



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA INDUSTRIAL
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**

SISTEMAS DE LIBERACIÓN EN LA CAVIDAD BUCAL

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN FARMACIA INDUSTRIAL
(DESARROLLO FARMACEUTICO)**

P R E S E N T A

I.B.Q. NORA BELÉN PINELO CUEVAS

TUTOR:

Q.F.B. MARTÍN RUEDA ESPINOSA



MEXICO D.F., 2012

Agradecimientos:

A mis padres, Salvador y Paty, por su amor y apoyo incondicional, por haberme inculcado el gusto por el conocimiento y haber hecho de mí una persona de provecho, a ustedes dedico cada uno de mis triunfos profesionales. Con amor y admiración.

A mis pequeñitas, Iris y Andy, por su amor y comprensión, por ser mi más grande motivante para ser un buen ejemplo. Con todo mi amor.

A Male, porque caminamos ésta etapa juntas, porque esta especialización me permitió conocerte y convertirme en una gran amiga, siendo ésta una de las cosas más valiosas que pude obtener.

A mis profesores y sinodales, José Luis, Juan Carlos, Cynthia y Dr. Vicente, por aportarme elementos valiosos para mi formación profesional.

A mis hermanas, Aby y Bere, no solamente por sus consejos a lo largo de mi vida, sino por ayudarme a cumplir cada una de mis metas y por compartir tantos recuerdos y experiencias juntas. Las amo hermas.

A Carlos Rangel, por tu paciencia, comprensión y apoyo incondicional, por recorrer éste camino conmigo y ayudarme a ser mejor ser humano, éste logro también es tuyo. Te amo.

A mi profesor Martín Rueda, por su apoyo durante y después de la especialización, por haber sido pieza fundamental en mi formación y desarrollo profesional. Con cariño y admiración.

A todos y cada uno de ustedes. MUCHÍSIMAS GRACIAS!!

Nora Pinelo

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: Dr Vicente Jesús Hernández Abad

VOCAL: Profesor: Dr. Juan Carlos Vazquez Lira

SECRETARIO: Profesor: Q.F.B. Martín Rueda Espinosa

1er. SUPLENTE: Profesor: M. en C. José Luis Trejo Miranda

1er. SUPLENTE: Profesor: Mtra. Cynthia Espinosa Contreras

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Centro AF de Estudios Tecnológicos, S. A.
Nicolás San Juan 1024, Col. Del Valle
CP 03100 México DF



ASESOR DEL TEMA:

Q.F.B. MARTÍN RUEDA ESPINOSA

SUSTENTANTE:

I.B.Q. NORA BEJEN PINELO CUEVAS.

TABLA DE CONTENIDO

Resumen.....	IV
Introducción.....	V
Capítulo 1. Anatomía y fisiología de la mucosa bucal.....	1
1.1 Características estructurales de la cavidad oral.....	1
1.2 Tipos de tejidos de la cavidad bucal.....	2
1.2.1 Estructura y función de la mucosa bucal.....	3
1.3 Estructura bioquímica de la mucosa bucal.....	6
1.4 La mucosa oral como una barrera de absorción.....	6
1.5 Sistema vascular de la mucosa oral.....	7
1.6 Características saliva como principal secreción de la cavidad bucal.....	8
Capítulo 2. La permeabilidad de la mucosa oral.....	9
2.1 Composición de la membrana biológica.....	9
2.2 Permeabilidad de la membrana.....	10
2.3 Naturaleza química de la barrera permeable.....	11
2.4 Rutas de transporte y estructura de solutos.....	11
2.5 Mecanismo de transporte paracelular o intercelular.....	13
2.6 Mecanismo de transporte transcelular o intracelular.....	13
2.7 Cinética de los mecanismos de transporte.....	14
2.8 Influencia de las propiedades físicoquímicas del permeante en ruta de absorción.....	15
2.9 Coeficiente de permeabilidad.....	17
Capítulo 3. Diseño de sistemas de liberación en la cavidad bucal.....	18
3.1 Factores de formulación en sistemas de liberación en la cavidad bucal.....	18
3.2 Cinética de absorción oral.....	19
3.3 Absorción en la cavidad bucal.....	20
3.3.1 Proceso de absorción de fármacos.....	21
3.4 Características físicoquímicas del fármaco para diseñar un sistema de liberación bucal.....	23
3.5 Consideraciones para la selección de un fármaco para diseñar un sistema de liberación bucal.....	24
3.6 Sistemas sólidos de liberación bucal.....	24

3.7 Ventajas de la liberación de fármacos a través de la cavidad bucal.....	24
3.8 Limitaciones de la cavidad bucal.....	25
4. Tecnología farmacéutica de sistemas sólidos de liberación de rápida disolución.....	26
4.1 Tabletas desintegración oral u orodispersables.....	26
4.1.1 Características de los sistemas de liberación de fármacos de rápida disolución.....	26
4.1.2 Criterios para el diseño de sistemas que disuelven en la boca.....	27
4.1.3 Selección de candidatos para sistemas de liberación que disuelven en la boca.....	28
4.1.4 Técnicas disponibles para enmascarar el sabor amargo de los fármacos.....	29
4.1.5 Ventajas de las tabletas que disuelven en la boca.....	29
4.1.6 Limitaciones de las tabletas que disuelven en la boca.....	30
4.1.7 Mecanismos de desintegración de las tabletas que disuelven en la boca.....	30
4.1.8 Métodos para analizar la desintegración de tabletas que disuelven en la boca.....	32
4.1.9 Métodos para evaluación de tabletas de desintegración oral.....	33
4.2 Películas de disolución oral.....	35
4.2.1 Mecanismos de acción para laminillas bucales.....	35
4.2.2 Propuesta inicial de fórmula para películas de disolución oral.....	35
4.2.3 Características ideales de un fármaco la fabricación de laminillas bucales.....	37
4.2.4 Ventajas de las películas de rápida disolución oral.....	37
4.2.5 Limitaciones de las películas de rápida disolución oral.....	38
4.2.6 Comparación entre películas de rápida disolución oral y las tabletas de desintegración oral.....	38
4.2.7 Procesos de fabricación de películas bucales.....	39
4.2.8 Métodos para evaluación de películas de disolución bucal.....	40
4.2.9 Clasificación de las películas orales.....	42
5. Tecnología farmacéutica de sistemas sólidos de liberación de disolución lenta.....	43
5.1 Tabletas mucoadhesivas.....	43
5.1.2 Estructura y Diseño de la forma farmacéutica bucal.....	44
5.1.3 Componentes básicos de un sistema de liberación en la mucosa bucal.....	44
5.1.4 Propuesta inicial de fórmula para el desarrollo de una tableta mucoadhesiva.....	48
5.1.5 Factores importantes que afectan la mucoadhesión.....	48
5.1.6 Mecanismos de mucoadhesión.....	50

5.1.7 Teorías de la mucoadhesión.....	52
5.1.8 Ventajas en la administración de fármacos en la mucosa bucal.....	54
5.1.9 Limitaciones en la administración de fármacos en la mucosa bucal.....	55
5.1.10 Métodos de análisis de para sistemas mucoadhesivos.....	56
5.2 Tabletas Sublinguales.....	58
5.2.1 Mecanismos de la absorción sublingual.....	59
5.2.1.1 Osmosis.....	60
5.2.2 Fármacos para administrarse por vía sublingual.....	60
5.2.3 Propuesta inicial de fórmula para el desarrollo de una tableta sublingual.....	60
5.2.4 Factores que afectan la absorción sublingual.....	61
5.2.5 Ventajas de los sistemas de liberación sublingual.....	61
5.2.6 Limitaciones de los sistemas de liberación sublingual.....	62
5.2.7 Métodos de análisis de para sistemas mucoadhesivos.....	62
5.2.8 Métodos para potenciar el transporte de fármacos a través de la cavidad oral.....	63
6. Tecnología farmacéutica de sistemas de liberación de biofármacos	67
6.1 Ruta de absorción de péptidos y proteínas.....	68
6.1.2 Sitio específico de liberación proteínas y péptidos terapéuticos en el tracto gastrointestinal.....	68
6.2 Estrategias para la absorción de fármacos macromoleculares.....	69
6.3 Limitantes en la administración de péptidos y proteínas terapéuticas.....	70
6.4 Mecanismos y barreras de absorción.....	70
6.5 Estrategias para proteger al fármaco de degradación enzimática.....	72
6.6 Sistemas de liberación orales de fármacos macromoleculares.....	75
6.7 Excipientes poliméricos multifuncionales en sistemas de liberación de macromoléculas orales.....	75
Conclusiones.....	77
Referencias Bibliográficas.....	80

RESUMEN



RESUMEN

Esta tesis consiste en una investigación bibliográfica integral de aspectos fisiológicos, biológicos y tecnologías innovadoras disponibles para el desarrollo de sistemas de liberación en la cavidad bucal para administración sistémica y local.

Se realizó una revisión de temas fundamentales como Fisiología, Bioquímica y Anatomía de la mucosa oral, sitios de absorción de fármacos (gingival, bucal, palatal, sublingual, periodontal), aspectos fisiológicos del ambiente local y su impacto en la absorción por ésta vía, así como, las barreras del metabolismo que limitan la biodisponibilidad de moléculas terapéuticas administradas por la ruta bucal.

La parte importante de éste trabajo es proporcionar una plataforma bibliográfica útil, para el diseño y desarrollo de sistemas de liberación en la cavidad oral, donde se incluyen criterios tecnológicos, biofarmacéuticos, analíticos y fisiológicos que se deben considerar para la formulación de sistemas de dosificación por ésta vía.

Este trabajo realiza una investigación extensa, sobre la vía bucal como una alternativa prometedora para proteínas y péptidos terapéuticos. Considerando la mucosa oral como un sitio altamente vascularizado y permeable a macromoléculas, resulta factible desde un aspecto técnico y biofarmacéutico el desarrollo de sistemas de liberación biotecnológicos no invasivos; aunque todavía se tienen algunas limitantes para éste tipo de formulaciones, se ofrecen herramientas para el desarrollo exitoso de éste tipo sistemas en los cuales la formulación es todo un reto.

Los sistemas de administración de fármacos en la cavidad oral pueden ser líquidos, semisólidos, sólidos y sistemas que no disuelven, en particular, la investigación en éste trabajo se centra en formas farmacéuticas sólidas ya que son las más comercializadas y tienen alta aceptación por los pacientes.

INTRODUCCIÓN



INTRODUCCIÓN

La administración de fármacos a través de la mucosa bucal ofrece ciertas ventajas frente a la administración oral, especialmente para aquellos fármacos que sufren degradación causada por enzimas digestivas, cambios de pH a lo largo del tracto gastrointestinal, eliminación presistémica, así como un importante metabolismo hepático de primer paso, dando lugar a una absorción inadecuada o irregular y baja biodisponibilidad sistémica.

Entre las distintas vías de administración de fármacos, la oral es quizás la preferida para el paciente. Sin embargo, también tiene sus limitantes, como se mencionó anteriormente éstos factores degradan ciertas clases de fármacos, en particular péptidos y proteínas terapéuticas. En consecuencia, la mucosa bucal es otro sitio considerado como una región potencial para la administración de fármacos. La vía transmucosa como ruta de liberación de fármacos, se diferencia de la administración oral, porque el fármaco al ser administrado pasa directamente a torrente sanguíneo protegiéndose de la degradación gástrica.

La mucosa de la cavidad oral es muy permeable, con alta irrigación sanguínea y muestra tiempos cortos de recuperación después de ser sometida a estrés o algún tipo de daño. Estos factores hacen que la mucosa de la cavidad bucal sea sitio viable para la administración de fármacos sistémicos y locales.

Dentro de la mucosa de la cavidad oral, la liberación de fármacos se clasifica en tres categorías: (i) administración sublingual, que es la administración sistémica de fármacos a través de las membranas mucosas que recubren el piso de la boca, (ii) la liberación bucal, es la administración de fármacos a través de la membrana mucosa que recubren la mejillas (mucosa bucal), y (iii) la liberación local, es la administración de fármacos que generalmente se lleva a cabo en el área gingival.

Para estos sistemas de administración de fármacos en donde se pretende una liberación local, se puede utilizar la propiedad de bioadhesión de algunos polímeros solubles en agua, que al hidratarse se adhieren a la mucosa, por lo tanto, pueden ser utilizados para la colocación del sistema en un sitio particular, aumentando la absorción y por lo tanto la biodisponibilidad del fármaco.

Durante las últimas dos décadas, las rutas transepiteliales han sido ampliamente exploradas por los investigadores farmacéuticos como vías alternas de suministro de fármacos. La aplicación de medicamentos en la mucosa oral se elige, cuando se pretende disminuir la dosis del fármaco manteniendo el mismo efecto terapéutico, ya que por esta vía, la absorción sistémica es más rápida y al administrar una dosis más baja se disminuyen los efectos secundarios.

La mucosa bucal permite la administración de fármacos para terapias locales y sistémicas. La liberación local de los tejidos de la cavidad bucal tiene varias aplicaciones, incluyendo el tratamiento de terapias locales, tales como enfermedades periodontales, infecciones bacterianas y fúngicas.

Cuando los medicamentos son administrados por vía sistémica a través de la mucosa bucal, se reducen las barreras de absorción relacionadas con la vía oral, ya que el fármaco entra directamente a la circulación sistémica sin pasar por el tracto gastrointestinal, lo que conduce a una alta biodisponibilidad. La mucosa bucal ofrece un sitio de fácil acceso y generalmente es bien aceptada para la administración de fármacos de acción sistémica, principalmente en el tratamiento de las enfermedades crónicas.

Los péptidos y proteínas terapéuticas, son clasificados como productos biofarmacéuticos o biofármacos, los cuales constituyen una parte creciente del mercado farmacéutico. Los biofármacos se han convertido en insustituibles, debido principalmente a su amplio efecto terapéutico, sin embargo, las aplicaciones terapéuticas de péptidos y proteínas están restringidas por sus propiedades fisicoquímicas e inestabilidad biofarmacéutica en el organismo. Estas macromoléculas presentan un peso molecular particularmente alto con carácter hidrofílico, lo que conducen a la baja biodisponibilidad y pobre permeabilidad a través de las membranas biológicas.

La cavidad bucal es un sitio de absorción prometedor para la administración sistémica de fármacos que sufren degradación en el tracto gastrointestinal cuando se suministra por vía oral, así como una alternativa viable y atractiva para sistemas no invasivos de biofármacos terapéuticos.

CAPITULO 1

Anatomía y fisiología de la mucosa bucal



1. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DE LA CAVIDAD BUCAL.

1.1 Características estructurales de la cavidad bucal.^{1,2}

La cavidad bucal está ubicada en la parte más baja de la cara y está estructurada por tejidos duros y blandos.

La cavidad oral se divide en dos partes:

- ✓ Vestíbulo
- ✓ Cavidad oral propia

El vestíbulo es un espacio virtual que está limitado hacia el frente por los labios, superior e inferior, hacia la parte lateral por las mejillas, y la parte media por los arcos dentarios. Esta zona está recubierta por mucosa, que reviste las mejillas y que cubre los arcos dentarios (encia), cada una con características particulares.

La cavidad oral propia está circunscrita por delante y de forma lateral por los arcos dentales. En el techo de la cavidad oral encontramos el paladar duro, y el paladar blando que se encuentra en la región posterior. Respecto al piso de la cavidad oral nos encontramos primero con la cara ventral de la lengua (que se observa al levantar la lengua), todo el suelo está tapizado por una mucosa bastante delgada.

La irrigación está dada por ramas de la arteria carótida externa, la arteria facial y la arteria maxilar, el retorno venoso a nivel superficial se dirige a la vena facial y a nivel más profundo drena al plexo pterigoideo.

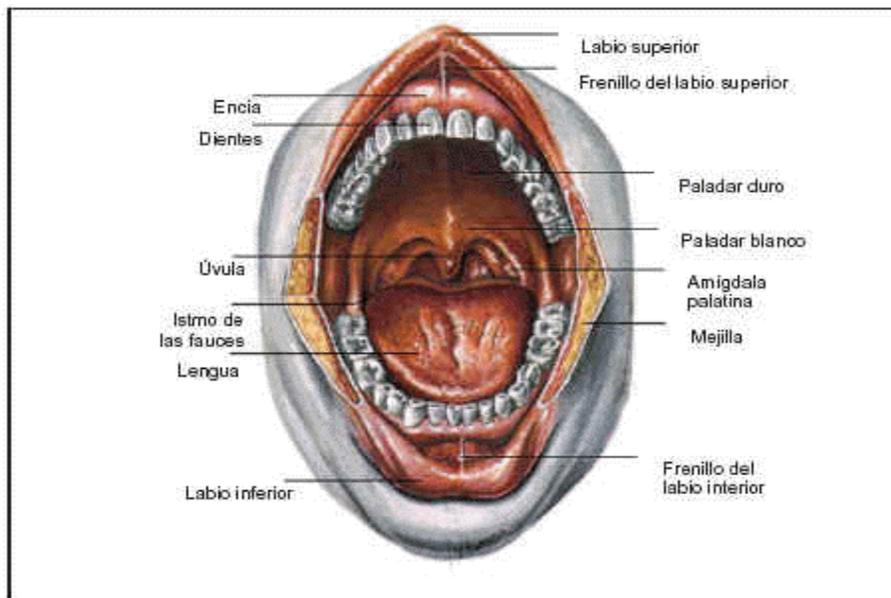


Fig 1.1 Anatomía de la cavidad bucal ¹

1.2 Tipos de tejidos de la cavidad bucal.^{1,3,4}

La cavidad bucal tiene anatómicamente cuatro sitios distintos cada uno de ellos con diferentes tipos de tejido únicos:

- Palatal
- Gingival
- Sublingual
- Mucosa bucal

Tejido palatal constituye la pared superior o techo de la cavidad oral, el paladar está dividido en dos partes, el paladar duro que se encuentra ubicado en la parte superior de la boca, se extiende por todo el arco dentario y es un tejido queratinizado.

Tejido gingival es aquel que rodea y sostiene los dientes, este se localiza en la zona de la encía, el cual se constituye por una fibromucosa formada por tejido conectivo denso que tiene una cubierta de epitelio escamoso queratinizado y que se encuentra rodeando los dientes. El tejido conectivo está bien vascularizado y al contener terminaciones nerviosas provee sensibilidad al hueso. Por otra parte el epitelio escamoso es permeable, por lo que permite la salida de productos metabólicos y de defensa del huésped hacia el surco gingival y la cavidad oral, así como la entrada de agentes externos hacia el tejido gingival.

Mucosa bucal se encuentra en superficie externa de la cavidad, esta consiste en un epitelio, membrana basal y lamina propia, la mucosa bucal recubre la submucosa que contiene vasos sanguíneos y nervios. La mucosa puede ser dividida en tres tipos, clasificada de acuerdo a su estructura morfológica:

- ✓ **Mucosa masticatoria:** Recubre el área gingival y paladar duro, estas regiones tienen epitelio queratinizado unido a los tejidos subyacentes por un tejido conectivo de colágeno y este es capaz de soportar las fuerzas de cizallamiento y abrasión del proceso masticatorio.
- ✓ **Mucosa de revestimiento:** Es la que recubre todas las otras áreas excepto la superficie dorsal de la lengua, estas regiones del epitelio no están queratinizadas y por lo tanto este epitelio es más permeable. La mucosa de revestimiento cumple con la función de protección. Es distensible y se adapta a la contracción y la relajación. El número de capas del epitelio es mayor que el de la mucosa masticatoria.
- ✓ **Mucosa especializada:** Es la mucosa que cubre el dorso de la lengua y este epitelio es parcialmente queratinizado y no queratinizado. Recibe este nombre por que aloja botones gustativos intraepiteliales, que se localizan en el epitelio de la cara dorsal de la lengua.

Las diferencias morfológicas de estas regiones consisten en diferentes características de permeabilidad que tienen una influencia considerable en el diseño y situado de sistemas de liberación de fármacos.

1.2.1 Estructura y función de la mucosa bucal.^{1, 3, 4, 5, 6}

Atendiendo tanto su estructura como su ubicación, en la cavidad bucal podemos encontrar distintos tipos de mucosa oral. La mucosa oral está integrada por dos capas de tejido estructural y embriológicamente diferentes:

- ✓ Tejido epitelial (Epitelio)
- ✓ Tejido conectivo (Lamina propia)

Las dos capas están conectadas por una membrana basal.

➤ Epitelio de la mucosa bucal

El epitelio de la mucosa bucal tiene como función proteger la capa superficial entre el medio oral y los tejidos profundos. El epitelio oral está conformado por un epitelio escamoso que forma agrupaciones celulares que componen distintas capas de un patrón de maduración de la capa más profunda a la más superficial. El patrón de maduración difiere en distintas regiones de la mucosa oral debido a la variación en las funciones específicas de los tejidos. La capa superficial del paladar duro y lengua, forma queratina para dar un epitelio duro, no flexible y resistente a la abrasión, pero el epitelio de las mejillas, suelo de la boca y paladar suave es no queratinizado y facilita la distensibilidad.

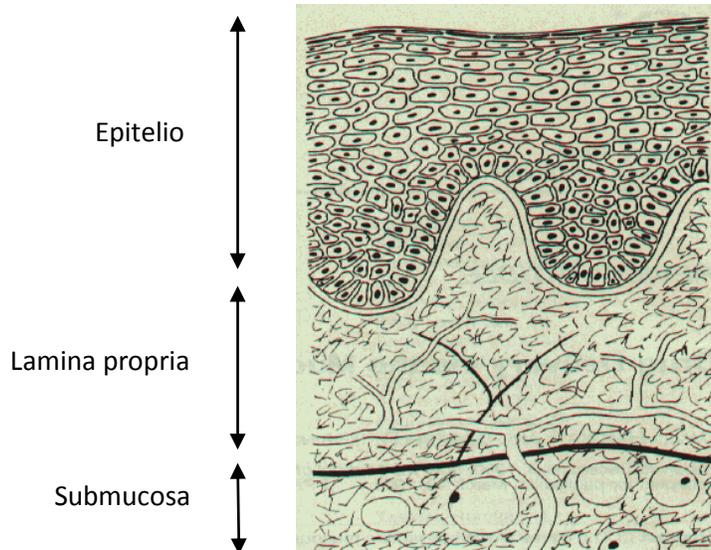


Fig 1.3.1 Estructura de la mucosa bucal⁶

A su vez el epitelio de la mucosa bucal se diferencia por la presencia o ausencia de queratina, que es la segunda característica principal como una diferencia regional en cuanto a la absorción de fármacos debido al espesor epitelial. Éste varía en diferentes regiones de la boca donde encontramos diferentes espesores por ejemplo para el paladar duro es de 100 - 120 μm , mucosa bucal 500 - 600 μm , mucosa labial 500 - 600 μm y piso de la boca 100 - 200 μm respectivamente.

El epitelio celular está constituido fundamentalmente por dos poblaciones celulares.

- ✓ **Población intrínseca o propia del epitelio.** Estas células contienen queratinocitos, los cuales constituyen el 90% de la población celular total del epitelio de la mucosa oral. Los queratinocitos son células del epitelio destinadas a queratinizarse, en mayor o menor grado.

Las células epiteliales queratinocíticas que revisten la mucosa oral se renueva constantemente. Este mecanismo de autorenovación, está controlado por un equilibrio de mitosis de las células de la capa basal y la descamación de células de la capa más superficial, en un ciclo que dura aproximadamente 14 días.

- ✓ **Población extrínseca:** Esta población es de origen ajeno al epitelio, está formada por células permanentes y células transitorias, como se muestra a continuación:
Células permanentes: Representan el 9% de las células del epitelio y se constituyen por tres tipos de células, melanocitos, células de merkel y células de Langerhans.
Células transitorias: Estas células representan alrededor del 1% de las células del epitelio y está constituida por granulocitos, linfocitos y monocitos sanguíneos que pueden infiltrarse ocasionalmente en el epitelio bucal.

En general, el epitelio oral se regenera más rápido que el epidermis de la piel, pero más lentamente que el epitelio gastrointestinal. Las estimaciones para el tiempo de rotación del epitelio bucal humano varían entre 4 y 14 días. Debido a que el tiempo de rotación es largo, la aplicación local de un sistema mucoadhesivo de liberación bucal adecuado puede permanecer en su lugar durante muchas horas.

La función de barrera del epitelio depende principalmente de la cohesión entre las distintas células epiteliales y la adhesión del epitelio a todo el tejido subyacente. Las conexiones celulares representan la ruta paracelular para la absorción del fármaco y por lo tanto, una vía principal para fármacos solubles en agua.

Los tres tipos principales de uniones que se han encontrado en el epitelio oral son:

- ✓ **Las uniones estrechas:** Son las que ocluyen el espacio intercelular entre dos células vecinas porque en estos sitios no solo se encuentran y fusionan las membranas celulares sino que además las uniones forman bandas continuas alrededor de la célula.
- ✓ **Desmosoma:** Es un sitio localizado en el que se fortalece la unión entre dos células.
- ✓ **Unión de hendidura:** Es un sitio localizado en el que los citoplasmas de dos células vecinas se comunican a través de poros diminutos.

Las uniones estrechas son las uniones de oclusión que juegan un papel crítico en el mantenimiento de las diferencias de concentración de pequeñas moléculas hidrofílicas a través de las células epiteliales mediante el sellado de las membranas plasmáticas de células adyacentes para crear una barrera continua, impermeable o semipermeable para la difusión a través del espacio intercelular

de las células. El espesor del epitelio humano varía de acuerdo a la región por ejemplo en espesor del epitelio del piso de la boca 190 μm , el paladar duro es de 310 μm , y el epitelio bucal tiene un espesor de 580 μm .

➤ **Membrana basal de la mucosa oral**

La membrana basal se refiere a una interfaz irregular continua entre el epitelio y el tejido conectivo. Esta membrana, complementa la función de barrera de las capas superficiales del epitelio para evitar que algunas moléculas grandes pasen a la mucosa oral.

La separación del epitelio y la lámina propia se establece mediante la membrana basal. La membrana basal posee dos regiones: lámina basal, sintetizada por células del epitelio, y la lámina reticular, sintetizada por las células del conectivo. La membrana basal posee varias funciones, como el ser una estructura de fijación entre el epitelio y el conectivo, también funge como un filtro fisicoquímico, restringiendo el paso de cargas negativas. Es importante destacar que la membrana basal de la cavidad bucal, presenta características especiales, siendo más gruesa en los epitelios no queratinizados, y que su espesor con la edad disminuye progresivamente.

➤ **Lámina propia de la mucosa oral**

La lámina propia se compone de fibrillas de colágeno, una capa de soporte de tejido conectivo, vasos sanguíneos y el músculo liso.

Es una lámina de tejido conectivo de espesor variable que confiere sostén y nutrición al epitelio. Esta función esta reforzada por la presencia de papilas que llevan vasos y nervios al epitelio y que varían de longitud y anchura de acuerdo a la zona. El tejido conectivo puede ser laxo, denso o semidenso según la región, al igual que la distribución de las células, fibras y sustancia fundamentales de acuerdo a la región de la cavidad oral que se considere. La estructura de la lámina propia no es densa y no es una barrera a la penetración de fármacos. Tiene una matriz hidratada, que presumiblemente facilita la penetración de sustancias hidrofílicas y las moléculas de gran tamaño.

