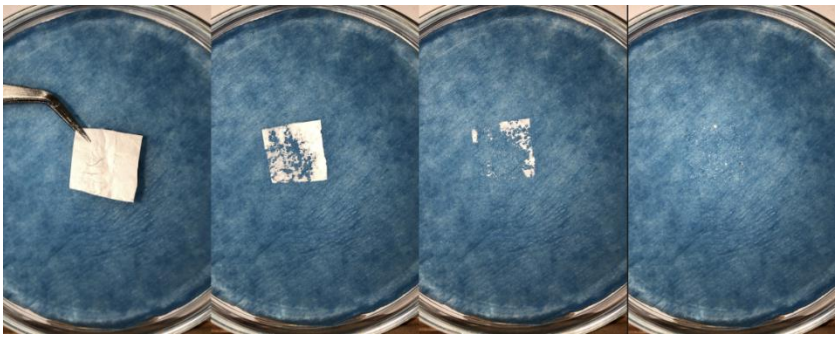

Figura 24. Cambios morfológicos de andamios de PVP/DEX-F (50%/8 mg)

- PCL (10%): El proceso de degradación del PCL fue realizado por triplicado, y los tiempos de degradación son presentados en la tabla 12. El tiempo promedio de desintegración fue registrado fue mayor a 3 días acorde con lo demostrado en Lam, C. X. F. et al 2009, las muestras de las fibras de PCL no mostraron cambios dimensionales, sin embargo, se puede observar que el andamio es mas flexible en medio acuoso. (Figura 25)

Tabla 12. Tiempo de degradación de fibras de PCL (10%)

Muestra	Masa	Tiempo Degradación
3C (1)	10.8 mg	>3 días
3C (2)	10.6 mg	>3 días
3C (3)	10.9 mg	>3 días

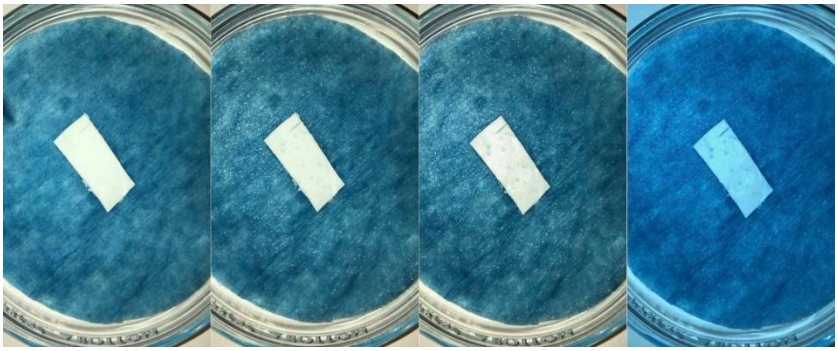

Figura 25. Cambios morfológicos de fibras de PCL (10%)

- PCL/PCF (10%/1.25%): Por último, se realizaron los ensayos para la obtención de tiempos de degradación de los andamios formados por los polímeros PCL/PCF, los resultados obtenidos fueron congruentes con el polímero base PCL, siendo el tiempo de degradación promedio mayor a 3 días, los resultados y pesos individuales son mostrados en la tabla 13. Al igual que las fibras de PCL, no se observan cambios dimensionales o morfológicos en los andamios como se pudo registrar en la imagen 26.

Tabla 13. Tiempo de degradación de andamios PVP/DEX-F

Muestra	Masa	Tiempo Degradación
2C (1)	10.6 mg	>3 días
2C (2)	10.4 mg	>3 días
2C (3)	10.0 mg	>3 días

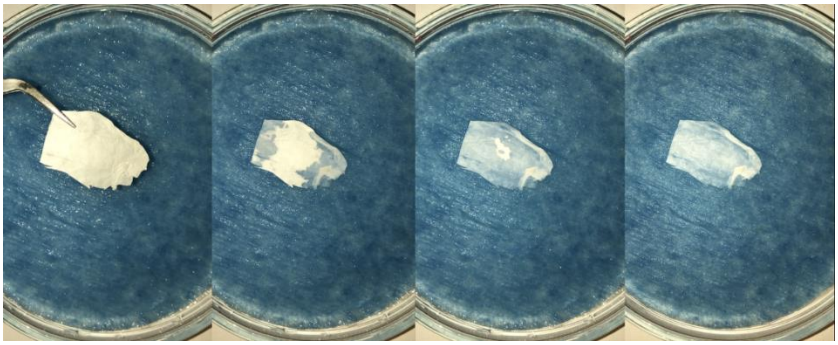

Figura 26. Cambios morfológicos de andamios de PCL/PCF (10%/1.25%)

