



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "CUAUTITLAN"

EVALUACION DE LAS PROPIEDADES BIOADHESIVAS  
DEL N,N-DIMETILAMINOETIL  
METACRILATO-CO-METIL METACRILATO CON  
DIFERENTES GRADOS DE ENTRECruzAMIENTO  
ESTRUCTURAL EN DIFERENTES MUCOSAS  
DE CERDO

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A :  
EDGARDO ALVAREZ COLIN

ASESOR: O.F.B. RAFAEL VILLALOBOS GARCIA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1996

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de  
Exámenes Profesionales

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JAIME KELLER TORRES  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN  
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

Evaluación de las propiedades bioadhesivas del N,N-Dimetilaminoetil metacrilato-co-metil metacrilato con diferentes grados de entrecruzamiento estructural en diferentes mucosas de cerdo.

que presenta el pasante: Edgardo Alvarez Colín  
con número de cuenta: 8708269-6 para obtener el TITULO de  
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautilán Izcalli, Edo. de Méx., a 4 de Marzo de 1996

PRESIDENTE	<u>Q.F.B. Ma. Eugenia R. Posada Gálvez</u>
VOCAL	<u>D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez</u>
SECRETARIO	<u>Q.F.B. Rafael Villalobos García</u>
PRIMER SUPLENTE	<u>Dr. Francisco López Mejía</u>
SEGUNDO SUPLENTE	<u>Q.F.B. Efrén Hernández Baltazar</u>

## AGRADECIMIENTOS

### **A mis padres:**

Porque gracias a su apoyo incondicional, ahora se ven realizados mis sueños, e aquí su esfuerzo.

### **A mi hermano:**

Qué estuviste siempre a mi lado para apoyarme e impulsarme en todo momento.

### **A ti Angélica:**

Qué llegaste a mi vida para darme el impulso necesario y seguir adelante en el momento que más lo necesite.

**A la 17ava. generación de Q.F.B de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.**

**Un cordial agradecimiento a la sección de Microscopía electrónica de la Facultad de Estudios superiores y especialmente al Dr. Eliseo Hernández Baumgarten, al Q.F.B Jacobo Garibay al técnico Rodolfo Robles Gómez.**

**Y en general a la Universidad Nacional Autónoma de México, por haberme brindado la oportunidad de realizar una carrera.**

**EVALUACION DE LAS PROPIEDADES BIOADHESIVAS DEL N,N-DIMETILAMINOETIL METACRILATO-CO-METIL METACRILATO CON DIFERENTES GRADOS DE ENTRECruzAMIENTO ESTRUCTURAL EN DIFERENTES MUCOSAS DE CERDO**

INDICE	Pag.
LISTA DE FIGURAS.....	IV
LISTA DE TABLAS.....	VI
ABREVIATURAS.....	VII
OBJETIVOS.....	1
 <b>I. INTRODUCCION</b>	
1.0 Antecedentes.....	2
1.1 Consideraciones anatómicas y fisiológicas de las mucosas.....	3
1.1.1 Cavidad oral.....	3
1.1.2 Estómago.....	4
1.1.3 Intestino.....	6
1.1.4 Vagina.....	9
1.2 Geles polibásicos pH sensitivos.....	10
1.2.1 Composición química.....	10
1.3 Polímeros hinchables.....	11
1.4 Bioadhesión.....	12
1.4.1 Definición.....	12
1.4.2 La capa de moco.....	12
1.4.3 Estructura y composición del moco.....	13

1.4.4 Mecanismo de bioadhesión.....	14
1.4.5 Contacto íntimo.....	14
1.4.6 Hinchamiento.....	15
1.4.7 Interpenetración.....	16
1.4.8 Interacciones químicas.....	16
1.4.9 Separación de las superficies después de la bioadhesión.....	17
1.4.10 Estudio de adhesión en tejidos biológicos.....	19
1.4.11 Factores que afectan la bioadhesión.....	19

## II. MATERIAL Y METODOS

2.1 Síntesis de los geles DMA/MMA.....	22
2.2 Adaptación del aparato de disolución para la evaluación del hinchamiento.....	23
2.3 Determinación del tiempo óptimo de humectación de fuerza máxima para cada porcentaje de DVB.....	23
2.4 Medición de la fuerza de adhesión en mucosa vaginal.....	25
2.5 Medición de la fuerza de adhesión en mucosa gástrica.....	25
2.6 Medición de la fuerza de adhesión en mucosa intestinal.....	25
2.7 Medición de la fuerza de adhesión en mucosa sublingüal.....	26
2.8 Exploramiento de las superficies de mucosa y polímero por microscopía electrónica de barrido.....	26

## III. RESULTADOS

3.1 Resultados de la evaluación del incremento de hinchamiento en el gel DMA/MMA 30/70 % molar con 0.1% de DVB.....	27
3.2 Resultados obtenidos en la determinación del tiempo óptimo de humectación para encontrar la fuerza máxima de adhesión en los geles poliméricos DMA/MMA con 0.1, 0.5 y 1 % de DVB en mucosa vaginal....	30
3.3 Resultados de la fuerza de adhesión obtenidos en mucosa gástrica, intestinal y sublingüal.....	33

3.4 Resultados de la observación de las superficies de polímero y mucosa por microscopía electrónica.....	36
<b>IV. ANALISIS DE RESULTADOS.....</b>	<b>41</b>
<b>V. CONCLUSIONES .....</b>	<b>44</b>
<b>VI. REFERENCIAS .....</b>	<b>45</b>

LISTA DE FIGURAS

Pag.