➤ **Submucosa**

Está formada por un tejido conectivo laxo, destinado a unir la mucosa a los sitios adyacentes. Puede existir o no como una capa bien definida, la submucosa se localiza en zonas donde se requiere movimiento y que están expuestas a choque masticatorio. Su espesor es variable y en ella se encuentran glándulas salivares, vasos, nervios y tejido adiposo. Allí las grandes arterias se dividen para formar ramas pequeñas que penetran en la lámina propia.

La submucosa es un tejido conectivo relativamente denso que contiene glándulas salivales y muosa acinus que está rodeada por las células epiteliales que la ayuda en la secreción de saliva.

1.3 Estructura bioquímica de la mucosa bucal^{1,4,7}

La variabilidad de cada región de la cavidad bucal en cuanto a sus características biofísicas y bioquímicas de la mucosa de la cavidad oral muestran diferencias con respecto a su permeabilidad. Generalmente hablando, existen dos tipos de mucosa en el epitelio que pueden ser diferenciadas en base a la presencia y peso molecular de queratina en las células epiteliales de la superficie: Epitelio queratinizado y no queratinizado.

La queratina es una proteína con estructura helicoidal formada por un conjunto de tonofilamentos que están compuestos de por lo menos siete componentes proteicos, con pesos moleculares promedio entre 40 y 70 KDa. En la cavidad oral ambos tejidos queratinizados y no queratinizados tienen un espesor y composición variable.

Los tejidos queratinizados ocupan aproximadamente 50% y los no queratinizados el 30% del área total superficial de la boca. La diferencia entre el epitelio queratinizado y no queratinizado es solamente una diferencia entre el tamaño molecular de las queratinas existentes. Las células del epitelio no queratinizado contienen proteínas de bajo peso molecular mientras que las del epitelio queratinizado contienen principalmente queratinas de alto peso molecular. El contenido de lípidos de las células varía dependiendo del tejido.

Tabla 1.3.1. Composición y estado de queratinización de la mucosa oral ¹

Tejido	Estado de queratinización	Composición
Mucosa Bucal	No queratinizada	Principalmente lípidos polares y algunos neutros, particularmente sulfato de colesterol y glucoceramidas
Mucosa Sublingual	No queratinizada	
Mucosa Gingival	Queratinizada	Lípidos neutros, como ceramidas
Mucosa Palatal	Queratinizada	

1.4 La mucosa oral como una barrera para la absorción.^{1,4}

Para algunos fármacos contribuye como la barrera de absorción más importante del metabolismo presistémico. Para fármacos no sujetos a este metabolismo, la barrera principal la provee la mucosa oral. La película de mucosa puede actuar como una barrera, aunque en menor grado para los fármacos que se unen específicamente con mucinas o moléculas largas (> 1 kDa), ya que la difusión a través de la mucosa oral no es un paso determinante de la velocidad de penetración.

La tasa de permeabilidad de solutos depende de las características moleculares, tamaño, lipofilicidad y grado de ionización. Hay dos rutas principales de penetración, transcelular y paracelular (intercelular). Un componente puede entrar utilizando ambas rutas, a pesar de que generalmente una de ellas es la principal de acuerdo con las propiedades fisicoquímicas del componente. La ruta paracelular es la ruta principal, para compuestos hidrofílicos mientras que para moléculas lipofílicas la ruta predominante es la transcelular.

El transporte pasivo no selectivo por medio de poros completamente abiertos es usualmente utilizado para especies de cargas múltiples. Y moléculas como dextrán el cual es bastante hidrofílico, penetra principalmente por la ruta paracelular. La mucosa que recubre la cavidad oral tiene un área total de 200 cm² y muestra ciertas diferencias en su estructura, como el espesor y vascularización dependiendo de su localización.

Tabla 1.4.1. Características de los tejidos queratinizado y no queratinizado¹

Tejido	Estructura	Espesor del epitelio (µm)	Permeabilidad	Área superficial (cm ²)
Bucal	No queratinizada	500 - 600	Permeable	5.2
Sublingual	No queratinizada	100 - 200	Muy permeable	26.5
Gingival	Queratinizada	200	Poco permeable	-----
Palatal	Queratinizada	250	Poco permeable	20.1

Las áreas sublingual y bucal son las rutas comúnmente utilizadas para liberación de fármacos en la mucosa oral. La ruta sublingual es la más permeable, brindando una mayor absorción y biodisponibilidad para algunos fármacos de liberación inmediata. En el caso de liberaciones sostenidas no es una región sencilla de utilizar porque tiene la dificultad de mantener la forma de dosificación en esta área por tiempo prolongado y tiene poca aceptación por el paciente.

1.5 Sistema vascular de la mucosa oral.^{1, 4, 5, 8}

El drenaje vascular de la mucosa oral se lleva a cabo principalmente a través de las venas lingual, facial, y retromandibular, que se abren en la vena yugular interna. Esto es importante desde el punto de vista de la administración de fármacos que requieren evitar el metabolismo hepático de primer paso. El flujo de sangre a través de los tejidos es importante para lograr una buena absorción de fármacos. La arteria carótida externa es la fuente principal para el suministro de sangre a los tejidos orales esta se ramifica en el maxilar, abasteciendo el paladar duro, mejillas y áreas linguales, como la lengua, área sublingual y área gingival, la arteria facial es la encargada de la irrigación sanguínea del paladar blando y labios. La arteria maxilar es la que tiene las principales ramificaciones y las dos con menores ramificaciones son las arterias lingual y facial.

Toda la sangre derivada de la boca y faringe desembocan en la vena yugular. Inclusive durante alguna enfermedad, el flujo de sangre a través de la mucosa oral llega a ser lo suficientemente rápido como para no limitar la absorción de fármacos. La liberación de fármacos por la vía de mucosa oral desemboca directamente a la circulación sistémica, por lo cual se evita el metabolismo hepático de primer paso.

La encía bucal que rodea los dientes superiores posteriormente esta vascularizada por las ramas gingival y por la arteria bucal. La encía labial y los dientes anteriores esta vascularizados por ramas labiales de la arteria infra orbitaria y por ramas perforantes de la arteria alveolar anterosuperior.

1.6 Características de la saliva como principal secreción de la cavidad bucal.^{1, 4, 5}

La saliva es esencialmente un fluido protector para los tejidos de la cavidad oral. En su mayoría los componentes de esta secreción son mucinas solubles que pueden asociarse a mucinas de forma oligomérica. Estas estructuras son las que proveen propiedades viscoelásticas y lubricantes. Las mucinas salivales tienen numerosas funciones de defensa, incluyendo el establecimiento de una barrera permeable que cubre el epitelio, lubricación de superficie de tejidos y modulación de la colonización de microorganismos orales.

La saliva es secretada principalmente por las glándulas parótida, submandibular (submaxilar) y glándulas sublinguales. En la boca humana se secretan aproximadamente de uno a dos litros de saliva por día. La tasa normal de secreción basal es de 0.5 mL/min y este puede incrementarse hasta 7 mL/min cuando se estimula con aromas o sabores de alimentos. La saliva es viscosa, incolora, opalescente y tiene naturaleza hipotónica.

La saliva es un fluido complejo que contiene materiales orgánicos e inorgánicos. Esta es producida por tres pares de glándulas mayores (parótida, submandibular y sublingual) cada una situada fuera de la cavidad oral y en menor cantidad por las glándulas salivales situadas en los tejidos que recubren la mayor parte de la cavidad oral. La tasa de flujo de saliva depende del tipo de estímulo utilizado, la hora del día, la longitud de las glándulas, tiempo de estimulación, edad, sexo de la persona y su estado de salud. La saliva contiene una variedad de esterasas (principalmente carboxilesterasas), las cuales pueden hidrolizar los grupos éster de los fármacos. Químicamente la saliva es 99.5% agua y 0.5 % solutos. Los solutos incluyen iones (sodio, potasio, magnesio, fosfato, bicarbonato y cloro), gases disueltos, urea, ácido úrico, albumina sérica, globulina, mucina y enzimas (lisozimas y amilasas).

El pH de la saliva reportado varía entre 6.5 – 7.5, la principal función amortiguadora es atribuida al sistema de bicarbonato y en menor medida al buffer de fosfato y proteínas. El control de pH salival está localizado en áreas que pueden ser consideradas para optimizar la absorción transcelular de fármacos ionizables, mediante la promoción de especies no ionizadas.

El espesor de la película salival está estimado entre 0.07 - 0.10 mm y la mucina dentro de esta película puede permitir la adhesión de sistemas de liberación que emplean polímeros mucoadhesivos. La mezcla interfacial de los polímeros con mucina permite el establecimiento de enlaces secundarios y por lo tanto la retención de formas de dosificación en este sitio.

La presencia de la saliva en la boca es muy importante en la absorción de fármacos por dos razones principales:

- ✓ La permeación de fármacos a través de la membrana húmeda se lleva a cabo mucho más rápido que en la membrana sin mucosa.
- ✓ Los fármacos son comúnmente administrados en forma sólida, y deben disolverse primero en la saliva antes de que puedan ser absorbidos a través de la mucosa oral, ya que el fármaco no puede ser absorbido directamente de la tableta.

CAPITULO 2

La permeabilidad de la mucosa oral



2. LA PERMEABILIDAD DE LA MUCOSA ORAL. ³

La administración de fármacos a través cavidad oral proporciona la oportunidad de absorberse en el epitelio bucal. Esta vía de administración es de naturaleza no invasiva, localización puntual y aumenta la permeabilidad de fármacos en la mucosa, comparada con otras rutas transepiteliales, por lo tanto, es una alternativa prometedora. Además, la abundancia de vasos sanguíneos y linfáticos en la mucosa bucal dan como resultado un rápido inicio de acción terapéutica. Se deben considerar algunos factores para el diseño de sistemas de absorción de fármacos en la mucosa oral.

- ✓ El transporte de algunos fármacos es por difusión pasiva por lo cual la absorción es baja, lo que se traduce en una baja biodisponibilidad para macromoléculas.
- ✓ La mucosa bucal, como el intestino delgado, ofrece una barrera lipídica aunque facilita el transporte para pequeñas moléculas lipofílicas.
- ✓ La superficie total de absorción del fármaco es pequeña (100 a 170 cm²) si se compara con la superficie total de absorción gastrointestinal.

2.1 Composición de la membrana biológica ^{6,9,10,11}

Las membranas biológicas están constituidas básicamente por lípidos y proteínas que están unidos en su mayoría a hidratos de carbono. La membrana plasmática de todas las células, está constituida por una bicapa de lípidos y proteínas, uno de los conceptos básicos de esta bicapa es que permite desplazamientos considerables de los componentes. Los lípidos son moléculas anfipáticas, con su porción polar o hidrófila orientada hacia el exterior de la membrana y su porción apolar o hidrófoba, se orienta hacia el interior de la bicapa lipídica. De modo que el paso de una molécula a través de una membrana celular debe enfrentar dos medios polares separados por uno apolar, lo que termodinámicamente representa barreras de energía que se oponen a su cruce.

Lípidos de la membrana biológica: Los principales lípidos que constituyen las membranas plasmáticas son fosfolípidos, sin embargo no son los únicos representantes de este grupo, puesto que la mayoría de las membranas también poseen colesterol. Los fosfolípidos son moléculas anfipáticas, sus cabezas se caracterizan por presentar afinidad por el agua, por lo cual se dicen que son hidrofílicas, mientras que sus colas son completamente apolares, por lo cual también se consideran hidrofóbicas.

Proteínas de la membrana: Son las que representan el principal componente funcional, desempeñando un papel fundamental en la regulación y control de la permeabilidad. Entre las proteínas de la membrana podemos distinguir también polipéptidos que poseen función enzimática, receptores para diversas señales que producen la adhesión celular y proteínas con múltiples funciones. El 70% de las proteínas de la membrana son glucoproteínas, que son proteínas asociadas con hidratos de carbono. Las proteínas periféricas de la membrana no penetran en el interior hidrofóbico de la bicapa fosfolipídica, asociándose con la bicapa mediante

interacciones débiles, generalmente de tipo iónicas. La principal característica de esta barrera es su permeabilidad selectiva, lo que le permite seleccionar las moléculas que deben entrar y salir de la célula. De esta forma se mantiene estable el medio intracelular, regulando el paso de agua, iones y metabolitos, a la vez que mantiene el potencial electroquímico (haciendo que el medio interno esté cargado negativamente). La membrana plasmática es capaz de recibir señales que permiten el ingreso de partículas a su interior.

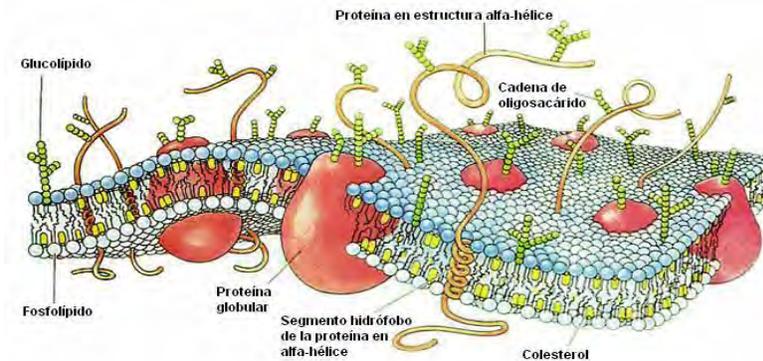


Fig. 2.1.1 Membrana celular¹⁰

2.2 Permeabilidad de la membrana^{6, 7, 10, 11}

La permeabilidad es la facilidad con la cual una molécula puede atravesar la membrana. Esto depende principalmente de la carga eléctrica y, en menor medida, del tamaño de la molécula. Moléculas pequeñas o con carga eléctrica neutra pasan la membrana más fácilmente que elementos cargados eléctricamente y moléculas grandes. Además, la membrana es selectiva, lo que significa que permite la entrada de unas moléculas y restringe la de otras. La permeabilidad depende de los siguientes factores:

- ✓ **Solubilidad en los lípidos:** Las sustancias que se disuelven en los lípidos (moléculas hidrófobas, no polares) penetran con facilidad en la membrana dado que está compuesta en su mayor parte por fosfolípidos.
- ✓ **Tamaño:** La mayor parte de las moléculas de gran tamaño no pasan a través de la membrana. Sólo un pequeño número de moléculas no polares de pequeño tamaño pueden atravesar la capa de fosfolípidos.
- ✓ **Carga:** Las moléculas cargadas y los iones no pueden pasar, en condiciones normales, a través de la membrana. Sin embargo, algunas sustancias cargadas pueden pasar por los canales proteicos o con la ayuda de una proteína transportadora.

También depende del tipo de proteínas de membrana:

- ✓ **Canales:** Algunas proteínas forman canales llenos de agua por donde pueden pasar sustancias polares o cargadas eléctricamente que no atraviesan la capa de fosfolípidos.

- ✓ **Transportadoras:** Otras proteínas se unen a la sustancia de un lado de la membrana y la llevan al otro lado donde la liberan.

La permeabilidad selectiva de la membrana determina qué tipo de sustancias pueden entrar y salir de la célula. El ingreso de las sustancias necesarias, el transporte de agua y la salida de productos de desecho, se ven posibilitados y regulados por medio de la membrana plasmática. Casi todos los componentes pueden penetrar al epitelio, pero la velocidad a la que lo hacen depende del tamaño de la molécula, naturaleza química y el tipo de tejido que atraviesen. Esto ha llevado a la suposición de que los componentes con diferentes propiedades químicas atraviesan la membrana por diferentes rutas, algunos cruzan la membrana celular y penetran la célula (una ruta transcelular o ruta intracelular), otros atraviesan entre las células por una ruta intercelular. Obviamente si la naturaleza de la barrera de permeabilidad ha sido identificada, es necesario determinar las rutas que utilizan los componentes que atraviesan el epitelio. Algunos investigadores han sugerido que por el epitelio, el factor más importante que regula la permeabilidad son los lípidos intercelulares, y que la ruta intercelular es la vía principal para la penetración de sustancias al estrato corneo

2.3 Naturaleza química de la barrera permeable.^{7,12}

La mayoría de los componentes de la mucosa bucal son lípidos neutros, consisten principalmente de ceramidas, acilceramida y gránulos de la mucosa de revestimiento. Cuando estos son extruidos de la célula a la unión de las capas granular y queratinizada, existe una hidrólisis de las glucosas de las acilglucosilceramidas permitiendo la alineación de las ceramidas para formar láminas en la zona intercelular. Estas proveen una fase lipídica continua a lo largo de la capa superficial que puede ser impermeable a compuestos hidrofílicos. La cantidad total de acilceramidas y ceramidas en el epitelio oral queratinizado es de aproximadamente 25- 50% menos que en la epidermis, lo cual puede explicar la permeabilidad relativamente mayor al agua en el epitelio oral queratinizado.

Cuando se realiza un análisis lipídico y es examinada la región oral queratinizada, como la gingival y palatal, contienen acilceramidas y ceramidas, las cuales se cree que son la principal barrera a los componentes en el epitelio. Estas similitudes en la estructura y destino de los gránulos de la mucosa de revestimiento en el epitelio oral queratinizado y epidermis, en presencia de algunos lípidos neutros sugieren que la barrera de permeabilidad está formada en una vía similar para ambos tejidos. Aparte de la presencia de barreras de materiales entre las células de la capa superficial, la superficie del epitelio oral es normalmente bañada en saliva. La función de este fluido es diluir y remover materiales superficiales. Sin embargo, la saliva provee más que solo una acción de lavado y la mucina puede contribuir como una barrera de la mucosa oral.

2.4 Rutas de transporte y estructura de los solutos.^{6,10,11,13}

Las propiedades fisicoquímicas de un fármaco son importantes para el transporte pasivo a través de la mucosa de la cavidad oral. Para fármacos que se absorben a través de la mucosa bucal en la cavidad oral, la forma de dosificación debe desintegrarse en saliva, posteriormente ésta se dispersa en la mucosa bucal y en ese momento queda disponible para su permeación. Casi todos

los componentes penetran al epitelio, pero la velocidad a la que lo hacen, depende de su tamaño, naturaleza química y el tipo de tejido que atraviesan. Esto ha llevado a la sugerencia que los sustancias con diferentes propiedades químicas atraviesan la barrera de una misma región por diferentes rutas, algunos atraviesan la membrana y entran a la célula (una ruta transcelular o intracelular), otros pasan entre las células a través de una ruta intercelular. Se debe identificar la naturaleza de la barrera de permeabilidad, para determinar las rutas que tomarán los componentes al atravesar el epitelio. Las sustancias no polares difunden con bastante rapidez a través de una membrana. La razón es que estas sustancias se disuelven en las regiones no polares de la membrana que están ocupadas por ácidos grasos de fosfolípidos de la membrana.

Ciertos compuestos intermediarios del metabolismo, generalmente, no son capaces de atravesar la membrana, ya que a menudo están ionizados y contienen grupos fosfato. Así, una vez producidos en la célula no pueden abandonarla, incluso si sus concentraciones son más altas dentro que fuera de ella. De esto podemos concluir que la porción de la bicapa lipídica de la membrana plasmática es la responsable de su selectividad en cuanto al paso de sustancias a través de ella. La difusión a través de una membrana tiende a un equilibrio donde hay concentraciones iguales de soluto en ambos lados de la membrana. La velocidad de difusión es proporcional al área de la membrana y a la diferencia en la concentración del soluto para ambos lados de la misma. La mucosa ha sido clasificado como una barrera de difusión basada en la reducción de esta barrera al transporte de solutos por agentes mucolíticos. La viscosidad de la mucosa contribuye a aumentar la resistencia al transporte de solutos. El transporte a través de una región queratinizada, en comparación con la no queratinizada de la mucosa oral se ha explicado sobre la base de las diferencias en los lípidos que se extruyen en el espacio intercelular de la membrana.

Existen dos caminos por los cuales un fármaco puede llevar a cabo un transporte pasivo a través de la mucosa bucal donde toma lugar para llegar a estructuras locales adyacentes y a circulación sistémica. Para que un fármaco pueda llegar a la circulación presistémica existen dos rutas, la paracelular y la transcelular. Los fármacos pueden viajara a través de estas dos rutas simultáneamente, siendo solo una principal, la cual depende de las propiedades fisicoquímicas de la molécula.

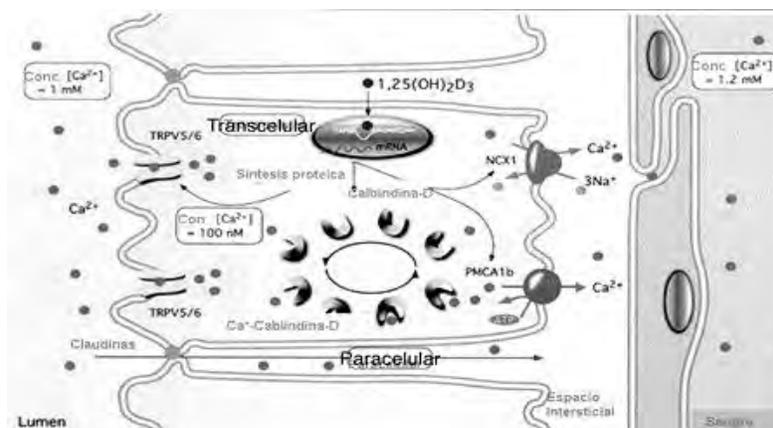


Fig 2.4.1. Mecanismos de transporte de moléculas a través del tejido bucal¹³

2.5 Mecanismo de transporte paracelular o intercelular.^{1, 13, 14}

La ruta paracelular comprende la unión estrecha entre el límite apical celular con los espacios intercelulares laterales. Como una característica morfológica, el transporte paracelular no juega un papel significativo en la absorción de solutos lipofílicos, mientras que esta vía provee una ruta acuosa para solutos hidrofílicos que dependerá de su tamaño y carga. Con respecto a la selectividad de tamaño y carga en la ruta paracelular, el tamaño de poro equivalente ha sido utilizado para calcular el radio efectivo basado en el transporte de la membrana de moléculas hidrofílicas sin carga, mientras que el circuito equivalente es mediado por el transporte paracelular de la membrana de iones pequeños.

El mecanismo paracelular (también conocido como mecanismo intercelular) puede ser de dos tipos: El primero, es una ruta esencialmente hidrofóbica, a través de lípidos biliares, y el segundo es una ruta hidrofílica asociada estrechamente con regiones acuosas adyacentes a los grupos polares de los lípidos biliares. Para el transporte de componentes a través de la ruta paracelular, los espacios tortuosos e intracelulares son los principales obstáculos en la permeabilidad. Una sustancia con una solubilidad igual en medio acuoso y medio lipídico puede ser permeable en ambas rutas, paracelular y transcelular. Sin embargo, debido a los espacios intercelulares y a que el citoplasma es de carácter hidrofílico, los componentes lipofílicos pueden tener baja solubilidad en este medio y por lo cual éste se lleva a cabo preferentemente por componentes hidrofílicos. El transporte paracelular es de especial interés para liberación de péptidos y proteínas terapéuticas por que los espacios intercelulares no contienen peptidasas.

También existen facilitadores de transporte de la membrana como acarreadores, canales y proteínas endosomales que son suplementarios a la selectividad del transporte de solutos de la bicapa lipídica de la membrana y ruta paracelular, un sistema de transporte paracelular mediante un acarreador particularmente es para moléculas pequeñas como monosacáridos u aminoácidos, Los péptidos pequeños como di y tripéptidos no pueden penetrar por medio de este mecanismo. Sin embargo, la caracterización del transporte paracelular, capacidad de transporte y especificidad en cada región de la cavidad oral no han sido reportadas.

2.6 Mecanismo de transporte transcelular o intracelular.^{1, 15, 16}

La vía transcelular ocurre a través de la membrana plasmática de la célula epitelial. En la mayoría de los casos el transporte activo requiere canales y se necesita que en la membrana haya proteínas de transporte que son especializadas y consumen energía. Estos canales y proteínas transportadoras mueven sustancias seleccionadas a través de la membrana plasmática apical hacia el citoplasma y luego a través de la membrana lateral, por debajo del nivel de unión ocluyente, hacia el compartimiento intercelular.

La permeabilidad del fármaco a través de las células epiteliales involucra el transporte por medio de las células apicales de la membrana, el espacio intracelular, y la membrana vasolateral. El transporte de fármacos por la vía transcelular, se conoce como ruta intracelular, puede ser un transporte pasivo (difusión, pH o partición) de pequeñas moléculas o por transporte activo

(difusión facilitada o por mediante un acarreador) de iones, componentes polares, endocitosis y transcitosis de macromoléculas. El transporte de fármacos por medio de un mecanismo transcelular es un fenómeno complejo que depende de varios parámetros fisicoquímicos del fármaco, incluyendo peso molecular, lipofilidad, potencial de sus enlaces, carga y conformación. Para componentes lipófilos y moléculas hidrofóbicas pequeñas predomina el transporte transcelular. La difusión transcelular es inversamente proporcional a la cantidad de gránulos de la mucosa de revestimiento presentes en los espacios intracelulares.

Debido a que la membrana es de naturaleza lipofílica, los fármacos hidrofílicos tiene dificultad para atravesar la membrana celular debido a su bajo coeficiente de partición. El transporte pasivo de compuestos hidrofílicos, incluyen macromoléculas como polipéptidos y proteínas, algunas moléculas pequeñas solubles en agua como aminoácidos, iones y azúcares, los cuales son transportados a través de poros acuosos en la membrana de la célula.

En realidad, los componentes celulares que principalmente difunden el soluto son queratinas altamente hidratadas, las cuales proveen esencialmente un ambiente acuoso, y por lo tanto la difusión de moléculas hidrofílicas a través de esos queratinocitos es rápida. Las moléculas pueden atravesar intactas el estrato corneo por la ruta transcelular pero se enfrentan a numerosos obstáculos. Con el fin de dejar la célula, la molécula debe repartirse en los lípidos biliares antes de difundir a través del siguiente queratinocito. Cuando atraviesa múltiples bicapas lipídicas la molécula debe secuencialmente repartirse y difundir a través de los canales hidrofóbicos y los grupos hidrofílicos de los lípidos, estos son aproximadamente entre 4 y 20 laminas entre cada queratinocito.

Esta ruta es aparentemente un proceso de múltiples repartos y pasos difusivos entre dominios hidrofóbicos e hidrofílicos por tal motivo es desfavorable para muchos fármacos. Sin embargo algunos autores reportan desde su punto de vista que la permeación intra e intercelular pueden operar concomitantemente. Se debe tener en cuenta que además de la vía de penetración por la ruta transcelular, las queratinas proveen un sitio potencial de unión para solutos.

2.7 Cinética de los mecanismos de transporte en la cavidad bucal¹

✓ **Ruta paracelular**

Fármacos hidrofílicos transportados por medio de la mucosa bucal a través de la ruta paracelular y el flujo en estado estacionario (J_p) de los fármacos es modelado de la siguiente forma.

$$J_p = \frac{D_p \varepsilon}{h_p} C_D$$

Donde:

ε : Fracción de área de la ruta paracelular.

h_p : Longitud de la ruta paracelular.

D_p . Coeficiente de difusión en los espacios intercelulares

C_D : Concentración de fármaco

✓ **Ruta transcelular.**

Generalmente los compuestos lipofílicos son los que se transportan a través ésta ruta y el flujo en estado estacionario (J_T) de un fármaco a través de la membrana de la mucosa bucal puede ser determinado como sigue:

$$J_T = \frac{(1 - \epsilon) D_T K_P}{h_T} C_D$$

K_P : Coeficiente de partición entre la fase lipofílica (membrana celular) y la fase acuosa donadora;

h_T : Longitud de la ruta transcelular

D_T : Coeficiente de difusión en la fase lipofílica.