VII. CONCLUSIONES

Durante el presente trabajo de investigación se logró diseñar un sistema mucoadhesivo para su potencial uso en la liberación de DEX-F tras la extracción quirúrgica de un tercer molar impactado. Este logro se consiguió mediante la integración de diferentes andamios de fibras poliméricas, fabricadas mediante la técnica de electrohilado.

El sistema mucoadhesivo fue diseñado y construido por 3 capas:

- Capa de liberación: formada por el polímero PVP al 50% y cargada con 8 mg de DEX-F.
- Capa de adhesión: andamio de fibras creado por dos polímeros en diferentes concentraciones, PCL al 10% y PCF al 1.25%.
- Capa impermeable: constituido por fibras de PCL al 10%.

En base a los resultados obtenidos durante los ensayos realizados durante este proyecto se considera que este sistema puede ser eficiente para liberación de DEX-F unidireccionalmente en la mucosa oral, esto debido a los hallazgos mencionados a continuación.

Se puede percatar que existe una visible integración del PVP y la DEX-F en solución de metanol, no obstante, en base a los resultados arrojados por del software Image J, se observa que la DEX-F afecta la conductividad de la solución polimérica (PVP) resultando en la disminución del diámetro de fibra. Así mismo, durante la interpretación del análisis termogravimétrico, se presenta una descomposición incompleta congruente con la presencia de dicho fármaco.

Por otra parte, en el tiempo de degradación de la capa de liberación es posible apreciar que le presencia de la DEX-F retrasa el tiempo de degradación de las fibras de 14.33 a 33.0 segundos.

Según los estudios de termogravimétricos los andamios fabricados por la mezcla polimérica PCL/PCF, muestran primordialmente el comportamiento del polímero base PCL, pero ciertas características del polímero adhesivo como lo es la descomposición parcial del andamio a una temperatura de 245°C, congruente con lo observado en el polímero PCF.

Por su parte, durante los estudios de degradación no se aprecia cambio aparente durante el proceso, solo cabe destacarse que el andamio polimérico se vuelve más maleable conforme transcurre el tiempo en un ambiente húmedo.

Según los ensayos termogravimétricos el sistema completo presenta características térmicas predominantes de PVP debido a concentración de este polímero, se aprecia una excelente estabilidad térmica a altas temperaturas, lo cual puede ser una característica ideal al llevarse a cabo un proceso de esterilización, previo a su análisis *"in vivo"*. Conforme el análisis del software Image J, el diámetro de fibra en el sistema completo, así como la porosidad son muy similares a las del polímero PCL, debido a que está compuesto por dos capas de este polímero.

Respecto a los ensayos de liberación y recuperación del fármaco DEX-F, es posible visualizar que este puede ser variable, dependiendo principalmente de las condiciones del proceso al momento del electrohilado. Aun así, la recuperación promedio es de 79.8%

Por otro lado, este proyecto no contempla el análisis de la biocompatibilidad *in vitro* o *in vivo*, así como ensayos de liberación en la mucosa oral, lo cual puede ser evaluado en futuros estudios.

VIII. REFERENCIAS

1. Ahmed FE, Lalia BS, Hashaikeh R. A review on electrospinning for membrane fabrication: Challenges and applications. Desalination. 2015;356:15-30. doi:10.1016/j.desal.2014.09.033

2. Alami-Milani M, Zakeri P, Valizadeh H, Salehi R, Jelvehgari M. Preparation and Evaluation of PCL-PEG-PCL Micelles as Potential Nanocarriers for Ocular Delivery of Dexamethasone. Vol 21.; 2018. doi:10.22038/ijbms.2017.26590.6513

3. Aliah NN, Ansari MNM. Thermal analysis on Characterization of Polycaprolactone (PCL) – Chitosan Scaffold for Tissue Engineering. Int J Sci Res Eng Technol. 2017;6(2):76-80. www.ijsret.org.