1. Anatomía macroscópica del estómago.....	5
2. Representaciones esquemáticas del moco.....	14
3. Interpenetración de cadenas durante la bioadhesión del polímero A con el moco B...16	
4. Interacción entre la capa de moco y el hidrogel.....	18
5. Sistema de disolución modificado para la evaluación de hinchamiento.....	24
6. Comparativo de hinchamiento observado a diferentes pH's a un mismo tiempo (60 min). Se observa el decremento de este a medida que el pH va incrementandose..28	
7. Porcentaje de hinchamiento del polímero DMA/MMA 30/70% molar con 0.1 % de DVB a diferentes pH's y diferentes tiempos.....	29
8. Representación gráfica del tiempo de humectación óptimo de máxima fuerza de adhesión para el gel DMA/MMA 30/70% molar con 0.1 % de DVB.....	31
9. Representación gráfica del tiempo de humectación óptimo de máxima fuerza de adhesión para el gel DMA/MMA 30/70% molar con 0.5 % de DVB.....	32
10. Representación gráfica del tiempo de humectación óptimo de máxima fuerza de adhesión para el gel DMA/MMA 30/70% molar con 1.0 % de DVB.....	33
11. Fuerza de adhesión en función del porcentaje de entrecruzamiento del polímero DMA/MMA evaluado en mucosa gástrica.....	34
12. Fuerza de adhesión en función del porcentaje de entrecruzamiento del polímero DMA/MMA evaluado en mucosa intestinal.....	35
13. Fuerza de adhesión en función del porcentaje de entrecruzamiento del polímero DMA/MMA evaluado en mucosa sublingual.....	36
14. Micrografía electrónica que muestra una zona de necrosis celular de la mucosa vaginal (aumento 450 X).....	37
15. Micrografía electrónica que muestra una zona de mucosa vaginal en la que se aprecia desprendimiento de células debido a la interpenetración (aumento 700 X)..37	
16. Zona de necrosis mostrada en la fig.22, detallando más el espacio que ocupaba la célula al ser desprendida (aumento 4500 X).....	38

17. Micrografía electrónica que muestra la superficie polimérica después de la adhesión con la mucosa vaginal (aumento 700 X).....	38
18. Micrografía electrónica en la que se observa principalmente restos de moco vaginal sobre el polímero (aumento 1000 X).....	39
19. Micrografía electrónica que muestra un costado del polímero DMA/MMA 30/70% molar con 0.5 % de DVB.....	39
20. Micrografías electrónicas que muestran la superficie fracturada del polímero DMA/MMA 30/70% molar con 0.1 % (a) y 1% de DVB (b).....	40

LISTA DE TABLAS

Pag.

I. Resultados de la evaluación del incremento de hinchamiento en el gel DMA/MMA 30/70 % molar con 0.1 % de DVB.....	27
II. Fuerzas de adhesión determinadas en mucosa vaginal a diferentes tiempos de humectación en el gel DMA/MMA 30/70 % molar con 0.1% de DVB.....	30
III. Fuerzas de adhesión determinadas en mucosa vaginal a diferentes tiempos de humectación en el gel DMA/MMA 30/70 % molar con 0.5% de DVB.....	31
IV. Fuerzas de adhesión determinadas en mucosa vaginal a diferentes tiempos de humectación en el gel DMA/MMA 30/70 % molar con 1.0% de DVB.....	32
V. Fuerzas de adhesión determinadas en los geles con los 3 diferentes grados de entrecruzamiento estructural en mucosa gástrica.....	34
VI. Fuerzas de adhesión determinadas en los geles con los 3 diferentes grados de entrecruzamiento estructural en mucosa intestinal.....	34
VII. Fuerzas de adhesión determinadas en los geles con los 3 diferentes grados de entrecruzamiento estructural en mucosa sublingual.....	35

## LISTA DE ABREVIATURAS

DMA/MMA 30/70% molar	N,N-dimetilaminoetil metacrilato (30% molar)- co-metil metacrilato (70% molar)
DVB	Divilbenceno
AIBN	2,2-bis-azo-isobutironitrilo
$\chi$	Media
CV	Coefficiente de variación

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

- Evaluar las propiedades de bioadhesión del N,N-dimetilaminoetil metacrilato-co-metil metacrilato (gel polibásico), al pH de la mucosa correspondiente, por medio del tensiómetro de Du Noüy modificado.

### **OBJETIVOS PARTICULARES**

-Determinar el % de hinchamiento a diferentes pH's por fotografías.

-Medir la fuerza de bioadhesión a muestras con diferentes grados de entrecruzamiento estructural con diferentes mucosas.

- Analizar el comportamiento bioadhesivo en función del grado de entrecruzamiento del polímero.

# I. INTRODUCCION

## 1.0 ANTECEDENTES

En los últimos años han surgido cambios en los métodos de administrar medicamentos y/o liberar los fármacos. Las tradicionales cápsulas o los ungüentos han sido poco a poco reemplazados por microgránulos con resinas de intercambio iónico, por tabletas con bombas osmóticas o con parches transdérmicos. Sin duda el concepto se ha revolucionado y plantea un interesante potencial científico y comercial, principalmente con el advenimiento de interesantes polímeros y con el desarrollo de nuevos métodos de investigación clínica.