Como el epitelio oral esta estratificado, la permeación de fármacos puede involucrar una combinación de las dos rutas. La ruta predominante, es en general aquella que ofrece el menor obstáculo en la difusión. Sin tomar en cuenta la ruta de transporte, las características fisicoquímicas del fármaco juegan un papel importante en la determinación de la tasa, grado de permeabilidad y niveles terapéuticos locales o sistémicos.

2.8 Influencia de las propiedades fisicoquímicas del permeante en la ruta de absorción^{16, 17}

Las propiedades que se mencionaran más adelante pueden influir en el proceso de permeación, pero vale la pena enfatizar que todos los permeantes esperan utilizar en cierta medida todas las rutas mencionadas.

*** Coeficiente de reparto**

Para poder atravesar el estrato corneo, un soluto primero debe repartirse en la membrana, esta etapa puede ser un paso limitante en el proceso de permeación. El coeficiente de reparto de un soluto es generalmente el factor determinante para dictaminar que ruta tendrá que utilizar para poder permear.

Para moléculas con coeficiente de reparto intermedio se muestra cierta solubilidad en ambas fases oleosa y acuosa, donde probablemente la ruta predominante es la intercelular. Esto puede abarcar moléculas con un $\log P_{(\text{octanol/agua})}$ de 1 a 3. Para moléculas muy lipofílicas ($\log P > 3$), entonces la ruta intercelular será casi exclusivamente la vía utilizada para atravesar el estrato corneo. Sin embargo, para estas moléculas existe una consideración adicional, la capacidad de particionar fuera del estrato corneo dentro de la parte acuosa del tejido epidérmico viable, un factor que se amplió con respecto al diseño experimental. Para moléculas altamente hidrofílicas ($\log P < 1$), la ruta transcelular llega a ser sumamente importante, sin embargo, todavía hay bicapas lipídicas que atraviesan entre los queratinocitos.

***Tamaño molecular**

El segundo factor principal en determinar el flujo de un material a través de la membrana es el tamaño y forma de la molécula. Sin embargo, para simplificar, el tamaño moléculas es generalmente tomado de un aproximado del volumen molecular, con la suposición de que la mayoría de las moléculas son generalmente esféricas.

Se ha demostrado que existe una relación inversa entre el flujo de transporte y el peso molecular de la molécula. Sin embargo, los agentes terapéuticos convencionales (moléculas orgánicas pequeñas), tienden a estar dentro de un intervalo relativamente estrecho de pesos moleculares (100 – 500 Da). Dentro de un intervalo estrecho, la influencia del peso molecular en el flujo de fármacos parece ser relativamente de menor importancia por ejemplo en comparación con la influencia de los cambios de sus coeficientes de partición. Cuando seleccionamos moléculas mucho más grandes como agentes terapéuticos, por ejemplo, péptidos y proteínas terapéuticas, entonces el peso molecular depende del flujo transepitelial y es mucho más evidente.

***Solubilidad**

Mientras que las moléculas lipofílicas pueden presentar coeficientes de permeabilidad relativamente altos, sus lipofilicidades generalmente son determinadas por la solubilidad acuosa (y por lo tanto, la concentración en una formulación acuosa) serán relativamente bajas, con un impacto sobre el flujo de fármacos a través de los tejidos.

Un factor adicional a considerar es el potencial de agotamiento de las moléculas para el sistema donador. Si los fármacos tienen baja solubilidad acuosa, y es liberado de una formulación acuosa saturada o subsaturada, entonces la cantidad de fármaco presente en la formulación debe ser pequeña. Para una molécula lipofílica, la molécula entrara al estrato corneo relativamente rápido, por lo tanto existe la posibilidad de una disminución rápida de fármaco en la formulación. Como la concentración del fármaco disminuye, la actividad termodinámica del fármaco en la formulación decae; por lo tanto las fuerzas motrices para llevarse a cabo la difusión decrecerá rápidamente el flujo. La lipofilicidad del fármacos es deseable porque permite la permeación, sin embargo, con algunas solubilidades acuosas se proveen suficientes moléculas dentro de la formulación acuosa que minimiza el efecto de agotamiento del donador sobre el curso temporal de la aplicación.

*** Ionización**

Se cree que los fármacos ionizables son pobres permeantes transdérmicos. Tomando en cuenta esta hipótesis, cuando desarrollamos un fármaco para absorción en el tracto gastrointestinal, solo las formas no ionizadas de los fármacos pueden permear a través de la barrera lipídica en cantidades significativas. Sin embargo, con la estructura compleja del epitelio, este modelo no puede aplicarse rígidamente.

La permeabilidad a través del epitelio puede llevarse a cabo por varias rutas, ninguna de las cuales es mutuamente exclusiva, y todas ellas probablemente operan para la mayoría de moléculas que atraviesan el epitelio. La ruta transcelular puede ser vista como una ruta para las moléculas con

propiedades intermedias, mientras la ruta intercelular es esencialmente una ruta lipofílica. Por lo tanto, es probable que los fármacos cargados (fármacos ionizados) puedan a través de la membrana (a través de una derivación de la ruta), pero que la cantidad de esas moléculas puede ser un poco menos que si la especie fuera no ionizada porque pasan en parte por la vía lipoidal intercelular. Se ha observado que el flujo de los fármacos es el producto del coeficiente de permeabilidad de la especie no ionizada a través de la membrana lipídica y puede incrementarse si disminuye su solubilidad en agua. En contraste, para especies ionizadas, entonces el coeficiente de permeabilidad puede ser bajo pero la solubilidad puede ser alta. Es posible que el flujo resultante de esas dos situaciones pueda ser equivalente.

2.9 Coeficiente de permeabilidad¹⁸

Debido a la influencia de algunos factores como la ionización, hidrofiliidad y/o lipofiliidad y el tamaño de la molécula en la permeabilidad de la mucosa oral. La medida de la permeabilidad permite hacer comparaciones entre diversas situaciones experimentales, pero ésta se ve afectada por la falta de alguno de estos parámetros. Cálculo del coeficiente de permeabilidad:

$$P = \frac{\% \text{ permeado } \times Vd}{A \cdot t \times 100}$$

Donde:

P= Coeficiente de permeabilidad (cm/s)

Vd= volumen de la región donadora

A= Área superficial para la permeación

t= Tiempo

Para esta ecuación se asume que el gradiente de concentración de los permeantes a través de la mucosa oral se mantiene constante con el tiempo. Esta afirmación es válida a lo largo de un porcentaje absorbido pequeño (~ <5 – 10%).

En la siguiente tabla se presentan algunas permeabilidades calculadas.

CAPITULO 3

Diseño de sistemas de liberación en la cavidad bucal



3. DISEÑO DE SISTEMAS DE LIBERACIÓN EN LA CAVIDAD BUCAL.

3.1 Factores a considerar en la formulación de sistemas de liberación en la cavidad bucal.¹⁸

Existen factores relacionados con el desarrollo de la formulación de éste tipo de sistemas, que pueden influir en la biodisponibilidad o eficiencia terapéutica de fármacos administrados a través la mucosa oral, por lo tanto, deben ser considerados para el diseño de sistemas de liberación bucal

Sistemas de liberación sublingual: La mucosa sublingual es una zona altamente permeable, ésta región tiene como ventaja una rápida absorción de fármacos. Los sistemas de liberación sublingual, se recomiendan para terapias de acción rápida, ya que la liberación del fármaco va directamente a la circulación sistémica, por ésta razón, es posible utilizar disminuir dosis y obtener alta biodisponibilidad, reduciendo considerablemente los efectos secundarios. Esto resulta muy favorable para fármacos que presentan reacciones adversas al ser administrado por vía oral. Como limitante para estos sistemas, el flujo salival permite un corto tiempo de permanencia en el sitio de acción, por está razón la forma farmacéutica debe tener una desintegración rápida.

El área sublingual no tiene una extensión de mucosa suave e inmóvil para la fijación de un sistema retentivo de liberación prolongada, por esta razón, la principal aplicación de la ruta sublingual es la liberación inmediata de formas farmacéuticas, en los cuales los tiempos de residencia son cortos y con una frecuencia de administración adecuada para su rápido efecto terapéutico.

Sistemas de liberación bucal: Los sitios bucales difieren de los sublinguales en varios aspectos. Comenzando porque la mucosa bucal es menos permeable y no proporciona un inicio rápido de absorción con respecto a la liberación sublingual. La mucosa bucal es un sitio adecuado para el uso de sistemas retentivos de liberación prolongada, como tabletas mucoadhesivas o parches, las características de esta región son interesantes ya que al tener una superficie suave e inmóvil se convierte en un sitio ideal para fármacos bioadhesivos ya que también se tiene una mayor extensión superficial para el tratamiento de terapias locales.

Estos atributos hacen de la mucosa bucal una región adecuada para sistemas de liberación prolongada, es menos permeable que la región sublingual pero se considera un buen sitio para la absorción de fármacos biotecnológicos. La región bucal tiene algunas limitantes adicionales para el diseño de sistemas de liberación, como por ejemplo la permeabilidad de algunos fármacos.

Con el fin de incrementar la absorción, se puede controlar el entorno del sitio de administración mediante la adición de cosolventes o la modificación del pH bucal en la superficie de la mucosa para ayudar a incrementar la solubilidad local de fármacos o mejorar el reparto en los tejidos de la mucosa. Alternativamente, se puede implementar el uso de potenciadores de absorción o inhibidores enzimáticos. Estos métodos requieren la incorporación de uno o más agentes adicionales dentro de los sistemas de liberación, el cual puede incrementar considerablemente la complejidad de la formulación y por lo tanto el proceso de manufactura.

Se ha demostrado la utilidad de utilizar la mucosa bucal para la liberación de fármacos.

1. El nivel terapéutico del fármaco se puede llevar a cabo directamente en la circulación sistémica a través de ésta vía (está en función de varios factores incluyendo, la permeabilidad del sitio de liberación el fármaco).
2. El nivel terapéutico del fármaco puede ser prolongado (está en función de la vida media del fármaco y el tiempo de residencia de la dosis en el sitio de liberación)

Para fármacos con vida media de varias horas y un amplio margen terapéutico, mantener los niveles terapéuticos no tiene mayor problema, sin embargo, para algunos péptidos terapéuticos, por ejemplo, con vida media de solo algunos minutos, esto resulta ser muy significativo. Con el fin de mantener los niveles terapéuticos de fármacos de vida media corta, es necesario que la liberación de éstos, sea prácticamente continua o con administraciones frecuentes. Un sistema de liberación retentivo en la mucosa oral por un largo periodo de tiempo puede ser limitado, debido al flujo salival, ingesta de alimentos, masticación y el habla.

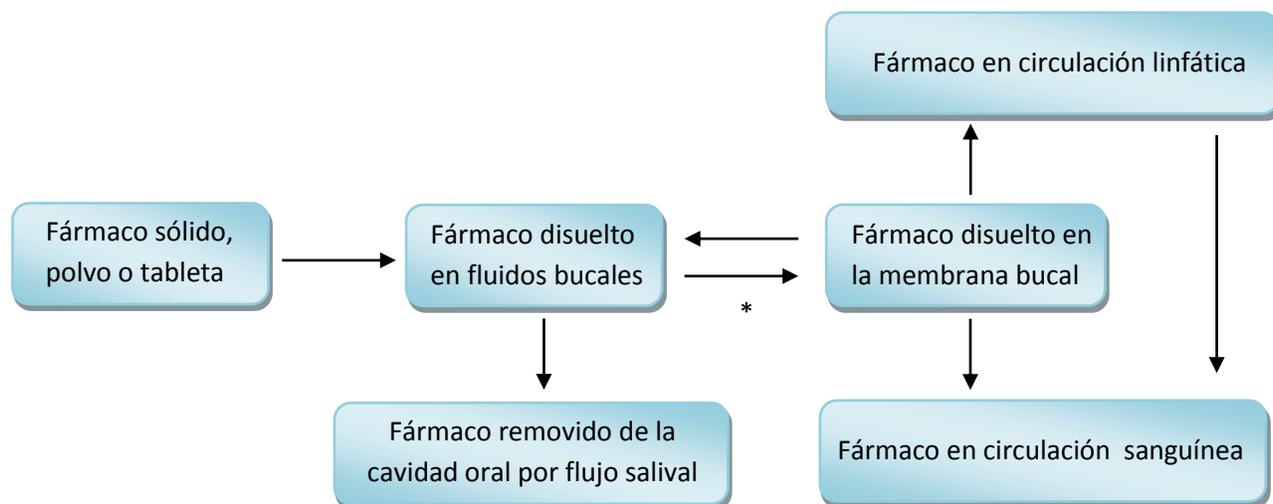
Sistemas de liberación local: Es el más sencillo y probablemente el más utilizado en sistemas de liberación en la mucosa oral, las aplicaciones mas comunes son, enjuagues bucales, suspensiones orales y obleas. Estos sistemas liberan altas dosis de fármacos, en la región bucal, pero solo por un periodo corto de tiempo. En realidad, el flujo salival es un factor importante para la liberación y absorción local.

Estos sistemas son muy eficientes para terapias locales, sin embargo, es necesaria una selección adecuada del fármaco ya que éste debe liberarse, absorberse y tener un efecto terapéutico rápido bajo condiciones de liberación discontinua o con incrementos de la frecuencia de dosificación.

3.2 Cinética de absorción oral.^{5, 19}

La absorción de fármacos por la vía bucal no es sinónimo de que el fármaco entra directamente en la circulación sistémica.

Por el contrario el fármaco es almacenado en la membrana bucal, algunas veces se conoce como el efecto reservorio de la membrana. Durante éste fenómeno, se presenta un reparto la molécula en la región bucal, esto se ha sugerido como el término más preciso para describir la difusión de fármacos a través de la mucosa oral. Aunque varios autores han ideado una representación esquemática de la cinética de absorción de fármacos por vía oral, los componentes de la mucosa responsables de la unión de fármaco no han sido identificados.



* Vía que considera el reparto en los fluidos bucales del fármaco absorbido por la membrana.

Fig 3.2. Representación esquemática de la cinética de absorción de fármacos en la cavidad bucal⁵

3.3 Absorción en la cavidad bucal¹

El estado físico y la composición de la formulación pueden afectar la velocidad de disolución. Las características fisicoquímicas de la forma farmacéutica afecta la tasa y la cantidad del fármaco liberado, y todo dependerá de la afinidad de la molécula en el vehículo. La cantidad absorbida a través de la mucosa bucal puede ser totalmente modificada, cambiando la composición y la concentración del fármaco en la formulación.

El vehículo debe ser lo suficientemente complejo para no afectar la hidratación de la membrana, estimular o impedir la secreción de la saliva e interactuar con las mucinas locales. La humectabilidad de los tejidos blandos de la cavidad oral cambia a lo largo del día debido a la influencia de la dieta y las medidas de higiene oral.

Como la mucosa bucal es relativamente inmóvil, es factible la colocación de sistemas retentivos de liberación prolongada en la administración de fármacos por vía transmucosa. La vascularización y flujo de sangre también son importantes debido a que algunos medicamentos pueden provocar vasoconstricción y limitar la absorción del fármaco.

También existen algunos otros factores menos definidos, tales como la red de mucosa, la presencia de bacterias, el flujo salival, los alimentos y la deglución involuntaria, que provoca la pérdida de fármaco desde el sitio de absorción; las lesiones y estados de enfermedad de la región bucal, incrementan la permeabilidad en una proporción no controladas.

3.3.1 Proceso de absorción de fármacos.^{20, 21, 22}

El proceso de absorción de fármacos comprende el paso del fármaco desde el lugar de administración hasta la circulación sistémica. Existen múltiples factores que no solo condicionan el proceso de absorción, sino que también pueden alterar el desarrollo normal del proceso.

La cavidad bucal posee un micro ambiente complejo para la liberación de fármacos, éste tiene algunos factores dependientes e independientes los cuales reduce la capacidad de permeación del sitio de absorción.

- **Factores que impactan la absorción de los fármacos.**

Las propiedades fisicoquímicas intrínsecas del fármaco, como solubilidad, coeficiente de partición, estabilidad, cristalinidad, actividad termodinámica, y la vida media, entre otros pueden constituir factores limitantes para la absorción del fármaco:

- ✓ **Baja solubilidad del fármaco**, determina un gradiente de concentración pequeño para el plasma y la velocidad de difusión en consecuencia es baja.
- ✓ Los **compuestos altamente lipofílicos**, pueden penetrar a través de la ruta transcelular de los lípidos de la matriz intercelular, mientras que los compuestos hidrofílicos pueden difundir a través de la vía paracelular. Algunos medicamentos pueden penetrar por las dos vías (paracelular y transcelular), pero la ruta con menos resistencia de penetración suele ser la principal.
- ✓ El **estado cristalino y la actividad termodinámica** de un fármaco se correlaciona con la concentración de difusión, lo que en consecuencia afecta la permeabilidad.
- ✓ **Forma farmacéutica**: Para que ocurra el proceso de absorción, el fármaco debe estar en solución en los líquidos tisulares. Por esta razón las diferentes formulaciones farmacéuticas condicionan la velocidad de disgregación y disolución. La presencia de los excipientes, que junto al principio activo conforman al medicamento, también tienen una influencia significativa en la capacidad de disgregación y disolución de la preparación farmacéutica, condicionando la velocidad de absorción.
- ✓ **Sitio de absorción**: La velocidad de absorción será mayor mientras sea mayor el área de aplicación, el tiempo de exposición y se mantenga una buena vascularización del sitio. Recordemos que la vascularización mantiene el gradiente de concentración del fármaco. Si el pH del medio favorece la forma no ionizada del fármaco se facilitará el proceso de absorción.
- ✓ **Eliminación presistémica**: La administración del fármaco por cualquier vía, puede limitar la llegada del fármaco administrado a la circulación sistémica. Principalmente el paso del fármaco desde su sitio de administración atravesando el hígado antes de alcanzar la circulación

sistémica y los tejidos, en donde debe ejercer su acción farmacológica, esto se conoce como *efecto de primer paso*. El primer paso del fármaco por el hígado puede significar un primer proceso de metabolización por parte de las enzimas de las células hepáticas disminuyendo la cantidad del fármaco disponible.

- ✓ **Otras formas de eliminación presistémica:** Otras formas de eliminación del fármaco administrado, es a través de las heces antes de ser completamente absorbido; inactivación por efecto del pH del medio o por enzimas digestivas y, la metabolización del fármaco por las células del sistema gástrico o bacterias intestinales.
- ✓ **Factores de la membrana:** Esto se refiere al grado de queratinización de la membrana, la superficie de área disponible para la absorción, la mucosa de la película salival, lípidos intercelulares del epitelio, membrana basal y lámina propia. En adición, el espesor de la membrana absorptiva, el suministro de sangre, drenaje linfático, renovación celular y el contenido enzimático que contribuyen a la reducción de la tasa y cantidad de fármaco que entre a la circulación sistémica.
- ✓ **Saliva:** La película delgada de saliva que recubre el revestimiento de la mucosa bucal, es conocida como película salival. El espesor de la película salival es de 0.07 a 0.10 mm. El espesor, composición y movimientos de esta película, afectan la absorción bucal.
- ✓ **Glándulas salivales:** Las glándulas salivales menores están localizadas en el epitelio o región profunda del epitelio de la mucosa bucal. Estas glándulas secretan constantemente mucosa en la superficie de la región bucal. A pesar de que la mucosa ayuda a la retención de formas farmacéuticas mucoadhesiva, ésta es una barrera importante para la penetración de fármacos.
- ✓ **Movimientos de los tejidos orales:** La región bucal de la cavidad oral muestra menos movimientos activos. Los polímeros mucoadhesivos que son incorporados para mantener la forma de dosificación en la región bucal por periodos prolongados, tienen que soportar los movimientos del tejido durante el habla y posiblemente durante la ingesta de alimentos.
- ✓ **Factores fisiológicos.** Son variados dependiendo de la vía de administración. Entre éstos podemos mencionar la presencia de alimentos, que disminuyen el tiempo de exposición y área de absorción. El embarazo y la edad modifican la asimilación del fármaco debido a los cambios en la motilidad intestinal, cambios en el pH y alteraciones del flujo sanguíneo, dependiendo del paciente del que se trate, si es prematuro, adulto o anciano.
- ✓ **Factores patológicos.** En el caso de la administración de fármacos por vía oral estos factores son importantes, por ejemplo, el vómito y la diarrea, pueden disminuir el tiempo de permanencia del fármaco en el tracto gastrointestinal. En la vía intramuscular los factores más importantes que alteran el proceso de absorción son la alteración del flujo sanguíneo, estados de shock o por una insuficiencia cardíaca.

- ✓ **Factores yatrogénicos.** Son interacciones entre fármacos que alteran el proceso de absorción, ya sea en forma directa por la formación de precipitados entre ellos que impiden la absorción normal del fármaco, o bien interacciones indirectas, al modificar el pH del medio, alterar la motilidad intestinal o el flujo sanguíneo.

3.4 Características fisicoquímicas del fármaco para diseñar un sistema de liberación bucal.^{18,20}

Existen algunas características fisicoquímicas de los fármacos que son de gran importancia para la penetración de fármacos en la región bucal.

- ✓ **Peso molecular:** Las moléculas penetran en la mucosa oral más rápido que los iones, las moléculas de bajo peso molecular pueden penetrar más rápido que las de alto peso molecular, en general las moléculas de un tamaño entre 75 – 100 Da, exhiben un rápido transporte a través de la mucosa, y la permeabilidad disminuye conforme se incrementa el peso molecular. Ésta no es una regla absoluta ya que el dextrán con peso moléculas arriba de 70000 Da, atraviesa sin problema la membrana queratinizada, sin embargo, la peroxidasa con un peso molecular de 40000 Da no es capaz de cruzarla. Las macromoléculas hidrofílicas deben utilizar potenciadores de absorción para modificar la permeabilidad del epitelio bucal, provocando que ésta ruta sea más favorable para la liberación de macromoléculas. Por otra parte, la tasa de absorción de los compuestos hidrofílicos está en función del peso molecular.
- ✓ **pH y pKa:** Tomando en cuenta que el pH de saliva es aproximadamente de 6,4. Éste pH favorece la absorción de los fármacos que permanecen no ionizados. Sin embargo, la absorción de los fármacos a través de la mucosa oral se lleva a cabo si el pKa es mayor de 2 para ácidos y menor a 10 para una base.
Solamente las formas no ionizadas de las moléculas son capaces de cruzar la membrana lipídica en cantidades significativas.
- ✓ **Solubilidad en secreción salival:** En adición a la alta solubilidad en lípidos, los fármacos debe ser solubles en fluidos bucales acuosos, por lo tanto, para su absorción es necesaria una solubilidad bifásica.
- ✓ **Lipofilicidad de fármacos:** Los componentes solubles en lípidos poseen alta permeabilidad. Para que un fármacos sea absorbido completamente a través de la ruta sublingual, los fármacos deben tener una solubilidad ligeramente mayor en lípidos que el requerido para la absorción en el tracto gastrointestinal, esto es necesario para que se lleve a cabo una permeación pasiva.
- ✓ **Coefficiente de reparto aceite/agua:** Los componentes con coeficiente de reparto favorable son fácilmente absorbidos a través de la mucosa oral. Un intervalo de coeficiente de reparto entre 40 y 2000 es considerado como óptimo para la absorción de fármacos.

El coeficiente de reparto es afectado por el pH del sitio de absorción del fármaco. Cuando se incrementa el pH, el coeficiente de reparto de fármacos ácidos disminuye, mientras que para fármacos básicos aumenta. Éste coeficiente es un indicador importante de almacenamiento de fármacos en depósitos grasos.

3.5 Consideraciones para la selección de un fármaco para diseñar un sistema de liberación bucal.²⁰

- ✓ Fármacos sin sabor amargo o irritante para la mucosa oral.
- ✓ Únicamente para fármacos con dosis terapéuticas medias o bajas.
- ✓ Fármacos de bajo o moderado peso molecular.
- ✓ Para macromoléculas es necesario el uso de potenciadores de absorción.
- ✓ Fármacos con buena estabilidad en agua y fluido salival.
- ✓ Parcialmente no ionizado a pH de la cavidad oral.
- ✓ Fármacos que sufran metabolismo hepático de primer paso y degradación presistémica.
- ✓ Fármacos con solubilidad bifásica.

3.6 Sistemas sólidos de liberación bucal.¹

Existe una gran cantidad de formas de dosificación en la cavidad bucal líquidas, semisólidas, sólidas y dispositivos que no disuelven. En la actualidad las formas farmacéuticas sólidas son las más comerciales.

Una de las clasificaciones de los sistemas sólidos de liberación bucal los agrupa de acuerdo a la disolución de la forma de dosificación en la cavidad oral.

1. Sistemas sólidos de liberación de disolución rápida.
2. Sistemas sólidos de liberación de disolución lenta.
3. Sistemas sólidos de liberación que no se disuelven.

Para fines de éste trabajo, se seleccionaron los sistemas bucales más comercializados de los cuales hablaremos más a detalle en capítulos posteriores.

3.7 Ventajas de la liberación de fármacos a través de la cavidad bucal.^{1, 19, 20, 21}

- ✓ Se incrementa la biodisponibilidad de los fármacos administrados por vía oral ya que se evita el metabolismo hepático de primer paso, además el fármaco se protege de la degradación por enzimas digestivas y pH del tracto gastrointestinal.
- ✓ Se evita el dolor asociado a los sistemas de liberación parenterales, se puede llevar a cabo la administración de fármacos en pacientes inconscientes o incapacitados.
- ✓ Permite la localización de fármacos en la cavidad oral por periodos de tiempo prolongados.

- ✓ El inicio de acción farmacológica es inmediata, en relación con la vía oral y la formulación puede ser retirada si el tratamiento está obligado a interrumpirse.
- ✓ Facilidad en administración y no necesita la administración de líquidos para la ingesta del medicamento, ideal para pacientes con problemas de deglución.
- ✓ Es una vía de administración no invasiva.
- ✓ Es un sitio potencial para liberación controlada de agentes macromoleculares terapéuticos.
- ✓ La cavidad bucal en general está bien vascularizada por lo cual los fármacos son rápidamente absorbidos por el sistema venoso que se encuentra bajo la mucosa oral.
- ✓ La administración transmucosa es menos variable entre los pacientes, que da como resultado una menor variabilidad interindividual.
- ✓ La gran superficie de contacto de la cavidad bucal contribuye a la absorción rápida y extensa de fármacos.
- ✓ La vía de administración bucal puede ser una alternativa para fármacos con biodisponibilidad baja administrados por vía oral.
- ✓ Esta ruta ofrece un sistema pasivo de absorción de fármacos por lo cual no requiere de ninguna activación.

3.8 Limitaciones de la cavidad bucal.^{1, 19, 21}

Dependiendo si la acción es local o sistémica, se pueden presentar algunas limitantes:

- ✓ Para la acción local, la eliminación de los medicamentos es rápida debido a los constantes lavados salivales o a la ingestión de alimentos, esto puede conducir a la necesidad de dosis frecuentes.
- ✓ En un sistema de administración sólido o semisólido podrían no recibirse los niveles de dosificación adecuados en algunas zonas, debido a la distribución no uniforme del fármaco en la saliva.
- ✓ La acción local y sistémica, la aceptación del paciente en términos de sabor, irritación y sensación residual son factores importantes que se deben considerar en éstas formas farmacéuticas.
- ✓ Los fármacos que son inestables a pH bucal no se pueden administrar por ésta vía.
- ✓ Para la administración sistémica, la impermeabilidad relativa de la mucosa de la cavidad bucal con respecto a la absorción de fármacos es alta, especialmente para macromoléculas hidrofóbicas.