4. Anasuya K V, Veeraiah MK. Synthesis and Characterisation of Poly (Vinylpyrrolidone)-Nickel (II) Complexes. IOSR J Appl Chem (IOSR-JAC. 2014;7(8):61-66. www.iosrjournals.orgwww.iosrjournals.org.

5. Bhardwaj N, Kundu SC. Electrospinning: A fascinating fiber fabrication technique. Biotechnol Adv. 2010;28(3):325-347. doi:10.1016/j.biotechadv.2010.01.004

6. Boddupalli B, Mohammed Z., Nath R, Banji D. Mucoadhesive drug delivery system: An overview. J Adv Pharm Technol Res. 2010;1(4):381. doi:10.4103/0110-5558.76436

7. Bouloux GF, Steed MB, Perciaccante VJ. Complications of Third Molar Surgery. Oral Maxillofac Surg Clin. 2007;19(1):117-128. doi:10.1016/j.coms.2006.11.013

8. Brako F, Thorogate R, Mahalingam S, Raimi-Abraham B, Craig DQM, Edirisinghe M. Mucoadhesion of Progesterone-Loaded Drug Delivery

Nanofiber Constructs. ACS Appl Mater Interfaces. 2018:acsami.8b03329. doi:10.1021/acsami.8b03329

9. Campisi G, Paderni C, Saccone R, Di Fede O, Wolff a, Giannola LI. Human buccal mucosa as an innovative site of drug delivery. Curr Pharm Des. 2010;16(6):641-652. doi:10.2174/138161210790883778

10. Carvalho F., Bruschi ML, Evangelista RC, Gremiao MPD. Mucoadhesive drug delivery systems. Drug Dev Ind Pharm. 1997;23(5):489-515. doi:10.4103/0975-7406.76478

11. Casper CL, Stephens JS, Tassi NG, Chase DB, Rabolt JF. Controlling surface morphology of electrospun polystyrene fibers: Effect of humidity and molecular weight in the electrospinning process. Macromolecules. 2004;37(2):573-578. doi:10.1021/ma0351975

12. Chaturvedi M, Kumar M, Pathak K. A review on mucoadhesive polymer used in nasal drug delivery system. J Adv Pharm Technol Res. 2011;2(4):215. doi:10.4103/2231-4040.90876

13. Cohen MJ, Jangro WC, Neff D. Chapter 1 - Pathophysiology of Pain. In: Freedman MK, Gehret JA, Young GW, Kamen LBBT-CNPS, eds. Elsevier; 2018:1-5. doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-323-48566-1.00001-2

14. Colley HE, Said Z, Santocildes-Romero ME, et al. Pre-clinical evaluation of novel mucoadhesive bilayer patches for local delivery of clobetasol-17-propionate to the oral mucosa. Biomaterials. 2018;178:134-146. doi:10.1016/j.biomaterials.2018.06.009

15. Czock D, Keller F, Rasche FM, Ulla H. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Systemically Administered Glucocorticoids. 2005;44(1):61-98.

16. D'Avila Carvalho EC, Alves RJ, Magalhães Resende J, De Souza Freitas RF, De Sousa RG. Synthesis and Characterization of Synthesis and Characterization of. J Biomater Nanobiotechnol. 2012;3(SUPPL. 2):208-225. doi:10.4236/jbnb.2012.32027

17. De la Cruz Carranza HO, Asmat Abanto AS, Guerrero Guevara R. Efectividad del tratamiento profiláctico con dexametasona de 8 y 4 mg para controlar el edema poscirugía de terceros molares incluidos: ensayo clínico aleatorizado de grupos en paralelo. Rev Española Cirugía Oral y Maxilofac. 2013;35(4):157-161. doi:10.1016/j.maxilo.2013.05.006

18. Dott C, Tyagi C, Tomar LK, et al. A mucoadhesive electrospun nanofibrous matrix for rapid oramucosal drug delivery. J Nanomater. 2013;2013. doi:10.1155/2013/924947

19. Duggan S, Cummins W, O' Donovan O, Hughes H, Owens E. Thiolated polymers as mucoadhesive drug delivery systems. Eur J Pharm Sci. 2017;100:64-78. doi:10.1016/j.ejps.2017.01.008

20. Duque Sánchez LM, Rodriguez L, López M. Electrospinning: The Nanofibers Age. Rev Iberoam Polímeros Vol Iber Polímeros. 2014;14(141):10-27. http://www.ehu.eus/reviberpol/pdf/ENE13/duque.pdf.