En recientes años, polímeros hidrofílicos han sido extremadamente populares en la entrega de fármacos. Esto es debido a que estos polímeros ayudan a prolongar la liberación del fármaco de una forma dosificadora por la adherencia a un sitio específico del cuerpo donde el moco este presente.<sup>(1,3)</sup>

Desde un punto de vista teórico, la bio(muco)adhesión puede conducir a la solución de problemas de biodisponibilidad en formas farmacéuticas como en los casos de corta estancia en los sitios de absorción, elevando así importantemente los niveles séricos del principio activo, teniendo algunos ejemplos: En la administración sublingual encontramos que además del efecto bio(muco)adhesivo, se contaría con una forma de evitar la destrucción por fluido gástrico de las moléculas de principios activos, evitando así la administración por vía oral con el necesario paso por el sistema digestivo.<sup>(2,6)</sup>

Geles polibásicos, inicialmente hidrofóbicos, han sido propuestos para la liberación de fármacos y macromoléculas en medios ácidos<sup>(25,26)</sup>. Se ha observado que la cinética de liberación de fármacos a partir de estos geles es de orden cero. En otras palabras la liberación es constante con respecto al tiempo, lo que difiere de la cinética fickiana presentada por los geles hidrofílicos. Esto se debe a que la liberación es dependiente del hinchamiento del gel y no de la difusión de fármaco.

El objetivo del estudio fue evaluar las propiedades mucoadhesivas de una serie de geles hidrofóbicos polibásicos con diferentes grados de entrecruzante para determinar si influye el entrecruzamiento de éstos en la fuerza de bioadhesión. Estos estudios pretenden determinar el potencial de geles polibásicos, inicialmente hidrofóbicos, como sistemas de liberación.

El objetivo más interesante y ambicioso de la investigación actual en este campo es optimizar la farmacoterapia para conseguir la llegada al sitio de acción con la cantidad adecuada de fármacos para cada paciente durante el periodo que el tratamiento requiera, mientras el resto del organismo permanece libre de la sustancia activa.

## **1.1 CONSIDERACIONES ANATOMICAS Y FISIOLÓGICAS DE LAS MUCOSAS**

### **1.1.1 CAVIDAD ORAL**

La mucosa oral consiste de una capa de epitelio escamoso estratificado, debajo de la cual se encuentra una membrana base y debajo de esta la lamina propia y la submucosa.

El epitelio bucal esta compuesto de ~ 40-50 capas de células, mientras el epitelio sublingual contiene un poco menos. El espesor del epitelio oral varía considerablemente entre los sitios: en humanos, perros y conejos, la mucosa bucal mide de 500-800  $\mu\text{m}$  en espesor, mientras el paladar blando y duro, base de la boca, lengua ventral y gingiva mide ~ 100-200  $\mu\text{m}$ . La composición del epitelio también varía con su localización en la cavidad oral. Así, la mucosa de la gingiva y el paladar duro (áreas sujetas a stress mecánico) son queratinizadas de una manera similar a la epidermis. La mucosa del paladar blando y la región bucal sublingual son generalmente no queratinizadas.

Una notable característica de la mucosa oral es la gran cantidad de proteínas presentes en la forma de tonofilamentos en las células de todas las capas, en ambos epitelios queratinizados y no queratinizados.

Es poco conocida la composición lipídica de la mucosa oral. En particular, la mucosa oral queratinizada (gingiva y paladar) y la epidermis contiene gran cantidad de acilceramidas y ceramidas, las cuales han sido asociadas con la función de barrera, mientras, la mucosa oral no queratinizada (bucal y base de la boca) las cuales son también más permeables, contienen poca cantidad de estos componentes.

Las células del epitelio oral son rodeados por una sustancia tierosa intercelular, los componentes principales de los cuales son: carbohidratos, complejos protéicos, algunos de los cuales pueden ser asociados íntimamente con sitios particulares en la superficie celular.

Otro aspecto de la composición bioquímica de la mucosa oral son los así llamados "granulos cubridores de membrana" y su papel en los cambios bioquímicos ocurren durante la maduración del epitelio.

La membrana base es una capa continua de material extracelular, formando el límite entre la capa basal del epitelio y el tejido conectivo de la lamina propia y la submucosa. Esta es una estructura trilaminar, consistente de una capa superior amorfa (40-80 nm de espesor, (la lamina lúcida), una capa densa central de espesor similar (la lámina densa) y abajo una región ancha de material fibroso.

La membrana base tiene probablemente una doble función: (1) proporciona adherencia entre el epitelio y el tejido conectivo debajo y para proporcionar soporte mecánico para el epitelio y (2) para formar una barrera para el paso de células y algunas moléculas grandes a través de la mucosa.

En general, la permeabilidad de la mucosa oral disminuye en el siguiente orden: sublingual>bucal>paladar.<sup>(2,11)</sup>

### 1.1.2 ESTOMAGO

El estómago es un órgano sacular de paredes musculares gruesas, situado a la izquierda del abdomen, debajo de las últimas costillas y dividido en tres regiones una superior, que por su vecindad con el corazón se llama *región del cardias*; una voluminosa en

la parte media, llamada *fondo*, y otra que se extiende hasta la abertura del intestino delgado llamada *región pilórica* (fig. 1).