CAPITULO 4

Tecnología farmacéutica de sistemas sólidos de liberación de rápida disolución



4. TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE SISTEMAS SÓLIDOS DE LIBERACIÓN DE RÁPIDA DISOLUCIÓN

4.1 Tabletas desintegración oral u orodispersables^{23, 24, 25, 26}

Las tabletas orodispersables se definen como, los sistemas que al ser colocados en la boca pueden dispersarse o disolverse rápidamente antes de tragarse. Los problemas asociados con las formas convencionales como la disolución y biodisponibilidad de las moléculas del fármaco pueden superarse con formulaciones pensadas para administración pregástrica.

Los sistemas de liberación de rápida disolución, se someten a una desintegración al contacto con la saliva, generalmente de 30 segundos hasta un minuto, liberando el fármaco y los excipientes en la cavidad oral. La mayor cantidad del fármaco eventualmente será deglutida con la saliva y transportada a través del tracto gastrointestinal donde el fármaco es subsecuentemente absorbido.

Durante la administración de tabletas de desintegración oral, una fracción del fármaco puede ser absorbida de manera pregástrica en las regiones bucal y faríngea. Por tanto, el efecto terapéutico del fármaco es rápido y presenta un incremento en la biodisponibilidad. La absorción pregástrica del fármaco, ayuda a evitar el metabolismo de primer paso.

Además, se pueden mejorar los perfiles de seguridad para los fármacos que producen cantidades significativas de metabolitos tóxicos por el efecto hepático de primer paso.

A los comprimidos de liberación de rápida desintegración se les conocen como:

- ✓ Tablet de desintegración oral (ODT)
- ✓ Tablet orodispersables
- ✓ Tablet de disolución rápida
- ✓

“De acuerdo con la guía de la FDA se definen como, una forma farmacéutica sólida que contiene una sustancia medicinal con rápida desintegración, por lo general en cuestión de segundos, cuando es colocado sobre la lengua” El tiempo de desintegración para las tabletas orodispersables de 30 segundos o menos.

4.1.1 Propuesta inicial de fórmula para el desarrollo de una tableta orodispersable.^{27, 28, 29}

	Porcentaje (%)	Ejemplos
Diluyente	60 -85	Poliolos como Manitol, Sorbitol, Maltitol y Xilitol
Desintegrante	3 – 20	Crospovidona y croscarmelosa sódica
Edulcorante	1 - 8	Sacarina, aspartame, acesulfame, sucralosa y neotame

Estimulante de salivación	2 - 6	Ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido ascórbico y ácido tartárico
Deslizante	0 – 1	Dióxido de silicio coloidal
Lubricante	0.25 – 5	Estearato de magnesio, Estearil Fumarato de sodio

4.1.2 Criterios para el diseño de sistemas que disuelven en la boca^{26, 30}

- ✓ **Palatabilidad:** Dado que muchos fármacos son inpalatables, los sistemas de rápida disolución usualmente contiene el fármaco de tal modo que el sabor está enmascarado. Los sistemas de liberación se desintegran o disuelven en la cavidad oral del paciente, liberando los ingredientes activos que entran en contacto con las papilas gustativas, por tanto, el enmascarar el sabor de estos fármacos es un punto crítico para satisfacer al paciente.
- ✓ **Higroscopicidad:** Muchos sistemas de rápida disolución son higroscópicos y no pueden mantener su integridad física bajo condiciones normales de temperatura y humedad. Por lo tanto, necesitan un material de empaque especializado que lo proteja contra la humedad y factores ambientales.
- ✓ **Cantidad del fármaco:** La aplicación de tecnologías utilizadas para los sistemas de rápida disolución limita la cantidad de fármaco que puede incorporarse en cada unidad de dosis. La dosis del fármaco debe ser menor a 400 mg para fármacos insolubles y para fármacos solubles menor de 60 mg. Este parámetro es particularmente retador cuando se formulan películas u obleas.
- ✓ **Tamaño de la tableta:** El grado de facilidad al tomar una tableta depende de su tamaño. Se ha reportado que el tamaño más fácil de deglutir una tableta es de 7 a 8 mm, mientras que el tamaño más sencillo de manipular es de un tamaño superior a 8 mm. Por lo tanto, se debe seleccionar un tamaño de tableta que sea sencillo de administrar y de fácil manejo.
- ✓ **Rápida Desintegración:** Las tabletas orodispersables deben desintegrarse en la boca sin agua adicional. El fluido para la desintegración es provisto por la saliva del paciente. La tableta desintegrada debe convertirse en una pasta suave o una suspensión líquida, que puede proveer una buena sensación en la boca y de fácil deglución. La “desintegración rápida” usualmente significa que la desintegración de las tabletas ocurre en 30 s o menos.
- ✓ **Dureza y Porosidad de la tableta:** Debido a que estos sistemas están diseñados para tener un tiempo rápido de disolución/desintegración, la porosidad de la tableta es usualmente maximizada para asegurar una absorción rápida del agua en las tabletas. Esto requiere que los excipientes deban tener una alta humectabilidad y la estructura de la tableta debe ser altamente porosa. Dado que la dureza de la tableta está relacionada con la presión de

compresión, es importante encontrar la porosidad adecuada que permita una absorción rápida del agua mientras mantiene una alta resistencia mecánica.

- ✓ **Enmascaramiento del sabor:** Se han usado herramientas fisiológicas y fisicoquímicas para prevenir que los fármacos interactúen con las papilas gustativas y por tanto eliminen o reduzcan la respuesta sensorial.

Después que el sistema bucal se desintegra o disuelve en la saliva, el fármaco permanece en la cavidad oral hasta que es ingerido. Si el fármaco tiene un sabor amargo, el sabor es crítico en la formulación para asegurar la aceptación del paciente. El enmascaramiento del sabor en las tabletas de desintegración oral, actualmente se alcanza utilizando sustancias dulces como diluyentes, agregando sabores enmascarantes o encapsulando el fármaco desagradable en micropartículas o granulados.

Los excipientes principales son polioles, edulcorantes, superdesintegrante y saborizantes, los cuales se disuelven rápidamente en la saliva, proveen una sensación agradable en la boca y un buen enmascaramiento del sabor en el producto final.

- ✓ **Ajuste de pH:** Muchos fármacos son menos solubles a un pH diferente al de la boca. Los fármacos pueden ser insuficientemente solubilizados para estar disponibles. Puede adicionarse al sistema, un inhibidor de solubilización, como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio o carbonato de calcio, para incrementar el pH o algún ácido para disminuirlo en el caso de ser requerido por el fármaco.
- ✓ **Recubrimiento o encapsulación de los fármacos desagradables:** En algunos casos, los endulzantes y sabores pueden no ser suficientes para enmascarar los sabores amargos, por lo que pueden ser empleados métodos alternativos. Frecuentemente, el polvo del fármaco amargo está recubierto para inhibir o retardar la disolución y solubilización del fármaco. Esto proporciona un tiempo adicional para que todas las partículas sean ingeridas antes de que el sabor sea percibido en la boca. Cuando se usa un recubrimiento o encapsulación para enmascarar el sabor, es necesario el recubrimiento completo para prevenir la exposición de las papilas gustativas al fármaco amargo. Es importante que el recubrimiento permanezca intacto mientras la forma de dosificación esté en la boca.

4.1.3 Selección de fármacos para tabletas de desintegración oral.^{24, 30}

Deben considerarse muchos factores cuando se seleccionan fármacos candidatos para su administración en formas de desintegración oral.

- ✓ De preferencia el fármaco debe tener un sabor agradable.
- ✓ El fármaco a incorporar debe tener una dosis baja para moléculas solubles y baja o media para fármacos insolubles.
- ✓ Se prefieren fármacos con peso molecular pequeño o moderado.

- ✓ El fármaco debe tener buena estabilidad y solubilidad en agua, así como en la saliva.
- ✓ Debe de ser parcialmente ionizada en el pH de la cavidad oral.
- ✓ Debe de tener la habilidad de penetrar el tejido de la mucosa oral.
- ✓ De preferencia fármacos con vida media larga que no necesiten dosificaciones frecuentes.
- ✓ No son candidatos aquellos fármacos que requieran una liberación sostenida.
- ✓ Son buenos candidatos aquellos fármacos que generan una cantidad significativa de metabolitos tóxicos o degradación por el efecto hepático de primer paso.
- ✓ Preferentemente fármacos que se absorben sustancialmente en la cavidad oral y segmentos del tracto gastrointestinal.

4.1.4 Técnicas disponibles para enmascarar el sabor amargo de los fármacos.²³

1. Enmascaramiento con ingredientes como sabores, endulzantes y aminoácidos → esta es la técnica más sencilla utilizada para enmascarar el sabor.
2. Recubrimiento con polímero y granulación convencional → el recubrimiento provee de una barrera física para las partículas del fármaco que minimiza la interacción entre el fármaco y las papilas gustativas.
3. Resinas de Intercambio de iónico → proveen de enmascaramiento por formación de un complejo.
4. Spray congealing con lípidos → los lípidos y los vehículos lipofílicos se utilizan para proveer la propiedad de enmascaramiento.
5. Formación de complejos de inclusión con ciclodextrinas → la molécula del fármaco se introduce en la cavidad del agente acomplejante formando un complejo estable.
6. Proceso de secado por congelación → las tecnologías de Zydis y Lyoc proveen disolución rápida y la propiedad de enmascaramiento
7. Preparación de múltiples emulsiones → al proveer atrapamiento de componentes amargos en la emulsión se consigue enmascarar el sabor, usando gelatina, almidón pregelatinizado, liposomas, lecitina, surfactantes, sales o membranas poliméricas.

4.1.5 Ventajas de las tabletas que disuelven en la boca.^{25, 29}

- ✓ Se administran sin agua, en cualquier lugar y a cualquier hora.
- ✓ Adecuadas para pacientes geriátricos, pediátricos o psiquiátricos, que tienen dificultades para deglutir.
- ✓ Benéfico para terapias en donde se requiere un inicio de acción rápido, antimigrañosos, antieméticos, ataques al miocardio etc.

- ✓ Aumento de la biodisponibilidad, particularmente en casos de fármacos insolubles e hidrofóbicos, debido a la desintegración y disolución rápida de estas tabletas.
- ✓ Mayor estabilidad debido a que los fármacos permanecen en su forma de dosificación sólida hasta ser consumidos. Combinan así las ventajas de la dosificación sólida en términos de estabilidad y la dosificación líquida en términos de biodisponibilidad.
- ✓ La rápida desintegración de las tabletas provoca una disolución y absorción rápida que lo cual provee un inicio rápido de la acción.
- ✓ Se incrementa la biodisponibilidad del fármaco debido a que hay una absorción pregástrica, absorbiéndose una fracción en boca, esófago y faringe.
- ✓ La absorción pregástrica del fármaco evita el metabolismo hepático de primer paso y la degradación gástrica.

4.1.6 Limitaciones de las tabletas que disuelven en la boca.²⁹

- ✓ Las tabletas usualmente tienen una fuerza mecánica insuficiente. Por tanto, el manejo cuidadoso es necesario.
- ✓ Las tabletas pueden dejar un sabor desagradable y/o residuos en la boca si no se formulan apropiadamente.

4.1.7 Mecanismos de desintegración de las tabletas que desintegran en la boca.^{25, 29}

Existen 4 mecanismos de desintegración de tabletas:

1. **Hinchamiento (swelling):** Éste es el mecanismo de acción más aceptado para la desintegración de tabletas. En éste mecanismo el agua penetra entre los poros de la tableta hidratando el desintegrante hinchable de la tableta, lo cual provoca la desintegración del comprimido. Las tabletas con una alta porosidad muestran una desintegración pobre debido a la falta de fuerza de hinchamiento. Por otra parte, también puede ejercerse una fuerza de hinchamiento suficiente en las tabletas con poca porosidad. Vale la pena notar que si la dureza es muy alta, el fluido no es capaz de penetrar en la tableta y la desintegración disminuye.
2. **Porosidad y Acción de capilaridad (Wicking):** La desintegración por medio de la capilaridad siempre es el primer paso. Cuando se pone la tableta en un medio acuoso adecuado, el medio penetra en la tableta y reemplaza el aire adsorbido en las partículas, lo que debilita el lazo intermolecular y rompe la tableta en partículas finas. La hidratación de la tableta depende de la hidrofiliidad del fármaco/excipientes y de las condiciones de compresión. Para este tipo de desintegración, el mantenimiento de la estructura porosa y la baja tensión hacia el fluido acuoso, ayuda en la desintegración creando una red hidrofílica alrededor de las partículas del fármaco.

3. **Debido a las partículas desintegrantes o fuerzas repulsivas de las partículas:** Otro mecanismo de desintegración que intenta explicar el hinchamiento de la tableta fabricadas con desintegrantes no-hinchables es, la teoría de la repulsión de partículas basada en la observación que las partículas no-hinchables que también causan desintegración de tabletas. Las fuerzas eléctricas repulsivas entre partículas, son el mecanismo de desintegración y se requiere agua para ello. Los investigadores encontraron que la repulsión es secundaria a la acción de capilaridad.
4. **Debido a deformación:** Durante la compresión de la tableta, las partículas desintegradas se deforman y vuelven a su estructura normal cuando tienen contacto con un medio acuoso o agua. La capacidad de hinchamiento del almidón se mejora cuando los granulados son deformados extensamente durante la compresión. Ya que el aumento en tamaño de las partículas deformadas produce un quiebre de la tableta. Esto puede ser un mecanismo del almidón y recientemente se empezó a estudiar.

Tabla 4.1.7.1. Superdesintegrantes empleados en las tabletas que disuelven en la boca.²⁵

Súper desintegrante	Naturaleza	Propiedades	Mecanismo
Crospovidona	Homopolímero entrecruzado de N-vinil-2-pirrolidona	Tamaño de partícula 100 µm. Insoluble en agua. Da sensación bucal de mayor suavidad	Tanto hinchamiento como absorción
Croscarmelosa de sodio	Forma entrecruzada de CMC sódica	Tamaño de partícula: Malla 200, insoluble en agua.	Hinchamiento
Glicolato sódico de almidón.	Carboximetil éter de poli-glucopiranososa entrecruzamiento de baja sustitución.	Tamaño de partícula: Malla 140 Insoluble en solventes orgánicos, dispersa en agua fría y se asienta en forma de capas altamente saturadas	Absorción de agua seguido por rápido y gran hinchamiento
Derivados del ácido acrílico	Poli (ácido acrílico) hidrogel súper poroso	Tamaño de partícula 106 µm	Acción de absorción
Mezcla efervescente	Ácido cítrico, ácido tartárico y bicarbonato de sodio	DT-15+2S. Naturaleza cristalina	Efervescencia
Alginato de sodio	Sal de sodio de ácido algínico	Lentamente soluble en agua, higroscópico por naturaleza	Hinchamiento
NS-300	Carboximetil celulosa	Tamaño de partícula 106 µm. DT – 20 S.	Tipo absorción
ECG-505	Sal de calcio de CMC	Tamaño de partícula 106 µm. DT – 90 S. DT – 80 S.	Tipo hinchamiento
L-HPC	Baja hidroxipropil celulosa	Tamaño de partícula 106 µm. DT – 90 S.	Tanto hinchamiento como absorción

4.1.8 Métodos para analizar la desintegración de tabletas que disuelven en la boca.²⁶

✓ **Método modificado de USP (Farmacopea de los Estados Unidos)**

En lugar de utilizar el aparato de desintegración descrito en la USP, se propone un método modificado. Para la evaluación de la desintegración se utiliza el Aparato II de USP para disolución. Como medio de disolución se utiliza agua destilada, la tableta se coloca en el fondo a la mitad del vaso en un soporte de malla colocado en la tapa del vaso a una distancia de 6.0 a 8.5 cm. El tiempo de desintegración se determina como el punto en el que la tableta se desintegra y pasa completamente a través de la malla del soporte. La apertura de la malla es de 3 a 3.5 mm en altura y 3.5 a 4 mm en amplitud.

✓ **Método de análisis de textura**

El analizador de textura, se aplica para medir el tiempo de inicio y fin de la desintegración. Una tableta se adhiere al fondo de una sonda, que se adjunta a una celda de carga con una capa muy delgada de pegamento o cinta doble cara. Se utiliza una cantidad muy pequeña de agua como medio de desintegración, aproximadamente 0.4 mL en una caja Petri a temperatura ambiente. La tableta se sumerge y se comprime contra el fondo de la caja Petri a presión constante. El instrumento se programa para aplicar una fuerza moderada por hasta 60 s para que la distancia de penetración pueda ser medida mientras la tableta es comprimida y sumergida en el agua. La distancia de la tableta es constante mientras permanece adherida.

✓ **Método de Cámara CDD**

El aparato de la cámara CDD comprende dos secciones distintas: un componente de desintegración y un dispositivo de medición. El modo de medición involucra la adquisición continua de imágenes por la cámara CDD para grabar el tiempo de desintegración. Las imágenes obtenidas son simultáneamente transferidas a la computadora y almacenadas. El punto central de este aparato es combinar las imágenes detalladas que se obtuvieron de la cámara CDD.

✓ **Método de eje de rotación**

Las tabletas de desintegración oral generalmente reciben estrés mecánico producido por la lengua de la boca humana. En este método, las tabletas se colocan en un alambre de gasa de acero inoxidable, que se sumerge ligeramente en medio de prueba, el cual tiene un eje de rotación que se emplea para proveer estrés mecánico a la tableta a través de su peso. Los parámetros críticos de este método son la velocidad de rotación y estrés mecánico.

✓ **Método de Tamiz**

Se emplea un dispositivo simple basado en un baño de agua con agitación constante, es diseñado para medir el tiempo de desintegración de las tabletas de desintegración oral. El dispositivo está compuesto de un tamiz y un cilindro de vidrio. El tamiz se coloca dentro del cilindro en una posición determinada para que 2 mL del medio de desintegración llene el espacio debajo del tamiz

en el cilindro. Después, 1 mL de medio se agrega al dispositivo, y se evalúa el tiempo que tarda la tableta en atravesar la malla.

4.1.9 Métodos para caracterizar tabletas de desintegración oral.^{24, 31}

Los parámetros para la caracterización de tabletas de desintegración oral son mencionados en las farmacopeas y necesitan ser evaluados junto con algunas pruebas especiales que se discuten posteriormente.

- ✓ **Variación de peso:** Seleccionar 20 tabletas y pesar individualmente para registrar la variación de peso. La especificación de variación de peso se muestra en siguiente tabla.

Peso promedio de la tableta	% Desviación
80 mg o menos	10.0
Más de 80 mg pero menos de 250 mg	7.5
250 mg o más	5.0

- ✓ **Dureza:** El límite de dureza para las tabletas de desintegración oral se evalúa considerando que la tableta debe tener una dureza adecuada para manipularse, que cumpla con la prueba de friabilidad pero que a su vez presente una porosidad tal, que favorezca la desintegración rápida. La dureza de la tableta puede ser medida utilizando probadores de dureza convencionales. Se expresa en kgf o Kp.

- ✓ **Friabilidad:** Para alcanzar el % de friabilidad dentro de los límites (0.1 – 0.9%) en una tabletas de desintegración oral es un reto para el formulador, dado que todos los métodos de manufactura de las tabletas de desintegración oral son responsables de incrementar los valores de % de friabilidad. La Friabilidad de cada lote se mide en un “Friabilizador” convencional. Diez tabletas pre-pesadas se rotan a 25 rpm durante 4 minutos o a un total de 100 revoluciones, las tabletas son entonces pesadas nuevamente y el porcentaje de pérdida de peso se calculado con la siguiente ecuación.

$$F = (\text{peso inicial} - \text{peso final}) / \text{peso inicial} * 100$$

- ✓ **Fuerza mecánica:** Las tabletas deben poseer una fuerza mecánica adecuada para soportar golpes en el manejo durante la manufactura, empaçado y envío. La fuerza de compresión y friabilidad son dos parámetros importantes para la determinación de la fuerza mecánica.

- ✓ **Medida de la porosidad de la tableta:** Se puede utilizar un porosímetro de penetración de mercurio para medir la porosidad de la tableta. La porosidad de la tableta (ϵ) puede ser calculada utilizando la siguiente ecuación: $\epsilon = 1 - m / (\rho_t V)$

Donde ρ_t es la densidad real, m y V son el peso y volumen de la tableta, respectivamente.

✓ **Tiempo de humectación y radio de absorción del agua:** El tiempo de humectación de la forma de dosificación se relaciona con el ángulo de contacto. Un tiempo bajo de humectación implica una desintegración más rápida de la tableta.

El tiempo de desintegración convencional para tabletas debe ser modificado ya que la desintegración requiere llevarse a cabo sin agua, en particular para las tabletas orodispersables, la prueba debe llevarse a cabo en flujo salival. Para este propósito, se utiliza una caja Petri (10 cm de diámetro) y se llena con 10 mL de agua. La tableta se coloca cuidadosamente en el centro de la caja y se registra el tiempo que toma la tableta para desintegrarse completamente en partículas finas. El radio de absorción del agua R, puede determinarse con la siguiente ecuación.

$$R = 100 (W_a - W_b) / W_b$$

Donde W_b es el peso de la tableta antes de ponerla en la caja Petri, W_a es el peso de la tableta una vez mojada en la caja y pesada nuevamente.

✓ **Estudios de captación de humedad:** Este estudio se realiza para evaluar la estabilidad de la forma de dosificación. Se colocan diez tabletas de cada formulación en un desecador sobre cloruro de calcio a 37° C durante 24 h. Las tabletas se pesan y se exponen a una humedad relativa de 75%, a temperatura ambiente durante 2 semanas.

La humedad requerida se alcanzaba manteniendo una solución saturada de cloruro de calcio en el fondo del desecador por 3 días. Se toma como control una tableta (sin súper desintegrantes) y se mantiene para evaluar la captación de humedad de los otros excipientes. Las tabletas se pesan y se registra en porcentaje de aumento en peso.

✓ **Finura de dispersión:** Esta es una prueba cualitativa especificada por Farmacopea Europea (EP) para tabletas dispersables. Recomendamos realizar esta prueba en tabletas que no disuelven, solamente dispersan en la boca pero que son orodispersables. Esta prueba es una evaluación de la granulación que surge debido a la desintegración de la tableta en partículas gruesas. La prueba se realiza colocando dos tabletas en 100 mL de agua y removiéndola suavemente hasta que las tabletas se desintegren completamente. La forma farmacéutica forma una dispersión suave, si ésta pasa completamente a través de un tamiz con una apertura de la malla de 710 μm sin dejar ningún residuo.

4.2 PELÍCULAS DE DISOLUCIÓN ORAL^{32, 33}

Las películas orales de rápida disolución son laminillas que se disuelven completamente en la boca y dependiendo de la solubilidad del activo tienen una absorción y biodisponibilidad inmediata, debido a que la región bucal es altamente vascularizada y la permeabilidad de la mucosa oral, es 4-1000 veces mayor con respecto a la piel.

Las películas que se disuelven rápidamente de manera oral, son una nueva propuesta tecnológica para la administración de fármacos por vía oral, esta tecnología se ha comenzado a desarrollar en los últimos años.

4.2.1 Mecanismos de acción para laminillas bucales²⁸

Una vez colocadas las laminillas bucales sobre la lengua del paciente o cualquier tejido mucosal de la cavidad bucal se humedecen instantáneamente por efecto de la saliva, esto se debe a que la formulación de éstas formas de dosificación se desarrollan utilizando polímeros y excipientes hidrofílicos; la película presenta una hidratación rápida y se disuelve completamente, liberando el fármaco completamente el fluido salival, de esta manera es ingerido y se absorbe en el tracto digestivo.

Para estos sistemas de liberación, una fracción se absorbe de manera pregástrica en boca, esófago y faringe, de igual forma que para las tabletas de desintegración oral, para las laminillas bucales se incrementa la absorción y por consiguiente la biodisponibilidad del fármaco, ya que se previene el metabolismo hepático de primer paso y la degradación presistémica.

4.2.2 Propuesta inicial de fórmula para películas de disolución oral^{32, 33}

✓ **Composición de la formulación:** Estos sistemas de liberación son una película delgada con un área de 1-20 cm² dependiendo de la dosis y cantidad del fármaco. Se pueden formular dosis de hasta 30 mg. Los componentes de la formulación reportados son factores importantes que afectan las propiedades mecánicas de la película.

Componente	Porcentaje (p/p)
Fármaco	1 a 30 %
Polímero soluble en agua	45 %
Plastificantes	0-20 %
Surfactantes	q.s
Agente edulcorante	3 a 6 %
Agente estimulante de saliva	2 a 6 %
Colores, sabores, etc.	q.s

✓ **Ingrediente activo farmacéuticamente**

Una composición convencional de las películas contiene 1 - 30% del fármaco. Las moléculas pequeñas son los mejores candidatos para ser incorporados en películas orales. En el caso de multivitamínicos se puede incorporar hasta 10% de peso seco. Las películas generalmente tienen tiempo de disolución menor a 60 s.

Muchos activos farmacéuticos que son candidatos potenciales para la tecnología de películas de disolución oral, tienen un sabor amargo, por lo tanto si no se enmascara el sabor adecuadamente la formulación puede tener poca aceptación especialmente para administración pediátrica.

✓ **Polímero de formación de película**

Dado que el uso primario de todas las películas orales recae en su desintegración, la formulación final de la película debe ser soluble en agua. Para poder desarrollar una formulación en película con éstas características, los excipientes utilizados deben ser hidrofílicos, con bajo peso molecular y una excelente capacidad de formar películas. Estos polímeros pueden utilizarse solos o en combinación para mejorar la hidrofiliidad, flexibilidad, solubilidad y sensación bucal.

Algunos polímeros solubles en agua que pueden utilizarse incluyen gomas naturales como, la goma guar, xantana, acacia, arábica o tragacanto. Otros polímeros disponibles son el óxido de polietileno, polímeros basados en acrilatos, varios tipos de celulosas e hidroxipropilcelulosas, copolímeros sintéticos y alginato de sodio.

Las características fisicoquímicas del polímero seleccionado para la formulación son de suma importancia, ya que juega un papel muy importante en la disolución el sistema de liberación en la cavidad bucal.

✓ **Plastificador**

Los plastificantes ayudan a la formación de la película y mejoran la flexibilidad disminuyendo la fragilidad de las películas. La estructura química y concentración del plastificante desempeña un papel importante, ya que al disminuir la temperatura de transición vítrea del polímero, se requiere menor temperatura para la formación de la película, favoreciendo la estabilidad de fármacos que son sensibles a la temperatura. La selección del plastificante también dependerá de su compatibilidad con el polímero y del tipo de solvente utilizado para moldear la película.

Comúnmente los plastificantes se utilizan en una concentración de 0-20% de polímero seco. Sin embargo, un plastificante inapropiado puede llevar a una ruptura de la película. También se ha reportado que el uso de ciertos plastificadores puede afectar la tasa de absorción del fármaco.