21. Elzein T, Nasser-Eddine M, Delaite C, Bistac S, Dumas P. FTIR study of polycaprolactone chain organization at interfaces. J Colloid Interface Sci. 2004;273(2):381-387. doi:https://doi.org/10.1016/j.jcis.2004.02.001

22. Escobar-Chavez JJ, Merino-Sanjuan V, Lopez-Cervantes M, et al. The tape-stripping technique as a method for drug quantification in skin. J Pharm Pharm Sci. 2008;11(1):104-130. doi:10.1016/j.ijpharm.2004.05.016

23. Fieldson G, Barbari TA. The Use of FTIR-ATR Spectroscopy to Characterize Diffusion in Polymers. Vol 34.; 1993. doi:10.1016/0032-3861(93)90765-3

24. Friedrich RB, Ravanello A, Cichota LC, Rolim CMB, Beck RCR. Validation of a simple and rapid UV spectrophotometric method for dexamethasone assay in tablets . Química Nov . 2009;32:1052-1054.

25. Garg K, Bowlin GL. Electrospinning jets and nanofibrous structures. Biomicrofluidics. 2011;5(1):1-19. doi:10.1063/1.3567097

26. Garg T, Goyal AK. Biomaterial-based scaffolds--current status and future directions. Expert Opin Drug Deliv. 2014;11(5):767-789. doi:10.1517/17425247.2014.891014

27. Garg T, Rath G, Goyal AK. Biomaterials-based nanofiber scaffold: Targeted and controlled carrier for cell and drug delivery. J Drug Target. 2015;23(3):202-221. doi:10.3109/1061186X.2014.992899

28. Grewal H, Dhakate SR, Goyal AK, Markandeywar TS, Malik B, Rath G. Development of transmucosal patch using nanofibers. Artif Cells, Blood Substitutes, Biotechnol. 2012;40(1-2):146-150. doi:10.3109/10731199.2011.637924

29. Haider A, Haider S, Kang IK. A comprehensive review summarizing the effect of electrospinning parameters and potential applications of nanofibers in biomedical and biotechnology. Arab J Chem. 2015. doi:10.1016/j.arabjc.2015.11.015

30. Hao J, Heng PWS. Buccal delivery systems. Drug Dev Ind Pharm. 2003;29(8):821-832. doi:10.1081/DDC-120024178

31. Harding SE. Mucoadhesive interactions. Biochem Soc Trans. 2003;31(5):1036-1041. doi:10.1042/BST0311036

32. Hochhaus G, Barth J, Al-Fayoumi S, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexamethasone Sodium-m-Sulfobenzoate (DS) after Intravenous and Intramuscular Administration: A Comparison with

Dexamethasone Phosphate (DP). J Clin Pharmacol. 2001;41(4):425-434. doi:10.1177/00912700122010285

33. Hu X, Liu S, Zhou G, Huang Y, Xie Z, Jing X. Electrospinning of polymeric nanofibers for drug delivery applications. J Control Release. 2014;185(1):12-21. doi:10.1016/j.jconrel.2014.04.018

34. Huang ZM, Zhang YZ, Kotaki M, Ramakrishna S. A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites. Compos Sci Technol. 2003;63(15):2223-2253. doi:10.1016/S0266-3538(03)00178-7

35. Ignatious F, Sun L, Lee C-P, Baldoni J. Electrospun Nanofibers in Oral Drug Delivery. Pharm Res. 2010;27(4):576-588. doi:10.1007/s11095-010-0061-6

36. Katsogiannis KAG, Vladisavljević GT, Georgiadou S. Porous electrospun polycaprolactone (PCL) fibres by phase separation. Eur Polym J. 2015;69:284-295. doi:10.1016/j.eurpolymj.2015.01.028