El estómago esta sostenido en su posición por su continuidad con el esófago hacia arriba y su continuidad con el duodeno hacia abajo y, secundariamente, por los epiplones gastrohepático y gastrosplénico, así como por el ligamento gastrofrénico.<sup>(20)</sup>

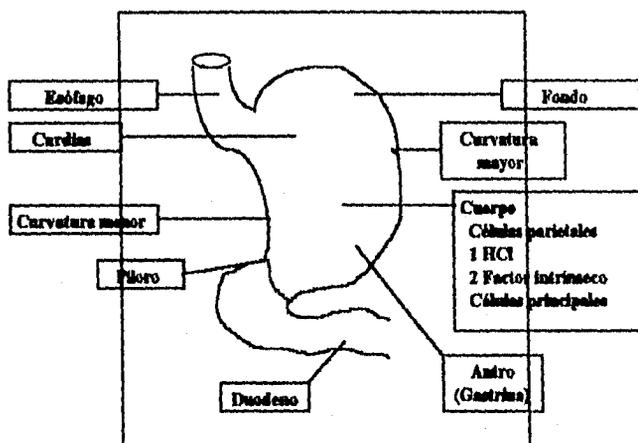


Fig 1. Anatomía macroscópica del estómago. Las principales secreciones están enumeradas bajo los nombres que indican las localizaciones donde se producen. Además, el moco es secretado en todas las partes del estómago.

Interiormente el estómago está cubierto por la mucosa gástrica. Esta mucosa se halla recorrida en toda su extensión, cuando el órgano está vacío, por numerosos pliegues que se entrecruzan entre sí, limitando depresiones de forma variable.<sup>(20)</sup> La mucosa gástrica contiene muchas glándulas profundas. En las regiones pilórica y del cardias las glándulas secretan moco. En el fondo y en el cuerpo del estómago, las glándulas contienen células parietales u oxínticas que secretan ácido clorhídrico y el factor intrínseco, células principales, zimógenas o pepticas, que secretan pepsinógeno. Estas secreciones se mezclan con el moco secretado por las células en los cuellos de las glándulas.<sup>(9)</sup>

Varias glándulas desembocan en una cámara común, la que a su vez se abre en la superficie de la mucosa (cripta gástrica).

El estómago tiene una irrigación sanguínea y linfática muy abundante. Su inervación parasimpática proviene de los vagos y su inervación simpática del plexo colíaco.

La pared, de 3 mm de espesor, está formada por diversas capas de las que una, muscular, comprende una capa externa de fibras musculares longitudinales y una capa interna circular, y otra, mucosa, es glandular y la más importante desde el punto de vista biofarmacéutico.

La mucosa está formada por 4 tipos de células secretoras:

Las *células principales* que segregan la pepsina y el fermento lab.

Las *células del borde* que segregan iones  $H^+$  y  $Cl^-$ .

La superficie de la mucosa está tapizada por células epiteliales que segregan un mucus muy viscoso.

Por último, contiene células "mucoides claras" que producen un mucus soluble.

El mucus es una sustancia muy viscosa secretada junto con los bicarbonatos por ciertas células de la mucosa. El mucus tapiza toda la mucosa. Su viscosidad disminuye cuando el pH aumenta por encima de 5. Está dotado de un importante poder regulador, puesto que 100 ml de mucus neutraliza 40 ml de ácido clorhídrico 0,1 N. La función es la de proteger la mucosa gástrica contra autodigestión por la pepsina. Cualquier estimulación mecánica de la mucosa aumenta la velocidad de formación de mucus.

El pH del jugo gástrico es próximo a 1 pero debido a eventuales diluciones se admite generalmente que el pH se sitúa entre 1 y 3.<sup>(1)</sup>

### 1.1.3 INTESTINO

El intestino delgado es la porción del tubo digestivo comprendida entre la válvula pilórica y la válvula ileocecal.<sup>(20)</sup> El intestino delgado, que sigue al estómago, se compone de tres partes el duodeno, que es fijo, y el yeyuno y el ileon, que son móviles. Su diámetro es variable según los niveles (2-3 cm) y su longitud total varía de 5-9 metros. El intestino delgado está rodeado de pliegues peritoneales. El duodeno, relativamente corto (etimológicamente, doce dedos) está formado por varias partes acodadas. La primera, yuxtapilórica, muy dilatada, constituye el "bulbo duodenal". En la segunda desembocan, a nivel de un ensanchamiento denominado "ampolla de Vater", el canal de Wirsung que proviene del páncreas y el colédoco que procede de la vesícula biliar y del hígado vertiendo

la bilis en el aparato digestivo. Un poco por encima de la ampolla de Vater, un segundo canal conduce las secreciones del páncreas: el canal accesorio de Santorini.

El yeyuno y el ileon tienen aproximadamente 6 metros de largo. Se encuentran replegados en 14-16 "asas". Aplanados cuando no contienen materia, adoptan la forma cilíndrica cuando pasa el bolo alimentario.

El intestino delgado está formado por cinco tunicas concéntricas, de las que una es muscular y otra mucosa, siendo esta última la más intensa y de vital importancia en la absorción medicamentosa.

La capa mucosal, excepto en la porción más alta del duodeno, está formado por pliegues: las válvulas conniventes. La mucosa además está erizada de "vellosidades", de 0.75 a 1 mm de altura, en constante agitación.

Las funciones esenciales del intestino delgado son las de absorción y secreción de sustancias que favorecen la digestión, por lo que las células que constituyen la mucosa son de dos tipos:

Células con funciones absorbentes: los *enterocitos*. Se trata de células cilíndricas, altas, con una "meseta estriada".

Células con función secretora:

- *Células calciformes* que segregan un mucus para proteger la mucosa como en el caso del estómago, frente a la acción de las enzimas proteolíticas.

- *Células enterocromafines* que segregan esterotonina, sustancia que interviene en la motricidad intestinal.

Entre las vellosidades se abren glándulas tubulares denominadas de *Lieberkühn*, que reagrupan estos tres tipos de células, así como las *células secretoras de Paneth* saluradas de voluminosas granulaciones de proenzima.