✓ **Agentes edulcorantes**

Generalmente los edulcorantes se utilizan en concentración de 3 a 6 % en una formulación se pueden utilizar solos o en combinación. Ambos, edulcorantes naturales como artificiales, se pueden utilizar en el desarrollo de laminillas bucales. Los polioles como el sorbitol, manitol e

isomaltosa pueden ser usados en combinación ya que proveen adicionalmente una sensación bucal refrescante. Sin embargo debe notarse que el uso de azúcares naturales en tales preparaciones necesita ser restringida en el caso de personas que estén con un régimen alimenticio bajo en azúcar o en el caso de pacientes diabéticos. Debido a esto, los edulcorantes artificiales han ganado más popularidad en los alimentos y preparaciones farmacéuticas.

✓ **Agente de estimulación de saliva**

El propósito de usar agentes de estimulación de saliva es aumentar el flujo salival, lo que ayuda a la desintegración rápida de la película. Generalmente los ácidos estimulantes que se utilizan, son ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido ascórbico y ácido tartárico. Estos agentes son usados solos o en combinación entre 2 a 6 % del peso total de la película.

✓ **Agentes saborizantes**

Los saborizantes pueden agregarse hasta en un 10% en las formulaciones de películas de disolución oral. La aceptación de las formulaciones de desintegración oral o laminillas de disolución bucal de un individuo depende en gran medida, de la calidad del sabor inicial que se observa en los primeros segundos una vez administrada la forma farmacéutica y el sabor residual de la formulación que dura por lo menos 10 minutos.

4.2.3 Características ideales de un fármaco la fabricación de laminillas bucales.³¹

Los criterios de selección para el desarrollo de películas de rápida disolución son muy parecidos al de tabletas de desintegración oral, ya que el mecanismo de acción es muy parecido, tomando como consideración que la tableta no se dispersa, sino que se disuelve completamente en la boca.

- ✓ El fármaco debe tener un sabor agradable o de fácil enmascaramiento.
- ✓ El fármaco debe ser soluble en fluido salival.
- ✓ El fármaco a incorporar debe tener una dosis baja hasta de 30 mg como máximo.
- ✓ Se prefieren fármacos con peso molecular pequeño o moderado.
- ✓ Debe de ser parcialmente ionizada en el pH de la cavidad oral.
- ✓ De preferencia que sea altamente permeable a través de la mucosa bucal.
- ✓ Se recomiendan fármacos con vida media larga que no necesiten dosificaciones frecuentes.
- ✓ No son candidatos aquellos fármacos que requieran una liberación sostenida.
- ✓ Fármacos que generan una cantidad significativa de metabolitos tóxicos por el efecto hepático de primer paso.
- ✓ Preferentemente fármacos que se absorben sustancialmente en la cavidad oral y segmentos del tracto gastrointestinal.

4.2.4 Ventajas de las películas de rápida disolución oral.^{28, 32}

- ✓ Pueden ser administradas sin agua, en cualquier lugar y a cualquier hora.

- ✓ Debido a la presencia de una amplia área superficial, las películas proveen rápida desintegración y disolución en la cavidad bucal.
- ✓ Las películas son flexibles y portables, así que proveen facilidad de transportación durante el manejo y almacenamiento del consumidor.
- ✓ Son apropiadas para pacientes geriátricos y pediátricos, quienes experimentan dificultades en deglución, enfermos mentales, discapacitados y pacientes que no cooperan, o que están en un plan alimenticio de líquidos reducidos o que tiene náuseas.
- ✓ Benéficos en casos como mareo por movimiento, dolor agudo, episodios de ataques de alergia o tos, donde se requiere un inicio rápido del efecto terapéutico.
- ✓ La administración de un fármaco vía sublingual o bucal a través de una película delgada tiene como ventaja mejorar el inicio de acción inmediata, se puede disminuir la dosis ya que se incrementa la biodisponibilidad al absorberse una fracción de manera pregástrica, aumentando la eficacia y perfil de seguridad de un medicamento.
- ✓ Se evita el metabolismo hepático de primer paso y degradación pregástrica.

4.2.5 Limitaciones de las películas de rápida disolución oral.⁴

- ✓ No pueden incorporarse altas dosis.
- ✓ La uniformidad de la dosis es un reto técnico.

4.2.6 Comparación entre películas de rápida disolución oral y las tabletas de desintegración oral.^{4, 42}

Películas de disolución oral	Tabletas de desintegración oral
La presentación es más atractiva.	Es una forma farmacéutica convencional.
Presenta una mayor disolución debido a una mayor área de superficie de contacto.	Tiene una menor disolución debido a una menor área de superficie de contacto.
Mayor aceptación del paciente.	Menor aceptación del paciente porque resultan más atractivas las películas.
Sólo pueden incorporarse bajas dosis.	Se pueden incorporar altas dosis.
No hay riesgo de atragantamiento.	Baja posibilidad de atragantamiento.
El enmascaramiento de sabor es un reto.	Existen muchas técnicas para enmascarar sabores.
Requiere de equipo específico para su fabricación y evaluación.	Utiliza equipo de fabricación convencional.

4.2.7 Procesos de fabricación de películas bucales^{23, 27, 29}

Uno o más de los siguientes procesos pueden ser utilizados en combinación para la manufactura de películas de disolución en la boca.

- ✓ Fundición de solventes
- ✓ Colación de semisólidos
- ✓ Extrusión en caliente
- ✓ Extrusión de dispersión sólida
- ✓ Laminación

✓ Fundición de solventes

Los excipientes usados en este método se disuelven completamente en agua, posteriormente se adicionan los polímeros solubles y finalmente se disuelve el fármaco. Se mezcla el tiempo necesario hasta formar una solución homogénea. La solución se moldea en una caja Petri y se seca.

✓ Colación de semisólidos

Este método se utiliza preferentemente cuando el polímero es insoluble en medio ácido. En este método se prepara un gel que se moldea sobre las películas ya formadas usando un sistema para controlar el calor. La masa de gel se obtiene al agregar una solución de polímero que servirá de soporte para la formación de la película sobre otra solución del polímero insoluble disperso en ácido en amonio o hidróxido de sodio. Los polímeros insolubles en ácido más comunes que se utilizan para preparar laminillas orales son acetato ftalato de celulosa, acetato butirato de celulosa etc. Los polímeros insolubles en ácido y el polímero que forma el de soporte de las películas deben usarse en una proporción de 1:4

✓ Extrusión en caliente

El primer paso de éste método es la mezcla del fármaco con excipientes que servirán de vehículo en forma sólida. Después se introduce el material dentro de un extrusor para modelar los materiales. La velocidad del tornillo debe establecerse en 15 rpm para procesar la masa dentro del contenedor del extrusor por aproximadamente 3 a 4 min. Las temperaturas de procesamiento deben ser de 80°C (zona 1), 115°C (zona 2), 100°C (zona 3), y 65°C (zona 4). El material extruido (T=65°C) se presiona en un cilindro para obtener la película. Existen ciertos beneficios con la extrusión en caliente.

- Menos operaciones unitarias
- Mejora la uniformidad en el contenido
- Es un proceso anhidro

✓ Extrusión de dispersión sólida

En este método son extruidos los componentes inmiscibles con el fármaco y después de que las dispersiones sólidas son preparadas se moldean las películas por medio de troqueles de la misma forma en la cual se describe el proceso anterior.

✓ **Laminación**

En este método se prepara una solución o suspensión de fármaco con polímero para formación de películas, la preparación se introduce a una laminadora para el moldeado de las películas. La solución o suspensión debe tener ciertas consideraciones reológicas para que pueda ser laminado. El solvente es en mayor proporción agua o una mezcla hidroalcohólica. La película se seca en las laminadoras y se realiza el corte en la forma y tamaño deseados.

4.2.8 Métodos para evaluación de películas de disolución bucal.^{27, 28, 32, 33, 34}

✓ **Grosor**

El grosor de la película puede medirse con un tornillo de calibre micrométrico en diferentes zonas estratégicas (por lo menos 5 zonas). Esto esencialmente es para determinar la uniformidad en el grosor de la película, cuya delgadez está directamente relacionada con la precisión de la dosis de la película.

✓ **Prueba de tiempo de desintegración**

El tiempo límite de desintegración es 30 s o menos para tabletas de desintegración oral descrito en la guía CDER y puede aplicarse a las películas de disolución oral rápida. No obstante, no hay guía oficial disponible para películas o tiras, esto puede ser utilizado como una referencia cualitativa para pruebas de control de calidad o en la etapa de desarrollo. Para este estudio puede ser usado el aparato para la prueba de desintegración que se describe en la farmacopea. El tiempo común de desintegración para cada película es de 5-30 s.

Se ha descrito una configuración de medida de desintegración para las formas orales de rápida disolución, como es el caso de las tabletas orodispersables, pero esta configuración no puede emplearse en obleas orales. Para ambos métodos se utiliza sólo una pequeña cantidad de medio de disolución, generalmente buffer de fosfatos a pH 6.8, para simular las condiciones de pH bucal. Debido al uso de pequeñas cantidad de medio, el fármaco disuelto no puede medirse por análisis espectral.

1. **Método de marco deslizable:** Una gota de agua destilada se gotea con una pipeta en una película oral. Por lo tanto, las películas son sujetadas a un marco deslizable y se colocan sobre una caja Petri. Registrar el tiempo hasta que la película se disuelve ó se genera un orificio en la misma.

2. **Métodos caja Petri:** Se adicionan 2 mL de agua destilada en una caja Petri y se coloca la película sobre la superficie del agua. Se registra el tiempo hasta que la película oral se disuelve completamente.

✓ **Evaluación organoléptica**

Dado que la intención de las películas bucales es desintegrarse rápidamente en la cavidad oral, el producto necesita tener características organolépticas agradables. Para la evaluación física del producto, se pueden utilizar paneles de sabor controlados, en seres humanos. En los métodos

in vitro se utilizan sensores gustativos y métodos modificados de liberación de fármacos farmacopeicos. Estas evaluaciones de sabor *in-vitro* realizadas con aparatos y metodologías adecuadas, se utilizan como proyección de sabor completa de las formulaciones farmacéuticas orales. Las pruebas realizadas son mediciones utilizando una lengua electrónica que es capaz de distinguir los niveles de dulzura en la formulación una vez enmascarado el sabor.

✓ **Propiedad de hinchamiento**

Los estudios de hinchamiento de las películas se realizan utilizando una solución que simula la saliva (buffer de fosfatos pH 6.8). Cada película es pesada previamente y colocada en una malla de de acero inoxidable. La malla que contiene la muestra se sumerge en 15 mL de medio en un contenedor plástico. El aumento en el peso de la película se determina en un intervalo de tiempo predeterminado, hasta que se observa que llega a peso constante. El grado de hidratación es calculado usando la siguiente relación:

$$\frac{W_t - W_o}{W_o}$$

Donde,

W_t , es el peso de la película al tiempo t

W_o , es el peso al tiempo cero.

✓ **Fuerza de tensión**

La fuerza de tensión es el máximo estrés aplicado a un punto en el cual la película se rompe. Está calculado por la carga aplicada en la ruptura, dividido por el área seccional de la película como en la siguiente ecuación.

$$\frac{\text{Carga en el momento de la falla} * 100}{\text{Grosor de la tira} * \text{Amplitud de la película}}$$

✓ **Porcentaje de elongación**

Cuando se aplica estrés a una película, ésta tiene una capacidad de estiramiento tal, que puede ser medida antes de la fractura, éste fenómeno es conocido como tensión. La tensión es básicamente la deformación de la tira, dividida por la dimensión original de la muestra. Generalmente la elongación de la película aumenta conforme aumenta el contenido del plastificador.

$$\% \text{Elongación} = \frac{\text{Aumento en longitud de la película} * 100}{\text{Longitud inicial de la película}}$$

✓ **Resistencia al rasgado**

La resistencia al rasgado de una película plástica es una función compleja de la resistencia final antes de la ruptura. Básicamente se emplea una tasa de carga muy baja 51 mm/min y es diseñada para medir la fuerza de rasgado inicial. La fuerza máxima (que es generalmente la fuerza

registrada al inicio del rasgado) requerida para rasgar el espécimen. Esto se registra como el valor de resistencia al rasgado en N.

✓ **Duración de doblado**

Éste se determina al repetir el doblado de una tira en el mismo lugar hasta que la tira se rompe. El número de veces que la película es doblada sin romperse se registra como el valor de la duración de doblado.

✓ **Ensayo / Uniformidad del contenido**

Este se determina por cualquier método estándar de ensayo descrito para el fármaco en particular en cualquier farmacopea estándar. La uniformidad del contenido es determinada estimado el contenido fármaco en una película individual. El límite de uniformidad de contenido es 85 – 115 %.

4.2.9 Clasificación de las películas orales.³⁴

Hay tres diferentes subtipos de laminillas bucales:

- 1) Películas de liberación inmediata
- 2) Películas mucoadhesiva que se disuelve
- 3) Películas mucoadhesivas de liberación sostenida

Estos tres tipos de películas orales se diferencian de cada una por lo siguiente.

Propiedad/subtipo	Liberación inmediata	Películas mucoadhesiva que se disuelve	Películas mucoadhesivas de liberación sostenida
Área (cm ²)	2 – 8	2-7	2-4
Grosor (µm)	20-70	50-500	50-250
Estructura	película, una sola capa	Sistema de una sola o múltiples capas	Sistema multi-capas
Excipientes	Polímeros hidrofílicos altamente solubles	Polímeros solubles e hidrofílicos	Polímeros no solubles o de baja solubilidad
Fase del fármaco	Solución sólida	Solución sólida o con partículas suspendidas	Solución sólida y/o en suspensión
Aplicación	Lengua (paladar superior)	Región gingival o bucal	Gingival (otra región en la cavidad oral)
Disolución	Máximo 60 segundos	Desintegración en unos pocos minutos, formando gel	Máximo 8 a 10 horas
Sitio de acción	Sistémico o local	Sistémico o local	Sistémico o local

CAPITULO 5

Tecnología farmacéutica de sistemas sólidos de liberación de disolución lenta



5. TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE SISTEMAS SÓLIDOS DE LIBERACIÓN DE DISOLUCIÓN LENTA.

5.1 Tabletas Mucoadhesivas.^{19, 35}

Durante las últimas décadas se ha tratado de explorar la vía transdérmica y transmucosa como una alternativa a los sistemas de liberación no invasivos. Para la vía transmucosa el sitio más conveniente y de fácil acceso para la administración de agentes terapéuticos, tanto locales como sistémicos, es la mucosa de la cavidad bucal y ha dado muy buenos resultados para sistemas poliméricos de liberación modificada.

La bioadhesión se refiere a cualquier enlace formado entre dos superficies biológicas o un enlace entre una superficie biológica con una sintética. En el caso de la administración de fármacos mediante sistemas bioadhesivos, el término bioadhesión se utiliza para describir la adhesión entre los polímeros sintéticos y tejidos biológicos o la mucosa.

En los casos en que se forma un enlace con la mucosa o tejido biológico se utiliza el término “mucoadhesión” el cual se define como la capacidad de un material para adherirse al tejido biológico durante un período prolongado de tiempo mediante fuerzas interfaciales. En términos generales, bioadhesión es un término que incluye interacciones entre un adhesivo con cualquier otra sustancia biológica o derivados biológicos, y la mucoadhesión se utiliza cuando el vínculo está formado con una superficie de mucosa.

El grado de adhesión se ve influenciado por las propiedades de los polímeros y las características estructurales de los tejidos de la mucosa bucal, como ya se ha revisado previamente en los capítulos anteriores.

Los sitios para la liberación de fármacos en la cavidad oral incluyen el área sublingual, área gingival y bucal. En general, la liberación de cualquier fármaco requiere una forma de dosificación presente en la cavidad oral que se difunde a través de la mucosa a la circulación sanguínea local y posteriormente llega a circulación sistémica de forma más directa.

Como se ha mencionado anteriormente, la liberación de fármacos a través de la mucosa de la cavidad oral, evita la degradación presistémica en el tracto gastrointestinal y el metabolismo hepático de primer paso.

Para los sistemas de liberación por esta vía se deben tomar en cuenta ciertas consideraciones como el flujo salival y la permeabilidad de la membrana que son factores limitantes para muchos fármacos en el desarrollo de sistemas de liberación en la cavidad bucal.

5.1.2 Estructura y diseño de la forma farmacéutica bucal.^{36, 37}

Existen dos tipos de sistemas de liberación para tabletas mucoadhesivas:

1. Tipo matriz: El sistema bucal es diseñado en una matriz que contiene el fármaco, adhesivos y aditivos mezclados entre sí.



Fig. 5.1.2.1 Sistema bucal para liberación del fármaco de forma bidireccional.³⁶

Los sistemas de liberación transmucosa pueden ser bidireccionales o unidireccionales

3. Tipo reservorio: El sistema tipo reservorio es un sistema de depósito que contiene una cavidad para el fármaco y aditivos, separados del adhesivo. Se aplica una capa de soporte impermeable para controlar la dirección de la administración del fármaco, esto con el fin de reducir la deformación y desintegración de la capa de soporte mientras está en la boca, y de esta manera evitar la pérdida del fármaco.

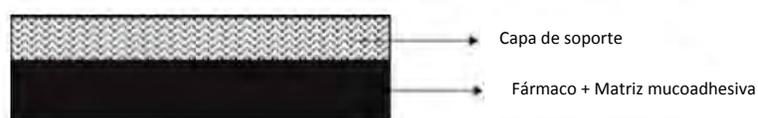


Fig 5.2.1.2. Sistema de liberación de fármaco unidireccional (Ej. Parches).³⁶

Además, el soporte puede ser construido para someterse a una degradación mínima en la boca, o para disolver casi de inmediato.

El sistema unidireccional libera únicamente en la mucosa como se muestra en la figura 5.2.1.2.

5.1.3 Componentes básicos de un sistema de liberación en la mucosa bucal.^{19, 36, 38, 43}

Los componentes básicos del sistema bucal de administración de fármacos son:

1) Principio Activo: Antes de comenzar la formulación se debe definir el objetivo del sistema, si es un sistema de liberación inmediata o prolongada, y si el efecto es local o sistémico. Para el diseño de sistemas de liberación en la mucosa bucal se deben tomar en cuenta las propiedades farmacocinéticas del principio activo, para la selección de candidatos adecuados.

Se deben tomar en cuenta ciertas consideraciones en los fármacos para el desarrollo de sistemas mucoadhesivos como:

- ✓ La dosis debe ser baja.
- ✓ Los mejores candidatos para este tipo de sistemas de liberación controlada son fármacos con una vida media de 2 – 8 horas.
- ✓ Considerar que la T_{max} de los fármacos muestra fluctuaciones o valores muy altos cuando son administrados por ésta vía.
- ✓ Se recomienda para activos que sufren efecto hepático de primer paso o eliminación persistémica.
- ✓ La absorción del fármaco debe ser pasiva cuando administra por vía bucal.

2) Polímeros bioadhesivos: El primer paso en el desarrollo de formas de dosificación mucoadhesivas es la selección y caracterización de polímeros bioadhesivos adecuados para la formulación.

Los polímeros son también utilizados como dispositivos en el cual se incorpora el fármaco en la matriz del polímero que controla la duración de la liberación, el fármaco es liberado en la mucosa de la membrana por medio de una capa de polímero que controla la velocidad de liberación. Los polímeros bioadhesivos que se adhieren a la mucina con la superficie epitelial son los más indicados para sistemas de administración de fármacos por vía oral.

Tabla 5.1.3.1 Polímeros Mucoadhesivos utilizados en los sistemas de liberación bucal.³⁶

Criterio	Categorías	Ejemplos
Procedencia	Semi-Natural / Natural	Agarosa, Quitosano, Gelatina, Ácido hialurónico, Gomas (Guar, Xantana, Carragenina, Pectina y Alginato de sodio)
	Sintético	Derivados de celulosa: CMC tiolato, CMC sódico, HEC, HPC, HPMC, MC, metilhidroxietilcelulosa Polímeros base ácido acrílico: CP, PC, PAA, poliacrilatos, copolímeros de ácidos acrílicos y PEG Otros: Polioxietileno, PVA, PVP, polímeros tiolados.
Solubilidad acuosa	Soluble en agua	CP, HEC, HPC, HPMC, PAA, CMC sódico, alginato de sodio.
	Insoluble en agua	Quitosano (soluble en ácidos diluidos), EC, PC.
Carga	Catiónico	Aminodextrano, quitosano, TMC.
	Aniónico	Quitosano-EDTA, CP, pectina, alginato de sodio, CMC de sodio, goma xantana.
	No iónico	Almidon hidroxietil, HPC, oxido de etileno, PVA, PVP, scleroglucano.
Potencial de la fuerza bioadhesivas	Covalente	Cianoacrilatos
	Puente de Hidrógeno	Ácidosmetacrílicos, CP, PC, PVA
	Interacciones electrostáticas	Quitosano

Un polímero ideal para la administración de sistemas de liberación mucoadhesivos deben tener las siguientes características.

Características fisicoquímicas de los polímeros mucoadhesivos para sistemas de liberación bucal.

- ✓ Se debe formar un fuerte enlace no covalente con la mucina y la superficie epitelial.
- ✓ Se debe tener peso molecular alto y distribución estrecha.
- ✓ Debe ser compatible con la membrana biológica.
- ✓ Grupos con enlaces de hidrógeno fuertes (-OH, -COOH).
- ✓ Flexibilidad suficiente para penetrar en la red de la mucosa o las grietas del tejido.
- ✓ Cargas aniónicas fuertes.
- ✓ Características de la tensión superficial adecuadas para humedecer la mucosa / superficie de tejido mucoso.
- ✓ A pesar de una naturaleza aniónica es preferible para una buena mucoadhesión, una serie de moléculas no iónicas (por ejemplo, derivados de la celulosa) y algunos catiónico (por ejemplo, el quitosano).

Criterios a considerar en la selección de polímeros mucoadhesivos para sistemas bucales.

- ✓ Debe ser inerte y compatible con el microambiente del sistema.
- ✓ El polímero y sus productos de degradación no deben ser tóxico, irritantes, libres de impurezas y no absorbible de la capa mucosal.
- ✓ Debe adherirse rápidamente a la superficie de tejido húmedo y debe poseer cierto grado de especificidad del sitio.
- ✓ El polímero debe ser estable a condiciones de almacenamiento o durante la vida útil de la forma de dosificación.
- ✓ Debe tener una buena humectabilidad, alta velocidad de hidratación, solubilidad y tener propiedades de biodegradabilidad.
- ✓ Se debe poseer un amplio margen de seguridad tanto local como sistémica.
- ✓ Debe ser biocompatible y deben poseer buenas propiedades viscoelásticas.
- ✓ Debe adherirse rápidamente a la mucosa bucal y poseer suficiente resistencia mecánica.
- ✓ Debe tener grupos adhesivo activos.
- ✓ El polímero debe estar fácilmente disponible y su costo no debe ser alto.
- ✓ Deben tener propiedades bioadhesivas en ambos estados líquidos y sólidos.

- ✓ Debe presentar inhibición enzimática local y propiedades potenciador de la penetración.
- ✓ No debe promover el desarrollo de infecciones secundarias como caries dental.

3) Membrana de soporte: La membrana de soporte juega un papel importante en la fijación de dispositivos bioadhesivo a la membrana de la mucosa. Los materiales utilizados en la membrana de soporte deben ser inertes e impermeables a la penetración de fármacos y potenciadores. La membrana impermeable como en el caso de los parche bioadhesivos bucales previene la pérdida de fármacos. Los materiales comúnmente utilizados en las membranas de soporte son carbopoles, estearato de magnesio, HPMC, HPC, CMC entre otros.

La membrana de soporte se usa únicamente cuando la forma farmacéutica es de tipo reservorio.

4) Potenciadores de la penetración: Son sustancias que facilitan la permeación a través de la mucosa bucal, la selección de potenciadores de permeación y su eficacia depende de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, sitio de administración, naturaleza del vehículo y los otros excipientes del sistema.

Tabla 5.1.3.2. Algunos potenciadores de la penetración mas comunes.¹⁹

Quelantes	EDTA, ácido cítrico, salicilato de sodio, metoxisalicilatos
Surfactantes	Lauril sulfato de sodio, polioxietileno, polioxietileno-9-laurileter, polioxietilenol-20-cetileter, cloruro de benzalconio, 23-laurileter cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetiltrimetilamonio
Sales Biliares	Glicolato de sodio, desoxicolato de sodio taurocolato de sodio, glicodeoxicolato de sodio, taurodeoxicolato de sodio
Ácidos grasos	Ácido oleico, ácido cáprico, ácido laurico metiloleato, lisofosfatidilcolina, fosfatidilcolina
No surfactantes	Ureas cíclicas insaturadas
Complejos de inclusión	Ciclodextrinas
Otros	Aprotinina, azona, ciclodextrinas, sulfato de dextrina, mentol, polisorbato 80, sufóxidos y varios alquilglicósidos.
Polímeros de tiolato	Quitosan-4-tiobutilamida, quitosan-cisteína poli (ácido acrílico)- homocisteína, policarbofil-cisteína, quitoan-4-ácido tioglicolítico

5.1.4 Propuesta inicial de fórmula para el desarrollo de una tableta mucoadhesiva.^{19, 36, 38}

	Porcentaje (%)	Ejemplos
Activo	1-30	Ver características en 5.1.3 inciso 1.
Polímero mucoadhesivo	2 -30	Ver tabla 5.1.3.1
Diluyente	60 -85	Lactosa, Celulosa, Manitol, carbonato de calcio.
Antiadherente	1 - 10	Talco.
Deslizante	0 – 1	Dióxido de silicio coloidal.
Lubricante	0.25 – 5	Estearato de magnesio, Estearil Fumarato de sódio.

La cantidad de polímero en la formulación dependerá de las necesidades de la forma farmacéutica y se debe revisar previamente la ficha técnica del material o Handbook de excipientes para estimar la cantidad de la fórmula inicial.

5.1.5 Factores importantes que afectan la mucoadhesión.^{31, 38, 40}

El poder bioadhesivo de un polímero se ve afectado por su naturaleza y por la del medio.

Factor	Características
Factores relacionados con el polímero	
Peso Molecular	Los polímeros de bajo peso molecular que penetran mejor en la mucosa, los de alto peso molecular promueven entrecruzamiento físico. El peso molecular óptimo está entre 10^4 y 4×10^6 Da. Los polímeros con mayor peso molecular no se humectan rápidamente al ser expuesto a los grupos libres para la interacción con el sustrato, mientras que los polímeros de bajo peso molecular forman geles o se disuelven rápidamente. Para los polímeros lineales, se aumenta la fuerza mucoadhesión al aumentar el peso molecular. Por ejemplo, el polietilenglicol (PEG) con un peso molecular de 20,000 Da, tiene poco carácter adhesivo en comparación con el PEG de peso molecular 200,000 Da que incrementa su adhesividad, ó un PEG con 400,000 Da tiene mejores propiedades adhesivas que los dos anteriores.
Flexibilidad de la cadena polimérica	Es fundamental para la compenetración y el entrecruzamiento. Los polímeros solubles en agua se entrecruzan, la movilidad de las cadenas de carácter polimérico decrece y por lo tanto la longitud de las cadenas es importante ya que puede disminuir la capacidad de penetración en la mucosa, lo que reduce la fuerza bioadhesión.