37. Khalf A, Madihally S V. Recent advances in multiaxial electrospinning for drug delivery. Eur J Pharm Biopharm. 2017;112:1-17. doi:10.1016/j.ejpb.2016.11.010

38. Kidd BL, Urban LA. Mechanisms of inflammatory pain. BJA Br J Anaesth. 2001;87(1):3-11. doi:10.1093/bja/87.1.3

39. Kim K, Brar P, Jakubowski J, Kaltman S, Lopez E. The use of corticosteroids and nonsteroidal antiinflammatory medication for the management of pain and inflammation after third molar surgery: A review of the literature. Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology. 2009;107(5):630-640. doi:10.1016/j.tripleo.2008.11.005

40. Lam CXF, Hutmacher DW, Schantz J-T, Woodruff MA, Teoh SH. Evaluation of polycaprolactone scaffold degradation for 6 months in vitro and in vivo. J Biomed Mater Res Part A. 2009;90A(3):906-919. doi:10.1002/jbm.a.32052

41. Ma J, Rubin BK, Voynow JA. Mucins, Mucus, and Goblet Cells. Chest. 2017. doi:https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.11.008

42. Mahajan S, Kaur A, Aggarwal G, Harikumar SL. Mucoadhesive Drug Delivery System: A Review. Int J Drug Dev Res. 2013;5(1):11-20. http://www.ijddr.in/drug-development/mucoadhesive-drug-delivery-system-a-review.php?aid=5005.

43. Manals-Cutiño E, Penedo-Medina M, Giralt-Ortega G. ANÁLISIS TERMOGRAVIMETRICO Y TÉRMICO DIFERENCIAL DE DIFERENTES BIOMASAS VEGETALES . Tecnol Química . 2011;31:180-190.

44. Mansuri S, Kesharwani P, Jain K, Tekade RK, Jain NK. Mucoadhesion: A promising approach in drug delivery system. React Funct Polym. 2016;100:151-172. doi:10.1016/j.reactfunctpolym.2016.01.011

45. Markiewicz MR, Brady MF, Ding EL, Dodson TB. Corticosteroids Reduce Postoperative Morbidity After Third Molar Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Oral Maxillofac Surg. 2008;66(9):1881-1894. doi:10.1016/j.joms.2008.04.022

46. Mit-uppatham C, Nithitanakul M, Supaphol P. Ultratine electrospun polyamide-6 fibers: Effect of solution conditions on morphology and average fiber diameter RID C-4353-2008. Macromol Chem Phys. 2004;205(17):2327-2338. doi:10.1002/macp.200400225

47. Montenegro-Nicolini M, Morales JO. Overview and Future Potential of Buccal Mucoadhesive Films as Drug Delivery Systems for Biologics. AAPS PharmSciTech. 2017;18(1):3-14. doi:10.1208/s12249-016-0525-z

48. Morales JO, McConville JT. Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. Eur J Pharm Biopharm. 2011;77(2):187-199. doi:10.1016/j.ejpb.2010.11.023

49. Papich MG. Dexamethasone. In: Papich MGBT-SH of VD (Fourth E, ed. St. Louis: W.B. Saunders; 2016:217-219. doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-323-24485-5.00195-9

50. Peniche C, Zaldívar D, Pazos M, Páz S, Bulay A, Román JS. Study of the thermal degradation of poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) by thermogravimetry–FTIR. J Appl Polym Sci. 1993;50(3):485-493. doi:10.1002/app.1993.070500312

51. Peppas NA, Huang Y. Nanoscale technology of mucoadhesive interactions. Adv Drug Deliv Rev. 2004;56(11):1675-1687. doi:10.1016/j.addr.2004.03.001

52. Radakovic D, Reboredo J, Helm M, et al. A multilayered electrospun graft as vascular access for hemodialysis. PLoS One. 2017;12(10):e0185916-e0185916. doi:10.1371/journal.pone.0185916

53. Renton T, Smeeton N, McGurk M. Factors predictive of difficulty of mandibular third molar surgery. Br Dent J. 2001;190:607. https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4801052.

54. Rodoplu D, Mutlu M. Effects of electrospinning setup and process parameters on nanofiber morphology intended for the modification of quartz crystal microbalance surfaces. J Eng Fiber Fabr. 2012;7(2):118-123.