A nivel del duodeno, las glándulas de *Brunner* reagrupan células con mucus.

La llegada de sustancias procedentes del estómago al duodeno provoca el cierre del píloro, los movimientos intestinales y las secreciones.

El duodeno y las primeras partes del yeyuno tienen una función secretora dominante mientras que las segundas partes del yeyuno y el ileon poseen una función de absorción más importante.

Secreciones: Tienen varios orígenes: pancreática, vesicular e intestinal.

a) **Secreción pancreática:** Procedente de los acinos secretores, la secreción exocrina del páncreas se vierte en la segunda parte del duodeno.

Es un líquido ligeramente viscoso (presencia de mucina) y de pH claramente alcalino (pH 8-9) debido a su gran contenido en bicarbonato (80-120 mEq/l).

La mezcla de esta secreción alcalina y del quimo ácido da un pH medio del orden de 5-6 en el duodeno y las primeras partes del yeyuno.

El jugo pancreático contiene enzimas, especialmente enzimas proteolíticas segregadas en forma inactiva.

b) **Secreción biliar:** la bilis es un líquido amarillo, viscoso, de pH 6 en la vesícula biliar y de pH 7-7.5 a su llegada al duodeno.

La bilis contiene:

- Mucina
- Sales biliares: éstas son derivados del ácido cólico conjugados con la taurina (ácido taurocólico) o con la glicina (ácido glicocólico).
- Pigmentos biliares, como la bilirrubina.
- Ácidos grasos del colesterol y de la lecitina, emulsionados por las sales biliares.

c) **Jugo intestinal:** En las primeras porciones del duodeno, desprovistas de válvulas coniventes y de vellosidades, las glándulas de Brünner secretan un jugo muy viscoso debido a su concentración en mucina, y alcalino (pH 8) por su elevado contenido en bicarbonatos, responsable además del efecto amortiguador. Su función es la de proteger la mucosa duodenal neutralizando el quimo ácido que proviene del estómago.<sup>(1)</sup>

#### 1.1.4 VAGINA

La vagina humana es un canal tubular con una longitud de 10cm desde el cuello uterino hasta el vestíbulo. Se sitúa entre la vejiga urinaria y el recto, y se dirige en sentido posterosuperior hasta su unión con el útero.

La mucosa vaginal es continuación de la uterina, y consiste en epitelio plano estratificado y tejido conectivo dispuesto en forma de pliegues. La membrana mucosal forma pliegues transversales gruesos y son mantenidos húmedos constantemente por secreciones cervicales. La pared vaginal consiste de una cubierta membranosa y una capa muscular capaz de estrangularse, así como, también dilatarse enormemente, separado por una capa de tejido eréctil.<sup>(31)</sup>

La mucosa vaginal contiene grandes cantidades de glucógeno, cuya descomposición da origen a ácidos orgánicos. Estos hacen que el microambiente vaginal tenga un pH bajo, lo que dificulta la reproducción microbiana.<sup>(31)</sup> Es aceptado generalmente que el lumen vaginal humano tiene una acidez normal de pH 4-5. Este pH vaginal es un reflejo secundario de la producción activa de hormonas del ovario y es mantenida constantemente por la caída de células maduras en la capa superficial de la mucosa vaginal. Bajo la influencia de un estrógeno estas contienen un alto contenido de glicógeno, el cual es metabolizado a ácido láctico (con pKa de 3.8) en el canal vaginal para mantener el pH en el lado ácido. Sin embargo, una influencia del ciclo lúteo en la mucosa vaginal eleva significativamente el valor de pH.<sup>(4)</sup>

La ruta vaginal puede ser útil particularmente para la administración de péptidos y proteínas para el tratamiento de padecimientos relacionados con la mujer. Así, la vagina es permeable a un amplio rango de compuestos, incluyendo un cierto grado de péptidos y proteínas.<sup>(21)</sup>

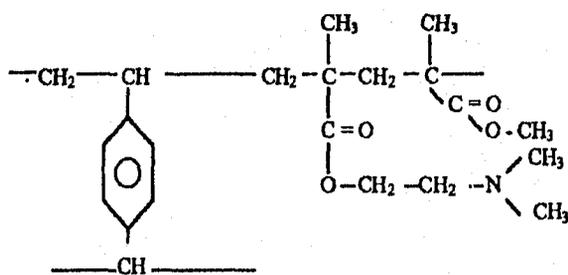
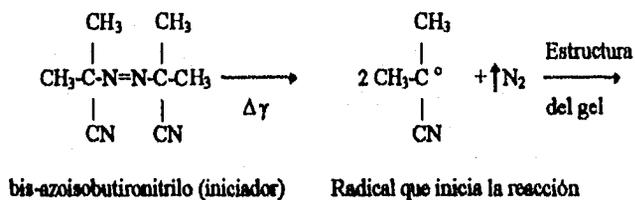
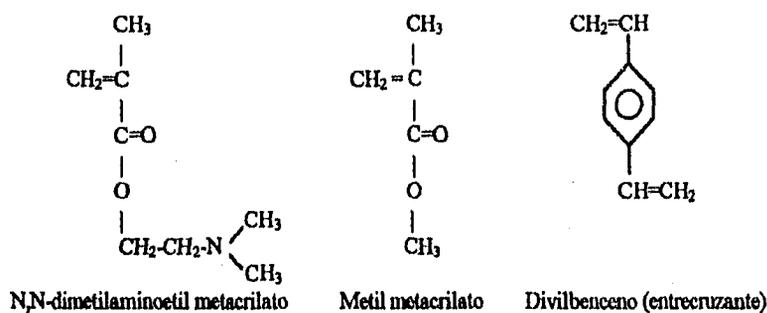
En años recientes tabletas bioadhesivas vaginales han sido desarrolladas como un nuevo tipo de liberación controlada para el tratamiento de enfermedades sistémicas tóxicas. Las grandes ventajas de tales tabletas bioadhesivas son la liberación de fármaco a una velocidad controlada y la posibilidad de mantenerse en la vagina por extensos períodos de tiempo.