Enlaces por puente de hidrógeno	Un factor importante, es la presencia de grupos funcionales que tengan una gran capacidad para formar enlaces por puente de hidrógeno (COOH, OH, etc)
Concentración	Afecta la disponibilidad de las cadenas largas del polímero para penetrar en la capa de la mucosidad. Existe una concentración óptima de polímero bioadhesivo para producir la máxima adhesión. En los sistemas muy concentrados, fuera de un nivel óptimo, la fuerza de adherencia se reduce significativamente porque las moléculas se separan entrecruzándose, por lo tanto la interpenetración de las cadenas disponibles puede ser limitada.
Grado de hinchamiento del polímero	El hinchamiento del polímero permite un entrecruzamiento mecánico debido a la exposición de las cadenas de polímero para la formación de enlaces de hidrógeno y/o las interacciones electrostáticas entre el polímero y los componentes de la mucosa.
Conformación espacial	Además del peso molecular o la longitud de la cadena, también es importante la conformación espacial de una molécula. La adhesividad de estructuras no lineales siguen una tendencia muy diferente. La fuerza adhesiva del dextrano, con un peso molecular muy alto de 19, 500,000 Da es similar a la de PEG, con un peso molecular de 200,000 Da. La razón de esta semejanza puede ser que la conformación helicoidal del dextrano que lo protege de la interacción con sus grupos funcionales, los cuales son los principales responsables de la adhesión a diferencia de la conformación de PEG.
Factores Ambientales	
pH	Los cambios en el pH provocan a diferencias en el grado de disociación de grupos funcionales del polímero y de la mucosa (secuencias de hidratos de carbono o secuencias de aminoácidos de los polipéptidos). Se puede manipular la carga formal sobre la superficie de la mucosa, así como la de ciertos iones de los polímeros bioadhesivos. Por ejemplo, el pH del medio es importante ya que influye en el grado de hidratación para el entrecruzamiento de ácido acrílico, mostrando un aumento constante en la hidratación de pH 4 a 7 y luego una reducción de la alcalinidad e incremento de la fuerza iónica.
Presión aplicada al sistema para la fijación	Para un sistema bioadhesivo sólidos se requiere una fuerza definida para la colocación en el sitio de acción. Cualquiera que sea el polímero, existe una fuerza aplicada la cual incrementa la fuerza de adhesión hasta un nivel óptimo. Inicialmente la presión sobre el sitio de contacto con el tejido mucoadhesivo, puede influir en la profundidad de la interpenetración.

Duración del contacto inicial	Determina el grado de hidratación y difusión de cadenas de polímeros. El tiempo de contacto entre el bioadhesivo y la capa de mucosa determina el grado de hidratación y la interpenetración de las cadenas del polímero bioadhesivo. La fuerza bioadhesiva incrementa a medida que aumenta el tiempo de contacto inicial.
Humectación	La humectación es necesaria para permitir que el polímero mucoadhesivo se extienda sobre la superficie y forme una "red macromolecular" de tamaño suficiente para la interpenetración de los polímeros con moléculas de mucina aumentando la movilidad de las cadenas poliméricas. Sin embargo, existe un nivel crítico de hidratación para los polímeros mucoadhesivo que se caracteriza por una hidratación y bioadhesión óptima.
Presencia de iones metálicos	La interacción con los grupos cargados de los polímeros de la mucosa pueden disminuir el número de sitios de interacción y la fijación de la unión del mucoadhesivo.
Factores fisiológicos	
Grado de renovación celular de la mucosa	Varía extensivamente para diferentes grados de la mucosa. Limita la permanencia de la fijación de la bioadhesión en el sistema. La rotación natural de las moléculas de mucina es importante por dos razones. En primer lugar, el volumen de mucina limita el tiempo de residencia del mucoadhesivo en la capa de mucosa, no importa la fuerza de adhesión, el mucoadhesivo se desprenden de la superficie debido a la regeneración de la mucina. La segunda razón es la rotación de la mucina en cantidades de moléculas de mucina soluble. Estas moléculas interactúan con el mucoadhesivo antes de que tengan la oportunidad de llevar a cabo un efecto mucoadhesivo. La rotación de mucina puede depender de otros factores como la presencia de alimentos.
Enfermedades concomitantes	Puede alterar las propiedades fisicoquímicas y la cantidad producida (por ejemplo, hipo e hipersecreción de jugos gástricos). Incrementa en temperatura corporal, úlceras, colitis, fibrosis del tejido, rinitis alérgica, infección fúngica o bacterial, e inflamación.

5.1.6 Mecanismos de mucoadhesión.⁴¹

El contacto entre el mucoadhesivo y el sustrato debe ser lo más extenso posible para incrementar la superficie de contacto, promoviendo la difusión de las cadenas del polímero en la mucosa. Una vez en contacto íntimo se incrementan las fuerzas de atracción y repulsión; para que el mucoadhesivo tenga efectividad deben dominar las fuerzas de atracción.

Cada etapa puede ser facilitada por la naturaleza y administración de la forma farmacéutica. Por ejemplo, un polímero parcialmente hidratado, puede ser absorbido por el sustrato debido a la atracción por el agua de la superficie. Así, el mecanismo de mucoadhesión es generalmente dividido en dos etapas, la etapa de contacto y la consolidación etapa.

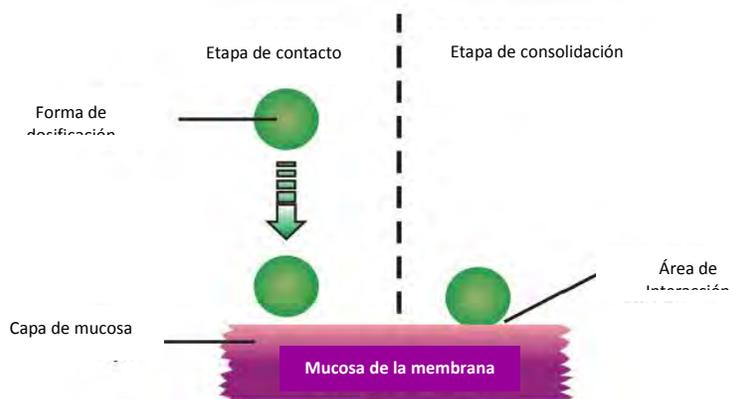


Fig. 5.1.5.1 Etapas del proceso de mucoadhesión.¹³

Etapa de contacto: Se caracteriza por el contacto entre el mucoadhesivo y la mucosa de la membrana debido al hinchamiento y difusión de la formulación, iniciando el contacto profundo con la capa de mucosa. Por otro lado, es factible la aplicación directa de la formulación en la membrana de la mucosa del tracto gastrointestinal. Los movimientos peristálticos pueden favorecer el contacto, pero hay poca evidencia en la literatura donde muestre que la adhesión es adecuada; por otra parte, se puede presentar una adhesión no deseada en la mucosa de esófago. En estos casos, la mucoadhesión puede explicarse por los movimientos peristálticos, el movimiento de los fluidos orgánicos en la cavidad del órgano, o por el movimiento browniano.

Si la partícula se acerca a la superficie de la mucosa, poniéndose en contacto con fuerzas de repulsión (presión osmótica, repulsión electrostática, etc) y fuerzas de atracción (fuerzas de Van der Waals y atracción electrostática); la única limitante para que se lleve a cabo la mucoadhesión es vencer las barreras repulsivas.

Etapa de consolidación: El material mucoadhesivo se activa por la presencia de humedad. La humedad plastifica el sistema permitiendo que las moléculas mucoadhesivas se liberen y entrecrucen a través de enlaces débiles de Van der Waals y por puentes de hidrógeno. En esencia, hay dos teorías que explican la etapa de consolidación: la teoría de la difusión y la teoría de la deshidratación.

- ✓ **Teoría de la difusión:** Las moléculas mucoadhesivas y las glicoproteínas de la mucosa interactúan por medio de la interpenetración de cadenas y la construcción de enlaces secundarios. Para que esto se lleve a cabo, el dispositivo mucoadhesivo debe tener características que favorezcan las interacciones químicas y mecánicas.

Por ejemplo, los grupos de las moléculas que forman enlaces por puentes de hidrógeno (-OH, -COOH), con una superficie de carga aniónica de alto peso molecular, con cadenas flexibles y propiedades de superficie activa, inducirá a su propagación a lo largo de la capa de mucosa presentando propiedades mucoadhesivas.

- ✓ **Teoría de la deshidratación:** Los materiales que son capaces de gelificar rápidamente en medio acuoso, al ponerse en contacto con la mucosa puede causar su deshidratación debido a la diferencia de presión osmótica.

La diferencia del gradiente de concentración capta agua en la formulación hasta que se alcanza el equilibrio osmótico. Este proceso conduce a una mezcla entre la formulación y la mucosa, por lo tanto, se puede aumentar el tiempo de contacto con la mucosa. El movimiento del agua es quien conduce a la consolidación de la unión adhesiva y no la interpenetración en las cadenas macromoleculares. Sin embargo, la teoría de la deshidratación no es aplicable para los productos sólidos o formas hidratadas.

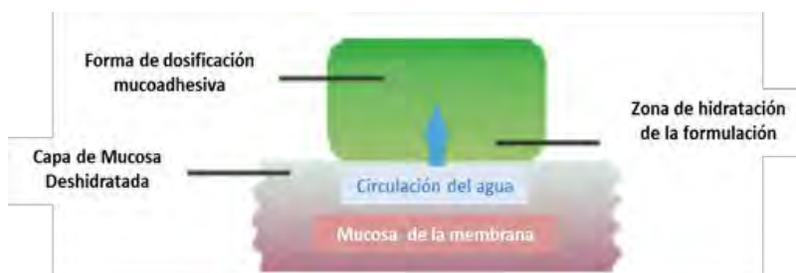


Fig. 5.1.5.2 Teoría de la deshidratación de mucoadhesión.⁴¹

5.1.7 Teorías de la mucoadhesión.^{41, 42}

Aunque las bases físicas y químicas de la mucoadhesión aún no son bien entendidas, existen seis teorías clásicas adaptadas al estudio del comportamiento de varios materiales y la explicación del fenómeno de adherencia.

Es poco probable que el proceso de mucoadhesión sean los mismos para todos los casos, por lo tanto no puede ser descrito por una única teoría. De hecho, todas las teorías son relevantes para identificar las variables de proceso importantes. Los mecanismos que rigen mucoadhesión también están determinados por las propiedades intrínsecas de la formulación y el entorno en el que se aplica. Los factores intrínsecos de los polímeros están relacionados con el peso molecular, la concentración y flexibilidad de la cadena.

En relación con los factores ambientales los más importantes son el pH, tiempo de contacto inicial, la hidratación y variaciones fisiológicas. El pH puede influir en la formación de grupos ionizables en los polímeros, así como la formación de cargas en la superficie de la

mucosa. El tiempo de contacto entre la capa de mucosa y el mucoadhesivo determina el grado de interpenetración de la cadena. La sobrehidratación del sistema puede conducir a la acumulación de mucílago sin adherencia. El espesor de la capa de mucosa puede variar desde 50 hasta 450 μm en el estómago y menos de 1 μm en la cavidad oral. Con las enfermedades se pueden provocar otras variaciones fisiológicas.

Ninguno de estos mecanismos o teorías puede explicar la mucoadhesión que se produce en una variedad de situaciones diferentes. Sin embargo, la comprensión de estos mecanismos en cada caso, puede ayudar al desarrollo de nuevos productos mucoadhesivos.

Tabla 5.1.7.1 Síntesis de las teorías que explican los mecanismos de mucoadhesión.⁴²

Teoría	Mecanismos de Bioadhesión	Comentarios
Teoría electrónica	Las fuerzas electrostáticas de atracción entre la red de mucina glicoproteínas y el material bioadhesivo.	La transferencia de electrones se produce entre los dos materiales que forman una doble capa de carga eléctrica en la interfase. Donde las fuerzas de atracción dentro de esta doble capa electrónica determinan la fuerza mucoadhesiva.
Teoría de Adsorción	Las fuerzas superficiales resultantes de la unión semipermanente a través de interacciones químicas secundarias como enlaces de Van der Waals, enlaces por puente de hidrógeno, atracción electrostática o interacciones hidrofóbicas.	Los enlaces de hidrógeno son las fuerzas interfaciales que prevalecen en polímeros que contienen grupos carboxilo. Tales fuerzas a pesar de que son débiles de manera individual, en un gran número de interacciones pueden resultar en la adhesión global más fuerte.
Teoría de la humectabilidad	Capacidad de polímero bioadhesivo para difundir y desarrollar el contacto íntimo con las membranas mucosas por medio de enlaces covalentes, enlaces iónicos, puentes de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals.	Esta afinidad se puede determinar mediante el uso de técnicas de medición tales, como el ángulo de contacto. La regla general determina, que mientras menor sea el ángulo de contacto mayor es la afinidad, por lo tanto, el ángulo de contacto debe ser igual o cercano a cero para proporcionar extensibilidad o superficie de contacto adecuada.
Teoría de la difusión	Entrelazamiento físico de filamentos de mucina en la cadena de polímeros flexibles e interpenetración de los filamentos de mucina en la estructura porosa del sustrato de	El grado de penetración depende del coeficiente de difusión, la flexibilidad, la naturaleza de las cadenas del mucoadhesivo, movilidad y tiempo de contacto.

	polímero. Para una máxima difusión y mayor adhesión, los parámetros de solubilidad del bioadhesivo y de las glicoproteínas de la mucosa deben ser similares.	La profundidad de la interpenetración necesaria para producir una unión bioadhesiva eficiente se encuentra en el rango de 0.2-0.5 micras.
Teoría de la fractura	Análisis de la resistencia a la tensión máxima desarrollada durante el desprendimiento del bioadhesivo de la forma farmacéutica de la superficie de la mucosa. En ésta teoría es despreciable la interpenetración o la difusión de cadenas poliméricas.	Es apropiada para cálculos de materiales bioadhesivos rígido o semirrígido, en el que las cadenas de polímero no penetran en la capa de mucosa. También es aplicable para estudiar la bioadhesión de polímeros duros que carece de cadenas flexibles.
Teoría mecánica	Considera la adhesión a causa de las irregularidades en una superficie mucoadhesiva.	Tomando en cuenta que las asperezas aumentan el área interfacial disponible para que se generen interacciones, contribuyen así a la disipación de energía y se puede considerar el fenómeno más importante del proceso.

5.1.8 Ventajas en la administración de fármacos en la mucosa bucal. ^{35, 36, 38, 43}

- ✓ Evita el efecto hepático de primer paso, por consiguiente incrementa la biodisponibilidad de los medicamentos administrados por ésta vía.
- ✓ Es una vía de administración no invasiva y el inicio de la acción terapéutica es más rápida.
- ✓ La gran superficie de contacto de la cavidad oral y el grado de perfusión contribuye a una extensa y rápida absorción de los fármacos.
- ✓ Esta ruta es muy conveniente para fármacos que muestran una baja biodisponibilidad a través de la vía oral.
- ✓ Se recomienda para fármacos que son inestables en medio ácido del estómago o son degradados por el medio ambiente enzimáticos o alcalino del intestino.
- ✓ Por otra parte, la rápida recuperación celular y el logro de un sitio localizado en la superficie lisa de la mucosa bucal ideal para formas farmacéuticas de liberación prolongada.

- ✓ Permite la modificación local de la permeabilidad de los tejidos, la inhibición de la proteasa actividad o reducción de la respuesta inmunogénica. Por lo tanto, es una opción para biofármacos terapéuticos, tales como péptidos, proteínas y especies ionizadas.
- ✓ Maximiza la velocidad de absorción debido al íntimo contacto con la membrana de la absorción y la disminución de barreras de difusión.
- ✓ Esta vía es recomendada para fármacos que son inestables en pH ácidos, alcalino, o que sufren degradación enzimática.
- ✓ La mucosa oral carece de importantes células caliciformes secretoras de moco y por lo tanto no hay ningún problema de difusión limitada cuando se acumulan la forma de dosificación aplicada.
- ✓ La presencia de saliva asegura cantidad relativamente grande de agua para la disolución del fármaco al contrario que en el caso de las vías rectal y transdérmica.
- ✓ La mucosa bucal tiene una alta perfusión con los vasos sanguíneos, y ofrece una mayor permeabilidad de la piel

5. 1.9 Limitaciones en la administración de fármacos en la mucosa bucal. ^{35, 36, 42, 43}

- ✓ Esta ruta no es conveniente para fármacos amargos, irritantes a la mucosa oral, que provoquen reacciones alérgicas o decoloración de los dientes.
- ✓ No pueden ser administrados por esta vía aquellos fármacos que sean inestables a pH bucal.
- ✓ Una sobrehidratación de la formulación puede llevar a la formación de la superficie resbaladiza y la integridad estructural de la misma puede verse alterada por la hidratación de los polímeros.
- ✓ Si la formulación contiene agentes antimicrobianos se puede afectar la flora natural de la cavidad bucal.
- ✓ El paciente no puede comer, beber o hablar cuando se le administre este sistema de liberación.
- ✓ Sólo los medicamentos que son absorbidos por difusión pasiva pueden ser administrados por esta vía.
- ✓ La ingestión de la saliva también puede potencialmente conducir a la pérdida de fármaco disuelto o suspendido y, en última instancia, el traslado involuntario de la forma de dosificación.

5.1.10 Métodos de análisis de para sistemas mucoadhesivos.^{41, 44}

No ha sido desarrollada ninguna tecnología específicamente para analizar mucoadhesión. La mayoría de las pruebas disponibles fueron adaptadas algunas ya existentes, pero son útiles y necesarias para la selección de los candidatos prometedores como mucoadhesivos, así como en la aclaración de sus mecanismos de acción.

Métodos de análisis *in Vivo*

Técnica del saco intestinal de ratas.

Se utiliza un segmento de tejido intestinal de rata y se coloca de forma invertida suturando uno de sus extremos posteriormente se llena con solución salina. Las bolsas se introducen en un sistema que contienen concentraciones conocidas de solución salina, se agita, se incuba y finalmente se retira. La tasa de adherencia de la forma farmacéutica en el saco se determina mediante la diferencia entre la masa residual y la masa inicial, expresada en por ciento.

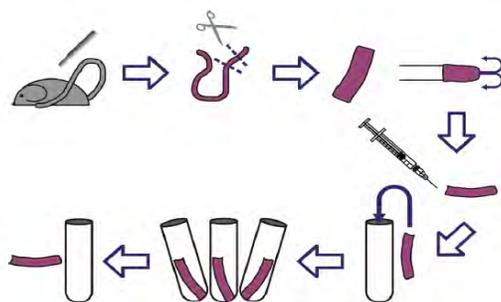


Figura 5.1.10.1 Procedimiento del saco intestinal de ratas.⁴¹

Modificación de la técnica del saco intestinal de ratas. Existe otra técnica donde se usa el saco intestinal de ratas en la cual se llena el saco con una suspensión de liposomas. Éstos se sellan e incuban en una solución salina. Después de un tiempo determinado, el número de liposomas adherido antes (N_0) y después (N_s) de la incubación es evaluado con un contador Coulter y el por ciento adhesivo se expresa por la siguiente ecuación.

$$\% \text{ Adhesivo} = \left(\frac{N_0 - N_s}{N_0} \right) \times 100$$

El efecto mucoadhesivo de un sistema también puede ser evaluado por el aumento en el tránsito gastrointestinal. Incorporando trazadores fluorescentes en un sistema y se cuantifica por espectroscopia de fluorescencia en el estómago y en la mucosa intestinal como una función del tiempo.

Métodos para medir la fuerza de mucoadhesión

La fuerza mucoadhesiva, es la fuerza requerida para romper la unión entre la membrana modelo y el mucoadhesivo. Dependiendo de la dirección en la que se separa el mucoadhesivo del sustrato, es posible obtener la separación de corte, y resistencia a la ruptura.



Figura 5.1.10.1 Diferentes fuerzas evaluadas en las pruebas de mucoadhesión.⁴¹

La fuerza evaluada con mayor frecuencia en estas pruebas es, la resistencia a la ruptura. En general, el equipo utilizado es un analizador de textura o una máquina universal de ensayos. En esta prueba, se mide la fuerza necesaria para eliminar la formulación de un modelo de membrana, que puede ser un disco compuesto por mucina o pedazo de la membrana mucosa de cualquier animal, en general se utiliza mucosidad nasal porcina o mucosa intestinal de las ratas. En base a estos resultados, se puede realizar curvas de fuerza vs distancia las cuales darían como resultado la fuerza necesaria para retirar el disco de mucina de la superficie de la forma farmacéutica, el trabajo de tracción (área bajo la curva durante el proceso de desprendimiento), la fuerza máxima y la deformación. Este método se utiliza con más frecuencia para analizar los sistemas sólidos como microesferas, aunque también hay estudios sobre materiales semisólidos.

Además de la resistencia a la rotura, el analizador de textura, evalúa la textura de las formulaciones y otros aspectos mecánicos del sistema.

5.2 Tabletas Sublinguales^{19, 36, 44}

Los sistemas de liberación sistémicos a través de la vía sublingual surgieron de la necesidad de proporcionar un inicio inmediato del efecto farmacológico. Uno de los padecimientos más comunes de todas las edades es la disfagia (dificultad para deglutir), especialmente en ancianos, niños y pacientes que no cooperan o inconscientes.

Los sistemas de liberación sistémica a través de la mucosa sublingual es considerado como el mejor método conocido para evitar el efecto hepático de primer paso, ya que los fármacos no están expuestos a las enzimas metabólicas del hígado. En contacto con la mucosa sublingual, el fármaco penetra a través de los tejidos para llegar directamente a la circulación sistémica. Un factor importante que precede a la penetración de los fármacos es su solubilidad en la saliva.

El mecanismo de la administración de fármacos por la vía sublingual comienza por la colocación del mismo debajo de la lengua entrando en contacto con la mucosa sublingual y de ésta manera penetra directamente en el torrente sanguíneo a través de la superficie ventral de la lengua y el suelo de la boca. Los solutos del fármaco se absorben rápidamente en el reticulado de la vena que se encuentra debajo de la mucosa oral, y se transporta a través de las venas faciales, yugular interna y braciocefálica donde se drena en la circulación sistémica.

El principal mecanismo para la absorción del fármaco en la mucosa oral es mediante difusión pasiva en la membrana lipoidal. La absorción del fármaco a través de la vía sublingual es de 3 a 10 veces mayor que la vía oral y sólo es superada por la inyección hipodérmica. Para estas formulaciones, el pequeño volumen de saliva es suficiente para provocar desintegración de la tableta en la cavidad oral.

La absorción sublingual es de rápida acción, pero también tiene una acción de corta duración. La nitroglicerina, por ejemplo, es un fármaco antianginoso eficaz, pero se metaboliza por vía oral (> 90%). Se absorbe rápidamente a través de la mucosa sublingual, y su concentración plasmática máxima se alcanza en 1-2 minutos. Debido a su corta vida media biológica (3-5 min.), Sin embargo, la concentración en sangre de nitroglicerina disminuye rápidamente a un nivel por debajo de la concentración terapéutica en 10-15 min.

En cuanto a la permeabilidad de la zona sublingual, ésta es más permeable que el área bucal, que a su vez es más permeable que la zona del paladar. Las diferencias en la permeabilidad generalmente se basan en el espesor relativo, suministro de sangre y el grado de queratinización de estas membranas. Además de las diferencias en la permeabilidad de la mucosa de la membrana, la prolongación de la administración de fármacos también se ve afectado por las propiedades fisicoquímicas de los fármacos liberados.

Los productos sublinguales se han desarrollado para tratar numerosas afecciones que van desde migrañas (por lo que un rápido inicio de acción es importante), enfermedades mentales (para lo cual el cumplimiento del paciente es importante para el tratamiento de indicaciones crónicas como la depresión y esquizofrenia).

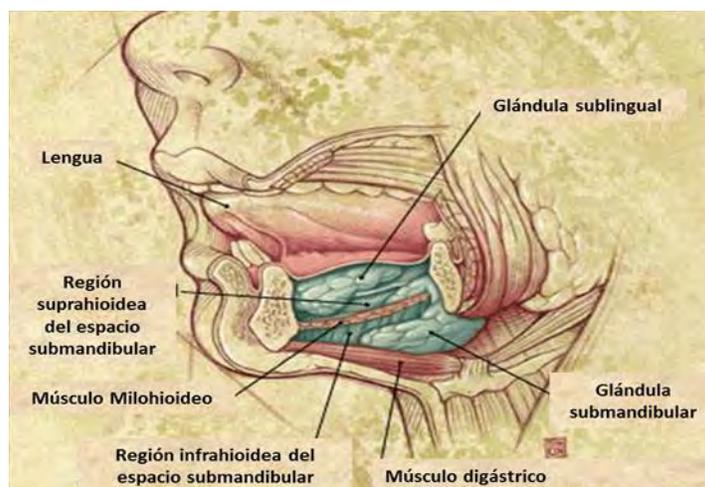


Figura. 5.2.1 Anatomía de la región sublingual de la cavidad bucal.⁴³

5.2.1 Mecanismos de la absorción sublingual.^{38, 43}

La palabra sublingual, significa literalmente "debajo de la lengua" y se refiere a un método de administración de sustancias a través de la boca, de tal manera que éstas se absorban rápidamente a través de los vasos sanguíneos que se encuentran debajo de la lengua en lugar de llevarse a cabo a través del tracto digestivo. La mayoría de las sustancias que absorben por la ruta sublingual lo hacen por difusión pasiva, en esta zona la absorción de fármacos se lleva a cabo de manera sencilla. Sin embargo, no todas las sustancias son permeables y accesibles para la mucosa oral.

El potencial de absorción de la mucosa oral se ve influenciado por la solubilidad en lípidos y por lo tanto la permeabilidad de la solución (osmosis), la ionización (pH) y el peso molecular de las sustancias. Por ejemplo, se ha demostrado que la absorción de algunos fármacos a través de la mucosa oral se incrementa cuando el pH del acarreador es bajo (más ácido) y decrece a un pH más alcalino.

Las glándulas salivales consisten en lóbulos de las células que secretan saliva a través de los conductos salivales en la boca. Los tres pares de glándulas salivales del área bucal son parótida, submandibular y sublingual la cual se encuentra en el suelo de la boca. El sabor ácido estimula de la producción de saliva, que sirve para prevenir el daño al esmalte de los dientes sensibles a éstos ácidos de la boca ya que es un abundante líquido neutralizante.

La proximidad de la región sublingual con la arteria carótida interna, permite un rápido acceso a la ruta de suministro de la mayor parte del hemisferio cerebral.

Las diferencias en la permeabilidad generalmente se basan en el espesor relativo, el suministro de sangre, y el grado de queratinización de estas membranas.

5.2.1.1 Osmosis

Para que un medicamento sea efectivamente absorbido por vía sublingual, tiene que ser capaz de viajar a través de la mucosa de las membranas bucales, por un proceso de difusión conocido como ósmosis, que se aplica a todas las formas de absorción del cuerpo, éste proceso rigen tanto la absorción intestinal como la sublingual. La distribución de agua a través de las paredes celulares dependen de la diferencia osmótica de la sangre entre el líquido intracelular y extracelular.

Las partículas pequeñas que se disuelven fácilmente en agua, por lo regular no presentan un problema en la penetración por difusión, y por lo tanto son capaces de moverse libremente entre los tejidos del cuerpo. El transporte activo en las células lleva a la rápida metabolización de las sustancias. Las moléculas como la glucosa y aminoácidos son esenciales para el metabolismo celular, éstos han desarrollado mecanismos especiales para facilitar su rápida difusión y penetración a través de membranas celulares.