55. Rodriguez I., Cerezo A, Salem II. Sistemas de liberación Bioadhesivos Bioadhesive delivery systems. Ars Pharm. 2000;1(41):115-128. http://150.214.24.132/ars/pdf/186.pdf.

56. Rossi S, Sandri G, Caramella CM. Buccal drug delivery: A challenge already won? Drug Discov Today Technol. 2005;2(1):59-65. doi:10.1016/j.ddtec.2005.05.018

57. Roy SK, Prabhakar B. Bioadhesive polymeric platforms for transmucosal drug delivery systems - A review. Trop J Pharm Res. 2010;9(1):91-104. doi:10.4314/tjpr.v9i1.52043

58. Russo E, Selmin F, Baldassari S, et al. Journal of Drug Delivery Science and Technology A focus on mucoadhesive polymers and their application in buccal dosage forms. J Drug Deliv Sci Technol. 2016;32:113-125. doi:10.1016/j.jddst.2015.06.016

59. Salamat-Miller N, Chittchang M, Johnston TP. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. Adv Drug Deliv Rev. 2005;57(11):1666-1691. doi:10.1016/j.addr.2005.07.003

60. Schattling P, Taipaleenmäki E, Zhang Y, Städler B. A Polymer Chemistry Point of View on Mucoadhesion and Mucopenetration. Macromol Biosci. 2017;1700060:1-20. doi:10.1002/mabi.201700060

61. Shahabadi SMS, Kheradmand A, Montazeri V, Ziaee H. Effects of process and ambient parameters on diameter and morphology of electrospun polyacrylonitrile nanofibers. Polym Sci Ser A. 2015;57(2):155-167. doi:10.1134/S0965545X15020157

62. Shaikh R, Raj Singh T, Garland M, Woolfson Ad, Donnelly R. Mucoadhesive drug delivery systems. J Pharm Bioallied Sci. 2011;3(1):89. doi:10.4103/0975-7406.76478

63. Shinkar DM, Dhake AS, Setty CM. Drug Delivery from the Oral Cavity: A Focus on Mucoadhesive Buccal Drug Delivery Systems. PDA J Pharm Sci Technol. 2012;66(5):466-500. doi:10.5731/pdajpst.2012.00877

64. Silva SS, Duarte ARC, Mano JF, Reis RL. Design and functionalization of chitin-based microsphere scaffolds. Green Chem. 2013;15(11):3252-3258. doi:10.1039/C3GC41060A

65. Singh R, Sharma D, Garg R. Review on Mucoadhesive Drug Delivery System with Special Emphasis on Buccal Route: An Important Tool in Designing of Novel Controlled Drug Delivery System for the Effective Delivery of Pharmaceuticals. J Dev Drugs. 2017;06(01):1-12. doi:10.4172/2329-6631.1000169

66. Smart JD. Buccal drug delivery. Expert Opin Drug Deliv. 2005;2(3):507-517. doi:10.1517/17425247.2.3.507

67. Smart JD. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. Adv Drug Deliv Rev. 2005;57(11):1556-1568. doi:10.1016/j.addr.2005.07.001

68. Spies CM, Strehl C, van der Goes MC, Bijlsma JWJ, Buttgereit F. Glucocorticoids. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011;25(6):891-900. doi:10.1016/j.berh.2011.11.002

69. Strehl C, Buttgereit F. Optimized glucocorticoid therapy: Teaching old drugs new tricks. Mol Cell Endocrinol. 2013;380(1-2):32-40. doi:10.1016/j.mce.2013.01.026

70. Suarez-Franco JL, Vázquez-Vázquez FC, Pozos-Guillen A, Montesinos JJ, Álvarez-Fregoso O, Álvarez-Pérez MA. Influence of diameter of fiber membrane scaffolds on the biocompatibility of hPDL mesenchymal stromal cells. Dent Mater J. 2018;37(3):465-473. doi:10.4012/dmj.2016-329

71. Sudhakar Y, Kuotsu K, Bandyopadhyay AK. Buccal bioadhesive drug delivery - A promising option for orally less efficient drugs. J Control Release. 2006;114(1):15-40. doi:10.1016/j.jconrel.2006.04.012