## 1.2 GELES POLIBASICOS pH SENSITIVOS

### 1.2.1 COMPOSICION QUIMICA

Los geles están compuestos por *N,N*-dimetilaminoetil metacrilato (30 % molar) y metil metacrilato (70 % molar), entrecruzados con divilbenceno en una proporción de 0.1 %, 0.5% y 1% en peso con respecto a los monómeros.

La estructura de los monómeros es la siguiente:



*N,N*-dimetilaminoetil metacrilato-co-metilmetacrilato

Los geles en su estado neutro son de carácter vidrioso. Se hinchan en tetrahidrofurano, etanol, y metanol. Cuando se colocan en agua solo adsorben alrededor de 8% a pH arriba de 6.6. En valores de pH abajo de este valor los geles absorben alrededor de 4 veces su peso en agua. El grado de hinchamiento en medio ácido se ve afectado por varios factores tales como fuerza iónica y tipo de iones presentes en el medio.<sup>(2a)</sup>

### 1.3 POLIMEROS HINCHABLES

Hoy en día es importante el desarrollo de nuevos y sofisticados sistemas terapéuticos, haciendo uso de nuevos polímeros, diferentes sistemas de recubrimiento y vías de administración alternas, todo esto con el fin de lograr un sistema de liberación con cinética de orden cero. Es decir, un sistema que sea capaz de liberar una cantidad constante de fármaco durante un periodo de tiempo determinado.<sup>(17)</sup>

Sin embargo, se sabe que un nivel de liberación constante no puede ser alcanzado con sistemas tipo matriz. Aunque recientemente se han reportado trabajos de investigación en los que sistemas de tipo matriz presentan cinética de liberación de orden cero bajo condiciones experimentales específicas; los más empleados son:

- modificación de la geometría de los dispositivos
- uso de polímeros porosos
- uso de sistemas poliméricos hinchables

Los sistemas de liberación por hinchamiento controlado son nuevos miembros de la familia de procesos de liberación controlada, los cuales tienen gran potencial para aplicaciones en Tecnología Farmacéutica.

La liberación de agentes bioactivos controlada por mecanismos de hinchamiento está relacionada con la difusión de un soluto (fármaco) a través de un polímero (cristalino en el inicio) bajo una contracorriente de difusión de agua o de fluido biológico hacia el polímero.<sup>(22)</sup>

## 1.4 BIOADHESION

### 1.4.1 DEFINICION

La bioadhesión puede ser definida como el estado en el cual dos materiales, uno por lo menos de naturaleza biológica, son mantenidos unidos por extensos periodos de tiempo por fuerzas interfaciales.<sup>(7,14)</sup>

La mucoadhesión surge cuando una unión durable es formada entre una mucosa y una substancia. El requisito para lograr una buena unión es un contacto cercano entre los dos participantes, en el cual la superficie áspera del tejido y la viscosidad de el adhesivo son de suma importancia.<sup>(8)</sup>

En el contexto de entrega de fármacos, el término "bioadhesión" se refiere a la adhesión de macromoléculas sintéticas ó biológicas ó hidrocoloides a tejidos biológicos, y un "bioadhesivo", es por lo tanto una macromolécula ó hidrocoloide que demuestra la habilidad para interactuar y ser retenida en un tejido biológico.<sup>(14)</sup> Un polímero bio(muco)adhesivo es un polímero natural ó sintético capaz de producir una interacción adhesiva con una membrana biológica, el cual es llamado polímero bioadhesivo, ó con el moco en la mucosa gastrointestinal, el cual es conocido como polímero mucoadhesivo. Un polímero bio(muco)adhesivo es conocido por tener las siguientes características moleculares:

1. Tener flexibilidad molecular
2. Contienen grupos funcionales hidrofílicos
3. Poseen un peso molecular específico, cadena larga y conformación.<sup>(5)</sup>

### 1.4.2 LA CAPA DE MOCO

El tejido epitelial puede ser comunmente usado como sustrato para sistemas de entrega bioadhesivos, entre estos se encuentran las membranas bucal, ocular, nasal, vaginal y tracto gastrointestinal. El bioadhesivo debe interactuar y/o penetrar la capa de moco de estos tejidos, antes de alcanzar las células superficiales.

El moco es un bioadhesivo natural; este exhibe propiedades adhesivas hacia una variedad de moléculas y se unen firmemente a la superficie celular.