5.2.2 Fármacos para administrarse por vía sublingual.^{38, 43, 45}

- ✓ No deben tener sabor amargo o irritar la mucosa bucal.
- ✓ Dosis baja alrededor de 20 mg
- ✓ Peso molecular pequeño o moderado
- ✓ Una buena estabilidad en agua y saliva
- ✓ Parcialmente no ionizados al pH cavidad bucal
- ✓ Fármacos sometidos a efecto hepático de primer paso
- ✓ Fármacos que son inestables en la preparación parenteral son adecuados para la forma de dosificación sublingual.
- ✓ Fármacos con una vida media corta.
- ✓ Fármacos que tengan como objetivo una acción terapéutica inmediata.

5.2.3 Propuesta inicial de fórmula para el desarrollo de una tableta sublinguales.^{43, 45}

	Porcentaje (%)	Ejemplos
Activo	1-20	Ver punto 5.2.2
Diluyente	60 -85	Lactosa, Celulosa, Manitol, carbonato de calcio.
Desintegrante	0.5 - 5	Croscarmelosa, crospovidona, glicolato sódico de almidón.
Antiadherente	1 - 10	Talco
Edulcorante	1 - 8	Sacarina, aspartame, acesulfame, sucralosa y neotame
Deslizante	0 – 1	Dióxido de silicio coloidal
Lubricante	0.25 – 5	Estearato de magnesio, Estearil Fumarato de sodio

5.2.4 Factores que afectan la absorción sublingual.^{38, 43}

- ✓ **Lipofilicidad del fármaco:** Para que un medicamento sea absorbido completamente por vía sublingual, el medicamento debe tener una solubilidad ligeramente mayor en lípidos, esto para facilitar la penetración pasiva.
- ✓ **Solubilidad en saliva:** Además de la alta solubilidad en lípidos, el fármaco debe ser soluble en líquidos bucales acuosos es decir, el fármaco debe tener solubilidad bifásica.
- ✓ **pH y pKa de la saliva:** Tomando en cuenta que el pH medio de la saliva es de 6.0, se va a favorecer la absorción de fármacos que se mantienen no ionizados a éste pH. Además, la absorción de los fármacos a través de la mucosa oral se lleva a cabo si el pKa es mayor de 2 para un ácido y menor a 10 para una base.
- ✓ **La unión a la mucosa oral:** La biodisponibilidad sistémica de los fármacos que se unen a la mucosa oral es baja, por lo cual, se recomiendan moléculas con poca afinidad a la mucosa.
- ✓ **Espesor del epitelio oral:** El espesor del epitelio sublingual es de 100 -200 μm , éste es menor en comparación con el grosor bucal. Por lo que, la absorción de los fármacos es más rápida debido a la delgadez del epitelio e inmersión del fármaco en un menor volumen de saliva.
- ✓ **Coefficiente de reparto:** Los compuestos con coeficientes de reparto favorables son fácilmente absorbidos por la mucosa oral. Un intervalo de coeficiente de reparto de 40 a 2000 es considerado óptimo para que los fármacos puedan ser absorbidos por vía sublingual.

5.2.5 Ventajas de los sistemas de liberación sublingual.^{19, 38, 43}

- ✓ El inicio de acción más rápido en comparación con la vía oral, y la formulación puede ser removida si el tratamiento está obligado a ser interrumpido.
- ✓ Evita el efecto hepático de primer paso y también los fármacos están protegido de la degradación por enzimas digestivas y pH del tracto gastrointestinal.
- ✓ La dosis baja ofrece una alta eficacia al evitar el metabolismo hepático de primer paso y reduce el riesgo de efectos secundarios.
- ✓ La gran superficie de contacto de la cavidad bucal contribuye a la absorción del fármaco de forma rápida y extensa.
- ✓ Debido a la rapidez en la acción terapéutica estas formas de dosificación sublingual son ampliamente utilizados en situaciones de emergencia, por ejemplo para ataques al miocardio.

- ✓ Rápida absorción y mayores niveles en sangre debida a la alta vascularización de la región, ésta vía es útil para la administración de fármacos antianginosos.
- ✓ También presentan la ventaja de rápida disolución o desintegración de la cavidad oral, sin la necesidad de agua o masticar.
- ✓ Se reducen los efectos secundarios debido a la dosis baja y alta eficacia.
- ✓ El pH de la boca es relativamente neutral lo que provoca una mayor estabilidad en los fármacos.

5.2.6 Limitaciones de los sistemas de liberación sublingual.^{38, 43}

- ✓ Dado que ésta vía de dosificación de fármacos interfiere con los alimentos, la ingesta de líquidos y el habla, la ruta sublingual es considerada inadecuada para la administración prolongada.
- ✓ Los medicamentos sublinguales no se puede usar cuando el paciente no coopera o está inconsciente.
- ✓ El paciente no debe fumar mientras toma la medicación sublingual, porque el tabaco provoca una vasoconstricción de los vasos sanguíneos. Esto disminuirá la absorción del medicamento.
- ✓ La permanencia de la formulación en la boca es un inconveniente, si se ingiere la forma farmacéutica, ésta es absorbida como una dosis oral y por lo tanto, sufre efecto hepático de primer paso.

5.2.7 Métodos de análisis de para sistemas mucoadhesivos.^{38, 39, 43}

✓ **Tiempo de desintegración**

El ensayo de desintegración está repostado en la USP para las tabletas sublinguales, se utiliza el aparato de la desintegración convencional para tabletas orales, pero la prueba se realiza sin cubrirse con discos de plástico. Como criterio de aceptación se especifican 2 minutos como límite de tiempo para una completa desintegración.

✓ **Tiempo de humectación**

Aunque la prueba de humedad no es una prueba estándar de la USP, es útil para el control de calidad considerándose una prueba de apoyo. A diferencia de la prueba de la desintegración, la prueba de humectación utiliza un mínimo de agua, que puede ser más representativo con la cantidad de humedad disponible por vía sublingual.

En esta prueba, mide el tiempo necesario para que el agua penetre por completo en la tableta, es posible representar el tiempo necesario para la liberación del fármaco en presencia de la saliva.

La tableta se coloca en el centro de dos capas de papel absorbente instalado en una placa rectangular de plástico (11 cm x 7,5 cm). Posteriormente, el papel se humedece con agua destilada, el exceso de agua se drena completamente fuera de la placa. Se registra el tiempo necesario para que el agua difunda desde el papel absorbente humedecido a lo largo de toda la tableta.

Métodos de análisis *in Vivo*

✓ Análisis de los datos farmacocinéticos y la evaluación de la biodisponibilidad.

Los conejos han sido descritos como uno de los animales de laboratorio que no tienen mucosa queratinizada, lo que se parece mucho tejido de la mucosa sublingual humana.

La concentración plasmática máxima (C_{max}) y el tiempo en el cual alcanza la concentración plasmática máxima (T_{max}) se puede obtener directamente de los datos de plasma. El área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) también se puede calcular usando la regla trapezoidal y la biodisponibilidad.

✓ Estudios de permeación.

Los estudios *in vivo* de permeabilidad se llevan a cabo a través de la mucosa bucal porcina utilizando células tipo Franz de diámetro interno de 2,5 cm. La mucosa bucal se adapta recortando de manera uniforme por los lados y luego se lavan con buffer de fosfato isotónico de pH 6,6, ésta debe utilizarse inmediatamente.

La membrana se estabiliza antes de montar el sistema para eliminar los componentes solubles. La mucosa se monta entre la sección del donador y receptor. La sección del receptor se llena con 200 ml de solución amortiguadora de fosfato isotónica a pH 7,4, la cual se conserva a $37 \pm 0,2$ °C y se mantiene en agitación constante con ayuda de un agitador magnético a 50 rpm.

Una película de la dimensión de 2 cm x 2 cm, es humedecida previamente con unas gotas de saliva simulada. La sección del donador se llena con 1 mL de saliva simulada de pH 6,8. Las muestras son retiradas a tiempos adecuado con el fin de sustituir la misma cantidad con un medio nuevo. El porcentaje del fármaco que se impregna se determina midiendo la absorbancia en un espectrofotómetro UV-Visible.

5.2.8 Métodos para potenciar el transporte de fármacos a través la cavidad oral.^{1,38}

La clasificación de mediadores de transporte de la membrana son canales (agua, solutos, poros conductores) y acarreadores (soluto-traslocadores de la membrana de unión). Ambos se encuentran en la bicapa, de hecho algunos acarreadores de la membrana, se ha observado que forman canales llenos de líquido. Los canales y acarreadores selectivos operan a través de cargas

conformacionales reguladoras. Una diferencia importante entre los dos transportes reguladores es la tasa de transporte de solutos. Un acarreador trasporta el soluto a través de la membrana en un intervalo de 10^2 - 10^4 moléculas de soluto/min, mientras que un canal transporta un intervalo promedio de 10^6 - 10^9 moléculas (iones)/s.

Además para tasa de transporte rápida de solutos, las características del transporte facilitado de membrana son importantes, ya que se distinguen a partir de la difusión, especificidad, selectividad, saturabilidad, inhibición, activación, efectos transmembrana, y buena sensibilidad a la temperatura que es una característica de difusión de membrana.

Una molécula de fármaco que viaja a través de una ruta en particular, tiene que superar muchas barreras en la administración del sistema de suministro intraoral. Se utilizan diferentes estrategias para la mejora del transporte de fármacos a través de los tejidos de la cavidad oral.

✓ **Potenciadores de la penetración.**

La modulación de la permeabilidad del fármaco a través de la mucosa oral se logra generalmente mediante el uso de potenciadores químicos de la penetración. Estos excipientes deben ser seguros, no tóxicos, farmacológica y químicamente inerte, no irritante y alergénico.

Los potenciadores de la absorción han demostrado su eficacia en la liberación de fármacos de alto peso molecular, tales como proteínas y péptidos, que generalmente presentan tasas de absorción muy bajas.

Existen varios mecanismos por los cuales los potenciadores mejorar la penetración de drogas, éstos son:

1. La alteración de la reología de la mucosa, por la reducción de la viscosidad y / o la elasticidad de la capa de mucosa.
2. la interacción con los componentes lipídicos de la membrana o las proteínas de la membrana celular y el aumento de la fluidez de la membrana para facilitar el transporte transcelular de los solutos.
3. Por medio de la solubilización de los lípidos intercelulares para facilitar el transporte paracelular.
4. La inhibición de la endo-y exopeptidasas que pueden degradar péptidos terapéuticos.

Los potenciadores de la penetración se pueden clasificar en base a su estructura, mecanismo de acción, y tipo de fármaco cuya permeabilidad es mayor. Hay muchos mecanismos propuestos por los cuales los potenciadores de la penetración pueden aumentar la absorción del fármaco.

5.2.8.1. Potenciadores de la penetración más utilizados para sistemas de liberación convencionales.³⁸

2,3 Lauril eter	Fosfatidilcolina
Aprotonina	Polioxietileno
Azona	Polisorbato 80
Cloruro de benzalconio	Polioxietileno
Cloruro de cetilpiridinio	Fosfatidilcolina
Bromuro de cetiltrimetilamonio	EDTA sódico
Ciclodextrina	Glicolato de sodio
Sulfato de dextrán	Laurilsulfato de sodio
Glicol	Salicilato de sodio
Ácido laurico	Taurocolato de sodio
Propileno/ ácido laurico	Taurodeoxicolato de sodio
Lisofosfatidilcolina	Taurodeoxicolato de sodio
Mentol	Sulfóxidos

✓ Inhibidores de la enzima.

La eficacia de los inhibidores enzimáticos para mejorar la absorción oral de fármacos macromoleculares ha sido estudiada extensamente. El uso de inhibidores enzimáticos se debe basar en un conocimiento exacto sobre las enzimas responsables de la degradación del fármaco, de ésta manera, se puede realizar la selección de un inhibidor enzimático adecuado.

Aunque los inhibidores enzimáticos han sido claramente sustentados con varios estudios para su administración por vía oral, su uso sigue siendo cuestionado, particularmente por la preocupación sobre la toxicidad potencial de algunos de ellos. Se han desarrollado inhibidores enzimáticos que son polímeros conjugados, los cuales se consideran como una alternativa más segura.

✓ Vehículos / Cosolventes.

La permeabilidad de los fármacos se puede mejorar mediante la disolución o dispersión del fármaco en un vehículo adecuado para aumentar la concentración del fármaco disuelto que está en contacto con el tejido de la mucosa. Por otra parte, el vehículo utilizado para liberación de fármacos debe ser capaz de lograr un estado sobresaturado, lo que aumenta la actividad termodinámica y la partición del fármaco en el tejido de la mucosa.

El aumento de la actividad termodinámica o la solubilidad de los fármacos, se puede lograr cambiando la composición del vehículo, la micelización, y también por la formación de pares iónicos. El aumento de la actividad termodinámica (por ejemplo, alcanzar un estado sobresaturado) de los medicamentos en la forma de dosificación incrementa el flujo del fármaco a través de la membrana de la mucosa bucal.

✓ **Profármacos**

Es una sustancia farmacológica que se administra en forma inactiva o poco activa. Posteriormente, el profármaco es metabolizado *in vivo* hasta un metabolito activo. Una de las razones por las que se usan profármacos es la optimización de los mecanismos de absorción, distribución, metabolización y excreción. Los profármacos suelen estar diseñados para mejorar la biodisponibilidad oral en casos de mala absorción en el tracto gastrointestinal, que suele ser un factor limitante.

5.2.8.2 Mecanismo de los potenciadores de permeación.³⁸

Categoría	Ejemplos	Mecanismos
Surfactantes y sales Biliares	Glicodeoxicolato sódico	Actúan sobre los componentes de las uniones estrechas. Aumenta la fluidez de la membrana de la bicapa lipídica.
	Dodecilsulfato de sodio	
	Laurilsulfato de sodio	
	Polisorbato 80	
Ácidos grasos	Ácido oleico	Aumenta la fluidez de la membrana de la bicapa lipídica.
	Aceite de hígado de bacalao	
	Ácido cáprico	
	Ácido laurico	
Polímeros y derivados de polímeros	Quitosano	Aumenta la fluidez de la membrana de la bicapa lipídica. Incrementa la retención del fármaco en la superficie de la mucosa. Interacción iónica con carga negativa en la superficie de la mucosa.
	Trimetilquitosano	
	Quitosano-4-tiobutilamida	
Otros	Etanol	Actúan sobre los componentes de las uniones estrechas. Aumenta la fluidez de la membrana de la bicapa lipídica.
	Azona	
	Octisalato	
	Padimato	
	Menthol	
Ciclodextrinas	α , β , γ , cyclodextrina, methylated β – cyclodextrina	Inclusión de componentes de la membrana
Quelantes	EDTA, Citrato de sodio	Interfiere con los poliacrilatos de Ca.
Componentes catiónicos	Poly-L-arginina, L-lisina	Interacción iónica con carga negativa de la superficie de la mucosa

CAPITULO 6

Tecnología farmacéutica de sistemas de liberación de biofármacos



6. TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE BIOFÁRMACOS.^{46, 47}

Los péptidos y proteínas terapéuticas representan un sector creciente de la industria farmacéutica, se producen a escala comercial como resultado de los avances en el campo de la biotecnología. La mayoría de estos péptidos terapéuticos siguen siendo administrados por vía parenteral debido a la absorción insuficiente por el tracto gastrointestinal. Los fármacos macromoleculares generalmente están indicados para enfermedades crónicas, y el uso de formas farmacéuticas parenterales para tratamiento a largo plazo no son los más aceptados por los pacientes

El desarrollo de sistemas de administración oral para biofármacos requieren un profundo conocimiento de sus propiedades fisicoquímicas, como peso molecular, hidrofobicidad, constantes de ionización y estabilidad a un pH diferente a lo largo del tracto gastrointestinal, así como las barreras biológicas que limitan su absorción por esta vía, incluyendo la degradación enzimática y el flujo de la membrana.

En contraste con la vía parenteral que es un método incómodo y potencialmente problemático para la administración de fármacos; la vía oral ofrece como ventaja la autoadministración con un alto grado de aceptación y cumplimiento por parte de los pacientes. Las principales razones para la baja biodisponibilidad oral son, la degradación presistémica, enzimática y escasa penetración en la mucosa intestinal. Los intentos de mejorar la biodisponibilidad oral de los fármacos van desde cambiar las propiedades fisicoquímicas de las macromoléculas hasta la inclusión de excipientes funcionales adaptados a sistemas de administración de fármacos.

Sin embargo, los avances en el desarrollo de un sistema de liberación de biofármacos se han visto obstaculizados por factores como la toxicidad inherente a la absorción de los excipientes, la variación en la absorción entre individuos y costos de fabricación potencialmente altos. Esta revisión se centra en la identificación de las barreras que ponen en peligro la absorción sistémica de péptidos y proteínas en las tecnologías avanzadas que se han desarrollado, con el fin de superar dichas limitantes y favorecer la absorción de fármacos biotecnológicos.

Sin embargo, los biofármacos tienen varios inconvenientes que dificultan su aplicación terapéutica, poseen una solubilidad variable y estabilidad limitada. Estas propiedades incluyen en particular su alto peso molecular, hidrofiliidad y pobre capacidad para penetrar a través de la membrana, lo que conduce a una baja biodisponibilidad e inestabilidad en torrente sanguíneo. La mayoría de los péptidos y proteínas, tienen vida media muy corta en sangre, por lo tanto, para dosis repetidas es necesario tener fluctuaciones de la concentración significativas.

6. 1 Ruta de absorción de péptidos y proteínas.⁴⁶

Es importante identificar la región donde se lleva a cabo la absorción de proteínas y péptido para establecer los criterios del diseño de sistemas de administración oral ya que la barrera intestinal puede ser una limitante. Por otra parte, las variaciones del sitio en el que se encuentra la barrera de penetración para biofármacos pueden dar lugar a diferencias en la zona de absorción. Hay ciertos factores que afectan a la permeabilidad de las macromoléculas a través de la barrera intestinal y éstos incluyen:

- ✓ Propiedades fisicoquímicas de las moléculas
- ✓ Características de la barrera intestinal
- ✓ Mecanismo de transporte
- ✓ Composición de los fluidos intestinales

6.1.2 Sitios específicos de liberación de biofármacos en el tracto gastrointestinal

1. Sitios de absorción de péptidos.

Un sitio importante para la absorción de péptidos por vía oral se inicia en el estómago, posteriormente pasa al duodeno, yeyuno, íleon y finalmente llega al colon. Cada región tiene características fisiológicas importantes que influyen en la estabilidad y/o absorción de péptidos, éstas son importantes por la gran cantidad de factores por los que se ve influenciada la biodisponibilidad del péptido.

Mientras que el estómago es el primer sitio disponible para la absorción de fármacos, existen muchas moléculas de bajo peso molecular que son absorbidas en el estómago, ésta región sigue siendo un sitio muy desfavorable para la liberación de péptidos y proteínas, debido a su actividad enzimática, pH bajo y superficie pequeña. Se trata de un sitio que propicia la degradación de péptidos, lo que exige el uso de formas de dosificación con recubrimiento entérico para mejorar la biodisponibilidad del biofármaco por vía oral.

El intestino tubular está recubierto por un epitelio relativamente permeable, aunque el área de contacto entre células vecinas es microscópicamente estrecha, estas uniones son permeables al agua, electrolitos y de alguna manera dependiente al tamaño y carga. Esta capa de mucosa es una barrera significativa para la absorción de péptidos y proteínas, no sólo por su viscosidad y pH, sino también porque las enzimas tardan más tiempo en digerirlos y la absorción de los biofármacos es más lenta.

La diferencia de pH a lo largo del tracto gastrointestinal es muy significativa, no solo porque el pH es variable, sino porque estos niveles pueden tener diferencias intraespecie e interindividuales y provocar variación en la absorción del fármaco en diferentes sitios del tracto gastrointestinal.

2. El íleon como sitio de absorción.

Aunque el íleon es metabólicamente más activo que el duodeno y tiene una superficie de absorción relativamente menor, es importante para la liberación de biofármacos por vía oral ya

que posee mecanismos altamente especializados para la absorción de macromoléculas específicas. Por ejemplo, el íleon de las ratas tiene un mecanismo de transporte especializado para absorber los ácidos biliares, lo que sirve como una vía para la absorción de macromoléculas.

3. Absorción a través del colon.

En comparación con el intestino delgado, el colon es una zona de menor concentración de enzimas, especialmente peptidasas. Sin embargo, éste tiene un epitelio plano con menor relación superficie / volumen disponible para la absorción de fármacos en comparación con otros segmentos del intestino. Además, el pH del colon es muy variable dependiendo del tipo de ingesta de alimentos, se pueden elevar los niveles hasta pH 8.

Mientras que el estómago ofrece la superficie pequeña y es una región que degrada péptidos y proteínas por su ambiente altamente ácido, la absorción intestinal se ve obstaculizada por la presencia de un gran número de enzimas proteolíticas, por lo cual, el colon ofrece un lugar más favorable para la absorción de fármacos, con un tiempo de permanencia prolongada, una relativa ausencia de peptidasas, y un ambiente de pH alcalino.

Para proteger a los péptidos y las proteínas de las enzimas proteolíticas en el estómago y en las regiones próximas del intestino delgado, se han propuesto los diferentes sistemas de liberación de péptidos y proteínas específicos en colon.

6.2 Estrategias para la absorción de fármacos macromoleculares.^{46, 48}

- ✓ Modificar la naturaleza fisicoquímica del biofármaco, por ejemplo, un profármaco macromolecular y análogos de productos biológicos pueden ser empleados para protegerlos de la degradación enzimática en el tracto GI.
- ✓ Agregando una nueva funcionalidad a las macromoléculas, por ejemplo, añadiendo un fármaco a un dipéptido que al ser reconocido por un transportador de péptidos, favorece el transporte e incrementa su absorción por vía oral.
- ✓ Utilizando como sistemas de transporte la liberación de micropartículas se han desarrollado sistemas de administración poliméricos basados en hidrogeles, nanopartículas, microesferas lipídicas (por ejemplo microemulsiones, liposomas y nanopartículas sólidas lipídicas) las cuales son empleadas por vía oral.

Tabla 6.2.1. Enfoques farmacéuticos y resultados.⁴⁶

Métodos	Resultados
Modificaciones químicas a. Modificación de aminoácidos b. Hidrofobización c. Uso de inhibidores enzimáticos	Mejorar la estabilidad enzimática Mejorar la penetración de la membrana Resistencia a la degradación por enzimas

Formulación de vehículos	
Emulsiones	Protege el fármaco del medio ácido y proteasas lumbinales del tracto gastrointestinal.
Microesferas	Liberación restringida en una zona localizada del estómago.
Nanopartículas	Aumenta la absorción del epitelio intestinal.
Liposomas	Logran una liberación dirigida a un sitio específico.

La mucosa bucal ofrece varias ventajas para liberación controlada de fármacos por largos períodos de tiempo, evitando el metabolismo de primer paso en el hígado y la degradación en el tracto gastrointestinal. La administración de fármacos por vía bucal ha recibido una mayor atención como alternativa prometedora para la administración sistémica de fármacos por vía oral ineficiente.

6.3 Limitantes en la administración de péptidos y proteínas terapéuticas.⁴⁷

Los fármacos de péptidos y proteínas poseen propiedades que complican su administración sistémica. La baja biodisponibilidad se debe principalmente al alto peso molecular y su solubilidad variable. El peso molecular y el tamaño de un fármaco influyen en su capacidad para difundir a través de la capa epitelial, se sabe que la biodisponibilidad del fármaco se reduce drásticamente cuando incrementa su masa molecular más allá de 700 Da.

La hidrofobicidad biofarmacéutica afecta la permeabilidad y absorción transcelular por difusión pasiva, que sólo puede tener lugar si el biofármaco es lipofílico, a menos que la penetración se lleve a cabo a través de transporte paracelular, el cual se limita a moléculas relativamente pequeñas (<200 Da).

Desafortunadamente, la mayoría de los péptidos y las proteínas de valor terapéutico son normalmente mayores a 700 Da y también tienen carácter hidrofílico. Otra limitante de los biofármacos es que son poco estables químicamente y su vida media es corta. Como la mayoría de los péptidos y proteínas inmunogénicas, son degradados rápidamente por proteasas y sufren un rápido aclaramiento sistémico, las dosis deben ser repetidas para mantener los niveles terapéuticos del biofármaco. Además, los péptidos y proteínas terapéuticas también tienden a sufrir adsorción y desnaturalización, lo que limita aún más su concentración activa in vivo.

6.4 **Mecanismos y barreras de absorción.**^{46, 47, 49}

Es posible cruzar la capa de células epiteliales a través de las siguientes vías:

- ✓ Por difusión de partículas a través de las uniones hidrófobas por medio de un transporte pasivo.
- ✓ Por difusión facilitada a través de las células de absorción lipofílica, y por sistemas de transporte a través de acarreadores o transcitosis

La absorción de la mayoría de las proteínas y péptidos a través del tracto gastrointestinal, siguen la vía paracelular o transcelular. Además, la mucosa gastrointestinal se ha desarrollado evolutivamente aumentando la absorción de macromoléculas, incluso en bajas concentraciones por los llamados "mecanismos de captación activa", esto es para permitir la penetración de materiales por difusión pasiva con algunas diferencias que resisten la absorción de macromoléculas. Las proteínas y péptidos de gran peso molecular entran en la categoría de macromoléculas. El cuerpo humano está fisiológicamente diseñado para digerir estos polímeros en los aminoácidos constituyentes di ó tripéptidos antes de que sean absorbidos por procesos pasivos. Un reto importante para biofármacos orales es el vencimiento de estos mecanismos fisiológicos.

Alrededor del 90% de todos los nutrientes son absorbidos en el intestino delgado, y el resto en estomago e intestino grueso, debido a las características definidas de los líquidos de tracto gastrointestinal y el área superficial de la membrana en diferentes regiones. La absorción de biofármacos a través del estómago es limitada no sólo por la pequeña superficie y la naturaleza no absorbente del epitelio, sino también por el ambiente de degradación ácida y la acción de enzimas proteolíticas que degradan péptidos y proteínas.

La absorción de la mayoría de los nutrientes por el intestino delgado se produce a través de las células de absorción, y esto sigue siendo el tipo celular más explorado para la liberación de proteínas y péptidos por vía peroral. Las células de Paneth, aunque menos numerosas se encuentran en la zona más profunda de las glándulas intestinales y ofrecen un sitio atractivo para la liberación de proteínas debido a que se sabe que son fagocíticas y desempeñan un papel en la regulación de la población microbiana del intestino delgado. Esto implica la posibilidad de absorción mediante fagocitosis de las formas de dosificación de partículas de proteínas y péptidos.

Difusión pasiva o mediante acarreadores: La difusión pasiva y el transporte mediante acarreadores se distinguen por que es necesario un gradiente de concentración de energía y receptores específicos. La absorción pasiva es la difusión de energía independiente de las moléculas a lo largo de su gradiente de concentración, esto no implica la captación por receptores específicos, y depende en gran medida de las propiedades fisicoquímicas y difusivas de la molécula. El equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB), ionización, la constante de disociación (pKa), la carga electrostática, y el tamaño hidrodinámico de la molécula, juegan un papel importante en el tipo de mecanismo de absorción. Aunque sigue siendo un mecanismo insignificante en la absorción oral de péptidos y proteínas exceptuando di o tripéptidos, así como aminoácidos que se generan

como productos de degradación de las proteínas. Por su baja solubilidad y gran tamaño la absorción de proteínas se ve limitada por este mecanismo.

La absorción activa, éste mecanismo requiere de energía que depende de la absorción de moléculas específicas de los transportadores en el epitelio, que reconocen moléculas a través de receptores de membrana los transportan a través de las membranas en el epitelio gastrointestinal, incluso en contra del gradiente de concentración y en pequeñas cantidades.