72. Tardelli ER, Chaud M V, Tubino M, Balcão VM. Development of a buccal mucoadhesive film for fast dissolution: mathematical rationale, production and physicochemical characterization AU - Vila, Marta M. D. C. Drug Deliv. 2014;21(7):530-539. doi:10.3109/10717544.2013.851301

73. Thakkar S, Misra M. Electrospun polymeric nanofibers: New horizons in drug delivery. Eur J Pharm Sci. 2017;107(July):148-167. doi:10.1016/j.ejps.2017.07.001

74. Tyagi C, Tomar L, Choonara YE, Toit LC Du, Kumar P, Pillay V. Electrospun Nanofiber Matrix with a Mucoadhesive Backing Film for Oramucosal Drug Delivery. Int J Mater Mech Manuf. 2014;2(1):81-85. doi:10.7763/IJMMM.2014.V2.105

75. Valizadeh A, Mussa Farkhani S. Electrospinning and electrospun nanofibres. IET Nanobiotechnology. 2014;8(2):83-92. doi:10.1049/iet-nbt.2012.0040

76. Vanharova L, Julinova M, Slavik R. PVP Based Materials: Biodegradation in Different Environments. Ecol Chem Eng S. 2017;24(2):299-309. doi:https://doi.org/10.1515/eces-2017-0021

77. Velasco Barraza RD, Álvarez Suarez AS, Villarreal Gómez LJ, Paz González JA, Iglesias AL, Vera Graziano R. Designing a Low Cost Electrospinning Device for Practical Learning in a Bioengineering Biomaterials Course. Rev Mex Ing Biomédica. 2016;37(1):7-16. https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=61943766002.

78. Wasnik MN, Godse RD, Nair HA. Development and evaluation of buccoadhesive tablet for selegiline hydrochloride based on thiolated polycarbophil. Drug Dev Ind Pharm. 2014;40(5):632-638. doi:10.3109/03639045.2014.884124

79. Wyns H, Meyer E, Watteyn A, et al. Pharmacokinetics of dexamethasone after intravenous and intramuscular administration in pigs. Vet J. 2013;198(1):286-288. doi:https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.06.015

80. Xu Y, Kim C-S, Saylor DM, Koo D. Polymer degradation and drug delivery in PLGA-based drug–polymer applications: A review of experiments and theories. J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater. 2017;105(6):1692-1716. doi:10.1002/jbm.b.33648

IX. ANEXOS

ANEXO 1. CRONOGRAMA

Actividades (Bimestral)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Revisión de literatura	x	x	x	x	x	x	x	x				
Escritura de Tesis	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Sintetizar nanofibras de PVP a través de la técnica de electrohilado				x	x							
Cargado de DEX-F a las nanofibras de PVP a través de la técnica de electrohilado						x						
Primer Recubrimiento con fibras de PCL/PCF **Segundo Recubrimiento con fibras PCL (impermeable)**						x	x					
Caracterizar químicamente las fibras de PVP (FTIR, DSC, SEM, TGA, NMR)							x					
Caracterizar químicamente las nanofibras de PVP modificadas (FTIR, DSC, SEM, TGA, estudios de degradación, estudios de liberación de fármaco)								x	x			
Análisis de resultados				x	x	x	x	x	x			
Defensa de Tesis										x		

ANEXO 2. PRESUPUESTO, DISPONIBILIDAD DE INFRAESTRUCTURA Y REACTIVOS

Equipo, Reactivo/Consumible	**Actividad**	**Institución**
Electrohilado/Electrospinig	Síntesis y funcionalización de andamio	ECITEC- UABC
Microscopia Electrónica de Barrido (SEM)	Caracterización Química	CNyN-UNAM
Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)	Caracterización Química	CNyN -UNAM
Análisis Termogravimétrico (TGA)	Caracterización Química	CNyN -UNAM
Espectroscopia de Infrarrojo Transformada de Fourier (FTIR)	Caracterización Química	FCQI- UABC
Baño María	Síntesis de los muco-adhesivos	ECITEC- UABC
Refrigerador	Almacenaje de muestras	ECITEC- UABC
Espectrofotómetro	Caracterización biológica	FCQI- UABC
Microscopio Invertido	Caracterización biológica	ECITEC-UABC (por comprar)
Micropipetas	Caracterización biológica	ECITEC- UABC
Centrifuga	Caracterización biológica	ECITEC- UABC
Poli (pirrolidona) PVP	Síntesis de los muco-adhesivos	FCQI-UABC