El término "moco" es generalmente usado para referir a las secreciones totales de la membrana mucosal. Los mayores componentes del moco son mucina glicoprotéica (0.5 % a 5 %) y otras glicoproteínas (0.5 % a 1%), lípidos en menor proporción, sales minerales (1 %) y agua (95 %).<sup>(7,14)</sup>

#### 1.4.3 ESTRUCTURA Y COMPOSICION QUIMICA DEL MOCO

La macromolécula dominante en el moco es una mucina glicoprotéica, con peso molecular en un rango de  $2 \times 10^6$  a  $15 \times 10^6$  daltons, la cual está compuesta de una proteína central a la cual se enlazan cadenas oligosacáridas (fig.2a), éstas imparten las características gelatinosa, cohesiva y adhesiva del moco. Antes se creía que era un tetramero (fig.2a), ahora se cree que el polímero es una cadena terminal eslabonada con numerosos entrecruzamientos. Una sola cadena protéica tiene unos 800 residuos de aminoácidos de largo, serina y treonina comprenden 40 % de el total: estos dos hidroxí-aminoácidos forman el eslabón O-glicosídico con las cadenas las cuales cubren el 63 % aproximadamente de la proteína central. La región no-glicosídica es generalmente referida como la región peptídica "desnuda" y esta es solo una área de la molécula la cual es susceptible al ataque por enzimas proteolíticas. Se ha propuesto que las cadenas resultan de asociaciones macromoleculares y enlaces disulfuro debidas a enlaces físicos estabilizados por interacciones electrostáticas u otros enlaces no covalentes entre cadenas oligosacáridas ó entre cadenas y la proteína central ó núcleo de la molécula (fig.2b). Muchos de los residuos terminales en las cadenas oligosacáridas son ácidos siálicos, que son cargados negativamente a pH mayor a 2.8, convirtiendo a la glicoproteína en un polielectrolito aniónico, la presencia de residuos de sulfato también contribuyen a esta carga negativa, la estructura gelatinosa resulta principalmente de la asociación intermolecular de moléculas glicoprotéicas dentro de su red polimérica.<sup>(14,16)</sup>

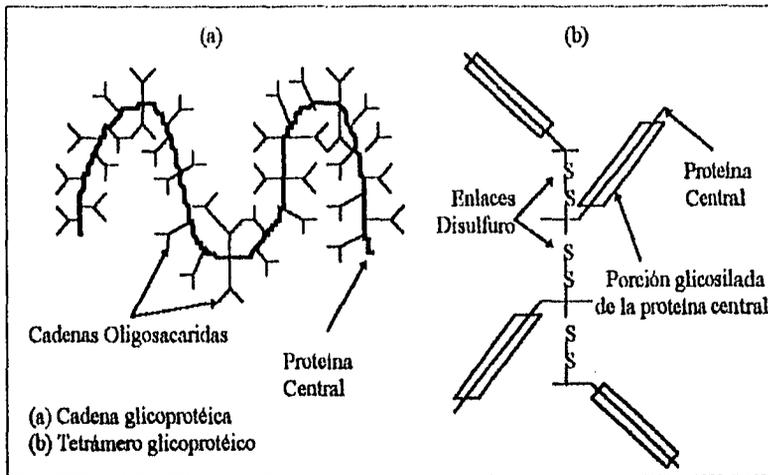


Fig. 2. Representaciones esquemáticas del moco.

#### 1.4.4 MECANISMO DE BIOADHESION

Los estados de bioadhesión se resumen de la siguiente manera: primero existe un íntimo contacto entre el bioadhesivo y el tejido receptor, segundo la penetración por parte del bioadhesivo en la superficie del tejido.

Este contacto resulta de una buena humectación de la superficie de bioadhesión ó del hinchamiento de el bioadhesivo. Cuando este es establecido, la penetración de el bioadhesivo en las grietas de la superficie del tejido toman su lugar ó interpenetran las cadenas del bioadhesivo con las del moco.<sup>(7)</sup>

#### 1.4.5 CONTACTO INTIMO

Es claro que algunos mecanismos de adhesión requieren el establecimiento de contacto molecular íntimo entre el bioadhesivo y la superficie celular epitelio/mucina, muchas veces referido como "mojarse" del sustrato. El contacto íntimo puede resultar de tres tipos generales de interacciones adhesivas:

- El entrelazamiento mecánico
- Interacciones químicas
- Fuerzas secundarias.<sup>(14)</sup>

El primero de estos el término " entrelazamiento mecánico", el cual ocurre si el bioadhesivo es capaz de fluir dentro, pero no volver fuera de los espacios vacíos en el tejido/mucina. No ocurren uniones químicas y solamente bioadhesivos con una alta fluidez que puedan penetrar dentro de los espacios pueden ser considerados candidatos para éste mecanismo. En el tejido mucosal, los espacios vacíos ocurren en el nivel molecular como microambientes acuosos cercanos a las superficies que no son ocupados por el moco ó componentes celulares. La superficie rugosa, número de espacios vacíos y características dinámicas de el tejido son factores que influyen la fuerza de el enlace mecánico. El factor por el cual el bioadhesivo no puede volver de los espacios implica un cambio en las propiedades reológicas que ocurren después de la penetración ó interpenetración de cadenas poliméricas de el bioadhesivo y la superficie celular epitelio/mucina debiendo ser una suficiente profundidad para que resulte un enlace semi-permanente. La bioadhesión debido a la interpenetración de cadenas es dependiente de la velocidad de difusión del polímero por la red glicoprotéica del moco, el cual depende del peso molecular del bioadhesivo. Así los bioadhesivos entrecruzados altamente no interpenetran significativamente; además, la interpenetración no puede ocurrir si el bioadhesivo no es soluble en el moco.<sup>(14)</sup>

#### 1.4.6 HINCHAMIENTO

El papel del agua en el mecanismo de bioadhesión, para un material sólido es de primordial importancia. La hidratación de un coloide resulta en la relajación de moléculas alargándose, enredándose ó retorciéndose, con lo cual son capaces de liberar sus sitios adhesivos dando la posibilidad de crear enlaces.