Existen mecanismos independientes, sin embargo, para su transporte al otro lado del epitelio y en el torrente sanguíneo o linfático, se han utilizado receptores con la finalidad de incrementar la biodisponibilidad de los fármacos orales de proteínas y péptidos por medio de enlaces covalentes ligando el receptor con los fármacos macromoleculares. La difusión mediada en el intestino puede seguir la vía paracelular o transcelular, en función de las propiedades físicoquímicas de la molécula absorbente.

2. Transporte transcelular o paracelular

La hidrofobización de un péptido por medio de la conjugación de un lípido puede mejorar su absorción transcelular, no puede ser efectivo para una proteína que sigue la vía paracelular. Así, mientras que los fármacos de péptidos y proteínas que atraviesan la membrana celular lipofílica se absorben por vía transcelular, la absorción a través de la vía paracelular utiliza canales acuosos de la difusión molecular. Las moléculas de agua forman una barrera, como una capa de enlaces de hidrógeno con el esqueleto del péptido, así como los grupos laterales hidrofílicos de la cadena de aminoácidos de las proteínas solubles.

La permeabilidad por la ruta transcelular de biofármacos implica la ruptura de estos enlaces de hidrógeno. La superación de las necesidades de energía para este proceso podría ser una limitante en la difusión transcelular del péptido. El factor más importante para determinar si un péptido sigue la vía transcelular o paracelular sigue siendo un tema interesante de investigación.

Absorción en torrente sanguíneo o linfático

Para absorción de péptidos y proteínas terapéuticas a través de la ruta paracelular su absorción implica el uso de potenciadores de penetración, que actúan para "abrir" las uniones estrechas, lo que aumenta la permeabilidad de las macromoléculas hidrofílicas o conjugados macromoleculares. Cuanto mayor sea la porosidad de los capilares linfáticos en el endotelio de los vasos sanguíneos, las macromoléculas pasarán directamente a la circulación linfática. El mecanismo transcelular, por el contrario, utiliza el sistema de transporte de lípidos intestinales, por lo que los triglicéridos administrados son digeridos en ácidos grasos constituyentes, y se absorben como quilomicrones. Esto implica generalmente la coadministración de vehículos a base de lípidos, y los candidatos potenciales por este mecanismo de absorción son los compuestos lipofílicos.

6.5 Estrategias para proteger al fármaco de degradación enzimática.^{46, 49}

1. Formulaciones que pueden proteger al fármaco de la degradación enzimática.

Las formulaciones diseñadas para proteger biofármacos de las enzimas gastrointestinales incluyen sistemas de nanopartículas, liposomas, matrices de soporte multifuncional, sistemas de parches, así como formulaciones dirigidas a segmentos específicos del tracto gastrointestinal con concentraciones bajas de enzimas. Existen sistemas de micro y nanopartículas en administración de fármacos, como sistemas de administración basada en liposomas y formulaciones que son capaces de proteger a los medicamentos incorporados a partir de la degradación enzimática. Generalmente se utilizan acarreadores que protegen el biofármaco de la degradación enzimática por medio de un cambio estérico o directamente por la inhibición enzimática. Existen polímeros multifuncionales que pueden inhibir las enzimas proteolíticas del tracto gastrointestinal por sí solos, éstos son poliacrilatos y sus modificaciones, así como inhibidores poliméricos conjugados.

Se ha demostrado que los sistemas de liberación mucoadhesivos en el cual el sitio potencial de absorción es el estómago pueden verse favorecido para el uso de biofármacos que son altamente susceptibles a degradación enzimática ya que al adherirse el sistema mucoadhesivo a la mucosa del estómago, el biofármaco es liberado de forma local, aumentando su absorción y por lo tanto la biodisponibilidad. Las formulaciones mencionadas con anterioridad pueden proteger al biofármaco de la degradación enzimática en el tracto gastrointestinal, pero no son capaces de inhibir directamente la función de las enzimas, para esto se emplean modificaciones en la estructura del biofármaco, como se menciona a continuación.

2. Modificaciones químicas

La modificación química de un biofármaco es uno de los enfoques más importantes con el fin de eludir la degradación gastrointestinal. Una modificación del biofármaco debe basarse en un conocimiento exacto de las subestructuras susceptible a la degradación enzimática. Diversas enzimas gastrointestinales están disponibles comercialmente. La incubación, por ejemplo, de un péptido o proteína en soluciones que contienen distintas proteasas aisladas a pH fisiológico permite la identificación de las enzimas responsables de la degradación enzimática. Debido a la especificidad de las proteasas, los aminoácidos susceptibles pueden ser identificados y modificados.

Otra opción es la caracterización de los productos de degradación. En cuanto a los péptidos y proteínas, algunas modificaciones son comunes para mejorar su estabilidad enzimática. Aunque la mayoría de ellos han sido utilizados para prolongar los tiempos de vida media de los biofármacos, también pueden aplicarse en la administración de biofármacos por vía oral. Sin embargo, siempre se debe tener en cuenta que estas modificaciones probablemente causen alteraciones en el perfil farmacológico de la biomolécula. Estas modificaciones conducen a la generación de nuevas entidades químicas, las cuales deben comprobar un bajo riesgo toxicológico, si se pretende la aprobación del medicamento.

Las modificaciones químicas que se utilizan comúnmente son:

✓ **Modificación de N y C terminal.**

Varias exopeptidasas, se producen en el intestino. Por lo tanto, una modificación de los aminoácidos terminales de un péptido o proteína terapéutica puede proteger al biofármaco de la degradación de las exopeptidasas. Una forma común de modificación del terminal del biofármaco es la N-acetilación y C-amidación. Por otra parte, la unión de varios compuestos de los aminoácidos terminales puede mejorar la estabilidad, como la sustitución de aminoácidos lábiles.

Las endopeptidasas del tracto gastrointestinal como la tripsina y la quimotripsina tienen especificidad estrecha por el sustrato. Los sitios preferidos de la mayoría de las enzimas proteolíticas son conocidos y la secuencia de aminoácidos de un fármaco también lo es, en dicha secuencia de aminoácidos se pueden identificar los sitios de corte potenciales. Las posiciones dentro de un péptido terapéutico o proteínas que son susceptibles a la degradación enzimática se pueden identificar con facilidad y la sustitución de los aminoácidos lábiles puede mejorar la estabilidad del biofármaco.

✓ **PEGilación**

Otro enfoque es la unión covalente de polietilenglicol (PEG), específicamente en uno o ambos extremos de un péptido o proteína. El PEG, presenta varias propiedades que son de relevancia para las aplicaciones farmacéuticas: tiene alta solubilidad en agua, alta movilidad en solución, no es tóxico y es inmunogénico, la ventaja es que muchas de estas propiedades se transfieren a la PEG-proteína o PEG-péptido conjugados. La medida de estas características va a depender del peso molecular del PEG enlazado.

3. Inhibidores enzimáticos

El uso de inhibidores enzimáticos se debe basar en un conocimiento exacto sobre las enzimas responsables de la degradación del fármaco. Con base en la información de estos estudios, se puede realizar la selección de un inhibidor enzimático adecuado. Aunque el potencial de los inhibidores enzimáticos para la administración de biofármacos por vía oral ha sido claramente sustentado a través de varios estudios, su uso sigue siendo cuestionable, en particular debido a su toxicidad potencial. Por lo tanto, los estudios se han dirigido al desarrollo de inhibidores enzimáticos, como inhibidores de polímeros conjugados, los cuales son una alternativa más segura.

Existen una gran cantidad de inhibidores enzimáticos como:

- ✓ Inhibidores de la proteasa que no se basan en los aminoácidos
- ✓ Inhibidores de la proteasa que se basan en aminoácidos y aminoácidos modificados
- ✓ Inhibidores de la proteasa que se basan en péptidos y péptidos modificados
- ✓ Inhibidores de la proteasa que se basan en polipéptidos
- ✓ Inhibidores de la proteasa que pueden ser iones complejos

- ✓ Inhibidores de la proteasa multifuncional basado en polímeros mucoadhesivos
- ✓ Poli (acrilatos)
- ✓ Polímeros tiolados
- ✓ Inhibidores enzimáticos de polímeros conjugados.

6.6 Sistemas de liberación orales de fármacos macromoleculares.⁴⁶

El diseño de sistemas apropiados de administración oral, es aquel que comprende la combinación de un fármaco macromolecular y un potenciador de la permeabilidad, para incrementar considerablemente la biodisponibilidad oral.

Tabla 6.6.1 Características favorables de los sistemas de administración de fármacos macromoleculares por vía oral.⁴⁶

Características	Beneficios	Información adicional
Contacto íntimo entre el sistema de liberación con la mucosa intestinal	La exclusión de un metabolismo presistémico	Este contacto íntimo puede ser logrado mediante la utilización de polímeros mucoadhesivos y/o sistemas de liberación con nanopartículas.
Prolongación del tiempo de residencia	Se dispone de períodos de tiempo prolongados para la absorción de medicamentos	
Efecto protector hacia un ataque enzimático	La exclusión de un metabolismo presistémico.	
Fármacos de liberación prolongada	Mejora entre el efecto protector / contacto íntimo y gradiente de concentración en la membrana de absorción.	Por un lado, si la liberación del fármaco es muy rápida las propiedades benéficas del sistema de liberación, tales como el efecto protector o el contacto íntimo con la membrana de absorción se limita. Por otro lado, si la liberación del fármaco es demasiado lenta, el gradiente de concentración en la membrana de absorción representa la fuerza motriz para la penetración pasiva de fármacos y la disponibilidad del área de absorción de fármacos se reduce considerablemente.
Liberación de fármacos	Se excluye la inactivación del fármaco en el ambiente ácido del estómago.	Una liberación específica de los fármacos macromoleculares en el intestino delgado puede llevarse a cabo mediante un recubrimiento entérico

6.7 Excipientes poliméricos multifuncionales en sistemas de liberación de macromoléculas orales.^{46, 50}

Varios de estos problemas de inestabilidad biofarmacéutica en el organismo pueden ser resueltos por la adición de agentes estabilizantes. Se han desarrollado diversos aditivos, que son capaces de estabilizar péptidos y proteínas por una serie de mecanismos diferentes. La adición de azúcares (trehalosa, sacarosa, maltosa o glucosa) o sales (fosfato de potasio, citrato de sodio o sulfato de amonio), así como la heparina puede mejorar la estabilidad térmica de péptidos y proteínas, provocando una libre asociación y modulando la solubilidad. Los agentes quelantes, como EDTA pueden utilizarse para la estabilización de los péptidos y proteínas que forman complejos con las proteasas o peptidasas metal-dependientes, y así reducir la degradación de los procesos catalíticos. Las ciclodextrinas, en particular las hidroxipropilciclodextrinas, se pueden utilizar para estabilizar péptidos y proteínas, aunque el mecanismo de acción no está claro. Por otra parte, los agentes no iónicos (Pluronic F 68) estabilizan los péptidos y las proteínas contra la auto-agregación, así como los agentes catiónicos (cetrimida) y surfactantes aniónicos facilitan la absorción de péptidos y proteínas a través de las membranas biológicas.

La estabilidad de los biofármacos en sangre propensos a degradación proteolítica, se puede aumentar por la adición de polímeros inertes, que conducen a polímeros conjugados con el fármaco. Por ejemplo, la unión de polietilenglicol (PEG), polivinilpirrolidona (PVP) y la albúmina en formulaciones de péptidos han demostrado incrementar su resistencia a la proteólisis, por disminución de la inmunogenicidad de péptidos y así aumentar su vida media *in vivo*.

Los nano-sistemas utilizados para la administración de fármacos, han demostrado un potencial incremento en la estabilidad de proteínas y péptidos terapéuticos en el organismo mejorando su administración a través de las barreras biológicas. Por otra parte, las nanopartículas modificadas tienen como ventaja adicional ser capaces de dirigirse específicamente a los tejidos de interés. En la mayoría de las aplicaciones de nanopartículas con fines de formulación de biofármacos se han empleado liposomas o varios polímeros como se ejemplifica en la ilustración posterior.

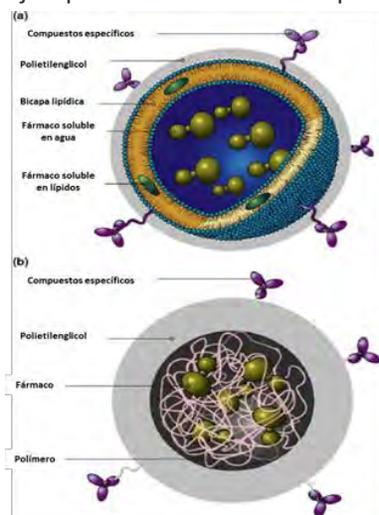


Figura 6.7.1 Nanopartículas para la administración de fármacos no parenterales.⁵⁰

(a) Nanopartículas de liposomas. Sistema multifuncional de liberación basado en una nanopartícula de liposoma que contiene un fármaco soluble en agua o un medicamento liposoluble en la bicapa lipídica. El polietilenglicol (PEG) protege contra la degradación de la partícula, disminuye la inmunogenicidad del fármaco, y aumenta su vida media.

(b) Nanopartículas de polímeros. Una nanopartícula de polímero en el que se ha incorporado un fármaco en una matriz de un polímero adecuado (como el ácido poliláctico, copolímero de poli (ácido láctico-co-glicólico o ácido polisiálico). En general las partículas resultantes están cubiertas por PEG para su estabilización.

CONCLUSIONES



CONCLUSIONES

La región bucal ofrece una alternativa interesante que puede ser utilizada para sistemas de liberaciones inmediatas o modificadas. La mucosa oral es una zona bien vascularizada y las moléculas queda liberadas directamente en la circulación sistémica, esto es un factor importante en la administración de fármacos por ésta vía, especialmente para aquellos que son susceptibles a degradación gástrica porque se evita el metabolismo hepático de primer paso, eliminación presistémica, degradación debida al pH y enzimas del tracto gastrointestinal. En la ruta bucal, la biodisponibilidad del fármaco se incrementa ya que la dosis terapéutica llega prácticamente íntegra al torrente sanguíneo. Un aspecto favorable de la absorción bucal, es que puede disminuirse la dosis en formas farmacéuticas convencionales con el mismo efecto terapéutico; ya que para el caso de fármacos que presentan metabolitos tóxicos como productos de degradación, una disminución en la dosificación aminoran los efectos adversos.

La vía bucal al tener una región de tejido inmóvil favorece la localización de sistemas de liberación prolongada. Las formas de dosificación locales en las cuales el tiempo de contacto se prolonga ayuda a incrementa permeabilidad y absorción de fármacos, éste aspecto es importante para moléculas o biofármacos donde una limitante para el desarrollo es la baja permeabilidad ó presentan un efecto de primer paso importante. Los sistemas retentivos han tenido buena aceptación por los pacientes por lo cual ésta región se considera un sitio atractivo para liberaciones modificadas con la ventaja de que se pueden utilizar tecnologías y excipientes convencionales.

Tomado en cuenta la versatilidad de la cavidad oral, resulta buena candidata para sistemas de administración con cinéticas de liberaciones inmediatas y para terapias de acción rápida como antimigrañosos, antieméticos ó infartos al miocardio, ya que la biodisponibilidad es inmediata, y utilizando sistemas que disuelven o desintegran en la boca, puede ser administrado inclusive en pacientes inconscientes.

Aproximadamente un tercio de la población, principalmente la población geriátrica y pediátrica, tiene dificultades para deglutir, lo que resulta en un bajo cumplimiento de la farmacoterapia de

tabletas orales, esto reduce la eficacia global de la terapia. Por ésta razón un sistema de liberación de rápida disolución, ofrece las ventajas combinadas de la facilidad de administración y gran aceptación debido a que la administración se lleva a cabo sin agua o líquidos.

Por otra parte los sistemas de rápida disolución han atraído la atención como una alternativa para las formas farmacéuticas orales convencionales, debido a sus ventajas de administración, mejor cumplimiento del paciente, y como una forma de extender el ciclo de vida del producto de un fármaco. Estudios de mercado recientes indican que más de la mitad de la población de pacientes tienen preferencia por tabletas orodispersables. Una razón, es que incrementa el cumplimiento de la terapia del paciente al ser de fácil ingesta. Otro aspecto interesante es que, al no necesitar agua para su administración puede utilizarse en pacientes que no cooperan, ofreciendo mayor seguridad en comparación con los sistemas convencionales de dosificación oral. Éstos se desarrollaron con la finalidad de superar la dificultad de pacientes pediátricos, geriátricos y psiquiátricos con disfagia para tragar una tableta o cápsula convencional. Estas formas de dosificación son prometedoras debido a la disponibilidad de nuevas tecnologías combinadas con aceptación en el mercado y demanda de los pacientes.

El desarrollo de sistemas de liberación bucal de disolución rápida o lenta brinda una oportunidad para el desarrollo de nuevas tecnologías para una gran cantidad de fármacos aumentando la oferta de productos en el mercado. Cuando se está por vencer la patente de una molécula, es común que los fabricantes de productos farmacéuticos desarrollen sistemas de liberación en una forma farmacéutica nueva y mejorada. Una nueva forma de dosificación permite a un fabricante extender la exclusividad del mercado, ofreciendo al mismo tiempo a los pacientes una forma de dosificación más conveniente o régimen de dosificación. La tecnología de sistemas de liberación en la cavidad bucal puede proporcionar una buena plataforma para el desarrollo formas farmacéuticas patentables.

La administración de fármacos por vía bucal es de gran interés ya que es una región prometedora para la investigación continua y desarrollo de sistemas de liberación complejos, que tienen como finalidad incrementar la biodisponibilidad de macromoléculas o fármacos sensibles a la vía oral, También es una alternativa viable para sistemas no invasivos de liberación de biofármacos, una de las limitantes de los péptidos y proteínas terapéuticas es su tamaño y biodisponibilidad. En los

últimos años se han realizado investigaciones para sistemas de liberación de péptidos y proteínas terapéuticas que tienen como sitio de absorción la cavidad oral, cambiando las formas de dosificación convencionales que resultan incómodas para el paciente, por formas farmacéuticas orales que tienen mayor aceptación con respecto a las parenterales. Esto resulta interesante para desarrollos que tienen como finalidad buscar la protección del desarrollo con una patente.

Esta zona resulta útil para sistemas de liberación de biofármacos, por tener áreas que permiten la penetración de macromoléculas, las investigaciones de medicamentos biotecnológicos van dirigidas a sistemas poliméricos convencionales, con la finalidad de desarrollar sistemas de transportes de proteínas y péptidos terapéuticos que tengan más ventajas competitivas con respecto a los tradicionales. En particular, los sistemas de liberación de micropartículas bioadhesivas son interesantes, ya que ofrecen protección a las entidades terapéuticas y un aumento del tiempo de contacto que es proporcionado por el componente bioadhesivo ayudando a incrementar la absorción de éste tipo de biofármacos. Estos sistemas son un reto y una oportunidad para el formulador, con la finalidad de influir en la biodisponibilidad de los fármacos a través de la mucosa bucal.

La administración oral de fármacos biotecnológicos puede ser una vía de administración bien aceptada entre los pacientes, pero tiene como limitante la degradación que en el organismo. Sin embargo, se ha podido asegurar la estabilidad de biofármacos en el tracto gastrointestinal con resultados muy favorables y algunos sistemas de liberación orales ya han sido objeto de ensayos clínicos, e incluso algunos han llegado al mercado en varios países.

Con un diseño adecuado de la formulación, se pueden controlar la mayoría de los aspectos críticos que limitan el desarrollo de la forma farmacéutica teniendo claro el objetivo de la forma farmacéutica. Es necesario tener una base bibliográfica que sustenten todos los aspectos relevantes desde un punto de vista tecnológico, biofarmacéutico y analítico; con esta finalidad se incluyó el capítulo de diseño de sistemas de liberación en la cavidad bucal, para que pueda ser utilizado como referencia en la recopilación de la información que debe integrar la plataforma bibliográfica para el diseño de cada producto y de ésta manera se garantiza que la toma de decisiones durante el desarrollo de la formulación sea lo más direccionada posible para alcanzar el objetivo deseado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Tapashk K. Gosh, W. R. (2005). *Drug delivery to the oral cavity* (Vol. 145). USA: Taylor & Francis Group.
2. Ferraris M.E, C. A. (2006). *Histología y embriología bucodental*. Madrid: Panamericana.
3. Bello, I. G. (2009). *Estudio de marcadores de diferenciación epitelial en mucosa oral construida por ingeniería tisular*. Granada: Tesis Doctoral.
4. Rathbone Michael J, (2003). *Modified-release drug delivery Technology* (Vol. 126). USA: Marcel Dekker.
5. James, S. (2007). *Encyclopedia of pharmaceutical technology* (3 ed., Vol. 1). USA: Informa Helthcare.
6. Devlin, T. M. (2004). *Bioquímica*. Barcelona: Reverté S.A.
7. Squier, C. (1991). The permeability of oral mucosa. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* , 13 - 32.
8. Berkovitz B. K. B., H. G. (1995). *Atlas en color y texto de anatomía oral: Histología y embriología* (2 ed.). Madrid, España: Mosby / Doyma libros S.A.
9. Bretscher, M. S. (1985). *The molecules of the cell membrane*. USA: Scientific American.
10. Bruce Alberts, e. a. (2004). *Introducción a la biología celular* (2 ed.). Madrid, España: Médica panamericana.
11. Bruce Alberts. (2004). *Biología molecular de la célula* (4 ed.). Madrid españa: Omega.
12. Harvey, L. e. (2006). *Biología celular y molecular*. USA: Panamericana.
13. Gordon L. Amidon, P. I. (2002). *Transport processes in pharmaceutical systems*. New York: Marcel Dekker.
14. Wertz, P. C. (1986). Lipids of epidermis end keratinized and non keratinized oral epithelia, *Comp. Biochem. physiol.* 529.
15. Ross Michael H. (2008). *Atlas de biología celular y molecular* (2 ed.). Buenos Aires: Médica panamericana.

16. Vineet Bhardwaj, V. S. (2010). Formulation and evaluation of fast disintegrating sublingual tablets of Amlodipine Besylate using different superdisintegrants . *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* , 89 - 92.
17. Williams, A. (2003). *Transdermal and topical drug delivery from theory to clinical practice*. Torquay, Devon: Pharmaceutical press.
18. Harris Davis, R. J. (1992). Drug delivery via the mucous membranes of the oral cavity. *Journal of pharmaceutical science* , Vol 81.
19. Punitha S, G. Y. (2010). Polymers in mucoadhesive buccal drug delivery system – A review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* , 170 - 186.
20. Narang Neha, Sharma Jyoti. Sublingual mucosa as a route for systemic drug delivery. 2011. *International Journal of Pharmaceutical Science*. Vol 3, Suppl 2, 18 – 22
21. Pankil A. Gandhi, D. M. (2011). A Review article on mucoadhesive buccal drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical Research and Development* , 159 - 173.
22. Velasco, A, L. P. (1993). *Farmacología* (16 ed.). Madrid: Mc Graw Hill Interamericana.
23. Morales Javier, M. J. (2011). Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *European Journal of Pharmaceutical and Biopharmaceutics* , 187-199.
24. Siddiqui Nehal, G. G. (2010). Fast dissolving tablets: preparation, characterization and evaluation: an overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* , 87 - 96.
25. Suresh Bandari, R. K. (2010). Orodispersible tablets: An Overview. *Asiapharmaceutics* , págs. 126 - 148.
26. Yourong Fu, S. Y. (2004). Orally Fast Disintegrating Tablets: Developments, Technologies, Taste-Masking and Clinical Studies. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems* , 433–475.
27. Apoorva Mahajan, N. C. (2011). Formulation and Characterization of Fast Dissolving Buccal Films: A Review. *Scholars Research Library* , 152 - 165.
28. Basani Gavaskar, S. V. (2010). Overview on Fast Dissolving Films. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* , 29 - 300.

29. Debjit Bhowmik, C. K. (2009). Fast Dissolving Tablet: An Overview. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* , 163-177.
30. Jaysukh J Hirani, D. A. (2009). Orally Disintegrating Tablets: A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* , 161-172.
31. Shukla Dali, C. S. (2009). Mouth Dissolving Tablets II: An Overview of Evaluation Techniques. *Scientia Pharmaceutica* , 327 - 341.
32. Alpesh R. Patel, D. S. (2010). Fast dissolving films as a newer venture in fast dissolving dosage forms. *International Journal of Drug Development & Research* , 232 - 246.
33. Bhupinder Bhyan, J. S. (2011). Orally fast dissolving films: Innovations in formulation and technology. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* , 50 -57.
34. Arun Arya, A. C. (2010). Fast Dissolving Oral Films: An Innovative Drug Delivery System and Dosage Form. *International Journal of ChemTech Research* , 576 - 583.
35. Pranshu Tangri, N. S. (2011). Oral Mucoadhesive drug delivery systems: A Review. *International Journal of Biopharmaceutics* , 36 - 46.
36. Pankil A. Gandhi, D. M. (2011). A Review article on mucoadhesive buccal drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical Research and Development* , 159 - 173.
37. Sachan Nikhil K., B. A. (2009). Basics and Therapeutic Potential of Oral Mucoadhesive Microparticulate Drug Delivery Systems. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* , 10 - 14.
38. Patel Anay R, D. A. (2011). Mucoadhesive buccal drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical and Science* , 848 - 856.
39. Mona H. Aburahma, H. M.-L.-S. (2010). Preparation and In Vitro/In Vivo Characterization of Porous Sublingual Tablets Containing Ternary Kneaded Solid System of Vinpocetine with β -Cyclodextrin and Hydroxy Acid. *Scientia Pharmaceutica* , 363 - 379.
40. Shojaei, A. H. (1998). Buccal Mucosa As A Route For Systemic Drug Delivery: A Review. *Journal Pharmaceutical Science* , 15 - 30.
41. Carvalho Chiva Flávia, B. M. (2010). Mucoadhesive drug delivery systems. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* , 1 - 18.

42. S. Roy, K. P. (2009). Polymers in Mucoadhesive Drug Delivery System: A Brief Note. *Designed Monomers and Polymers* , 483 - 495.
43. J., K. G. (2010). Development of buccal drug delivery system based on mucoadhesive polymers. *International Journal of PharmTech Research* , 719 - 735.
44. Verma Navneet, C. P. (2011). Polymeric platform for mucoadhesive buccal drug delivery system: A review. *International Journal of Current Pharmaceutical Research* , 3 - 8.
45. Sandip Makwana, U. J. (2011). Sublingual route for the systemic delivery of Ondansetron. *International Journal of Drug Development & Research* , 36 - 44.
46. Andreas, B. S. (2009). *Oral delivery of Macromolecular Drugs barriers, Strategies and Future Trends*. New york: Springer Science.
47. Antosova Zuzana, M. M. (2009). Therapeutic application of peptides and proteins: parenteral forever? *Trends in Biotechnology* , 628 - 635.
48. Ikhuoria M. Arhewoh, E. I. (2005). Optimising oral systems for the delivery of therapeutic proteins and peptides. *Journal of Biotechnology* , 1591 - 1597.
49. Mahato Ram, N. A. (2003). Emerging Trends in Oral Delivery of Peptide and Protein Drugs. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems* , 153 - 214.
50. Sharma Arvind, A. S. (2011). Commercial challenges and emerging trends in oral delivery of peptide and protein drugs: A review. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* , 778 - 790.