Dexametasona fosfato disódico	Funcionalización de los muco-adhesivos	FCQI-UABC
Agua destilada	Síntesis de los muco-adhesivos	ECITEC- UABC
Guantes de Nitrilo	Caracterización biológica	ECITEC- UABC
Gradillas	Caracterización biológica	ECITEC- UABC
Isopropanol	Caracterización biológica	ECITEC- UABC
Agua ultrapura	Caracterización biológica	ECITEC- UABC
Acetona	Caracterización biológica	ECITEC- UABC
Metanol	Caracterización biológica	ECITEC- UABC
Micropuntillas 0.1-10 uL	Caracterización biológica	ECITEC- UABC
Tubos Falcon de 15 y 50 mL	Caracterización biológica	ECITEC- UABC
Micropuntillas de 1-100uL y 100-1000uL	Caracterización biológica	ECITEC- UABC
Filtro para geringa 0.45 um	Caracterización biológica	FCQI- UABC
Pipetas serológicas 2, 5 y 25 mL	Caracterización biológica	ECITEC- UABC

ESCUELA DE CIENCIAS DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA (ECITEC)

LABORATORIO DE INGENIERÍA DE TEJIDOS Y BIOMATERIALES (B01)

LINTEB

DR. LUIS JESÚS VILLARREAL GÓMEZ

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICA E INGENIERÍA (FCQI-UABC)

Laboratorio de Biofarmacia

Dr. José Manuel Cornejo Bravo

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN MATERIALES (IIM-UNAM)

Laboratorio de Polímeros

Dr. Ricardo Vera Graciano

ANEXO 3. TABLA DE MEDICIONES DE DIAMETRO DE FIBRA Y PORCENTAJE DE POROCIDAD

PVP (bco)		
Fibra	**Area**	**Ancho (µm)**
1	0.099	0.762
2	0.111	0.918
3	0.124	1.036
4	0.136	1.137
5	0.124	1.036
6	0.173	1.466
7	0.148	1.258
8	0.124	0.971
9	0.136	1.111
10	0.161	1.363
Promedio:		**1.1058**
%Porosidad:		**75.062**

1C		
Fibra	**Area**	**Ancho (µm)**
1	0.146	1.186
2	0.17	1.171
3	0.182	1.214
4	0.146	1.265
5	0.158	1.324
6	0.17	1.248
7	0.146	1.213
8	0.146	1.248
9	0.158	1.324
10	0.182	1.191
Promedio:		**1.2384**
%Porosidad:		**64.878**

1CD		
Fibra	**Area**	**Ancho (µm)**
1	0.13	1.018
2	0.117	0.873
3	0.104	0.791
4	0.143	1.165
5	0.117	0.94
6	0.117	0.94
7	0.104	0.741
8	0.104	0.791
9	0.078	0.617
10	0.13	1.018
Promedio:		**0.8894**
%Porosidad:		**63.141**

2C		
Fibra	**Area**	**Ancho (µm)**
1	0.127	1.049
2	0.101	0.771
3	0.165	1.313
4	0.139	1.104
5	0.139	1.104
6	0.127	0.976
7	0.127	0.983
8	0.165	1.313
9	0.101	0.781
10	0.127	1.035
Promedio:		**1.0429**
%Porosidad:		**61.677**

3C (Fibras)		
Fibra	**Area**	**Ancho (µm)**
1	0.161	1.298
2	0.173	1.471
3	0.247	2.08
4	0.21	1.823
5	0.222	1.87
6	0.185	1.607
7	0.173	1.456
8	0.161	1.347
9	0.148	1.205
10	0.173	1.49
Promedio:		**1.5647**
%Porosidad:		**68.221**

SC		
Fibra	**Area**	**Ancho (µm)**
1	0.146	1.256
2	0.207	1.819
3	0.207	1.777
4	0.17	1.478
5	0.182	1.584
6	0.158	1.324
7	0.17	1.456
8	0.207	1.771
9	0.207	1.771
10	0.207	1.715
Promedio:		**1.5951**
%Porosidad:		**65.108**