Las interacciones polímero/agua pueden agobiar las interacciones correspondientes entre polímero/polímero, favoreciendo la interdifusión de cadenas. Las moléculas del agua forman una doble capa protectora no haciendo posible las interacciones entre grupos funcionales. La ruptura de algunas asociaciones entre cadenas incrementan la movilidad de las macromoléculas y facilitan su penetración en las grietas de la superficie.<sup>(7)</sup>

#### 1.4.7 INTERPENETRACION

Durante la interpenetración de cadenas (fig.3), las moléculas del bioadhesivo y las de la red glicoprotéica son atraídas por el contacto íntimo y debido al gradiente de concentración, las cadenas poliméricas bioadhesivas penetran a velocidades que dependen del coeficiente de difusión de una macromolécula por una red entrecruzada y el gradiente de potencial químico. Con polímeros entrecruzados, ocurre la interpenetración de largas cadenas con gran dificultad. Sin embargo, cadenas pequeñas pueden aún contribuir a la interdifusión.<sup>(7)</sup>

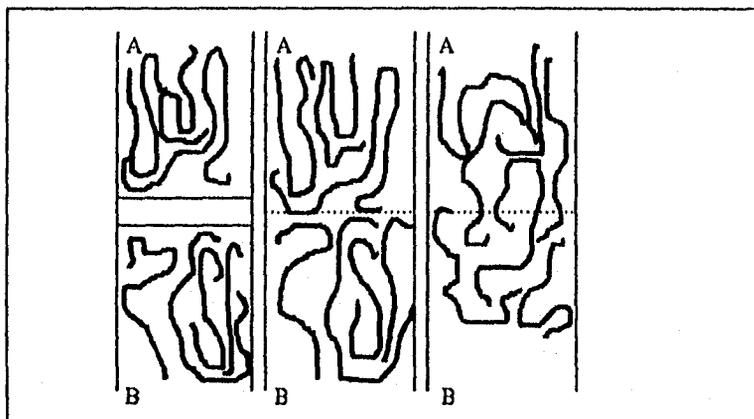


Fig. 3. Interpenetración de cadenas durante la bioadhesión del polímero A con el moco B.

#### 1.4.8 INTERACCIONES QUIMICAS

La segunda interacción puede ser un enlace "covalente" ó "enlace químico primario", el cual es formado por la reacción química de grupos funcionales en el bioadhesivo y el sustrato. A causa de la gran fuerza y permanencia resultante, los enlaces covalentes no son particularmente deseables para los bioadhesivos en la entrega de fármacos, donde es más deseable un enlace semipermanente de varios minutos a varias horas.

El tipo final de interacción puede comprender un grupo de diferentes fuerzas de atracción, conocidas como fuerzas "secundarias". Incluidas en éste grupo de fuerzas las atracciones electrostáticas y van der Waals, así como, enlaces hidrofóbicos y puentes de

hidrógeno. Las atracciones electrostáticas son debidas a las fuerzas de Coulomb mutuas entre moléculas de carga opuesta. Las fuerzas de van der Waals de atracción se denotan como la suma de todas las interacciones entre moléculas sin carga y pueden ser atribuidas a tres efectos: fuerzas polares resultantes de la orientación de dipolos permanentes en 2 moléculas; fuerzas de inducción resultantes de un dipolo permanente en una molécula induciendo un dipolo en otra molécula; y fuerzas de dispersión ó London resultantes de cambios instantáneos en la distribución de la carga alrededor de moléculas no polares. Las fuerzas de London son la causa primaria de la atracción entre moléculas neutras. Los puentes de hidrógeno ocurren cuando un átomo de hidrógeno específico de una molécula es asociado con otro átomo de una segunda molécula; los enlaces hidrofóbicos ocurren cuando se asocian grupos no-polares con otro en solución acuosa, debido a la tendencia de las moléculas del agua a excluir moléculas no-polares.

Las fuerzas secundarias son por mucho las interacciones más importantes que contribuyen a la bioadhesión.<sup>(4,14)</sup>

#### **1.4.9 SEPARACION DE LA SUPERFICIE DESPUES DE LA BIOADHESION**

##### **Teoría de fractura**

La teoría de fractura de la bioadhesión intenta relacionar la dificultad de separar dos superficies después de la adhesión debida a la fuerza de enlace del adhesivo.

Esta teoría asume que en un experimento de separación, el fracaso del enlace bioadhesivo ocurre exactamente en la interface. Sin embargo, ésto casi nunca ocurre.

##### **Fractura e interpenetración**

Recientemente Peppas, demostró que la bioadhesión es el resultado de un compromiso entre la interacción química (teoría) entre grupos poliméricos funcionales (ácido poliacrílico) y el moco, en su interface y la teoría de interpenetración de cadenas poliméricas en el moco. Además, el tiempo de relajación medio de las cadenas poliméricas, determinadas por análisis dinámico, es un buen indicador del comportamiento bioadhesivo del polímero. La ruptura no ocurre en la interfase entre el polímero y el moco, por el contrario, es dentro del moco. La figura 4 describe el comportamiento que sigue en primer lugar un hidrogel no bioadhesivo, donde se observa que al llevar a cabo la aplicación de una

fuerza alta ó baja, no se observa interacción alguna entre el hidrogel y la capa de moco, por el contrario, en el hidrogel con características bioadhesivas moderadas, cuando se aplica una fuerza más alta, provoca mayor interpenetración en la capa de moco, observándose más notable en el caso de un hidrogel con buenas características bioadhesivas.<sup>(7)</sup>

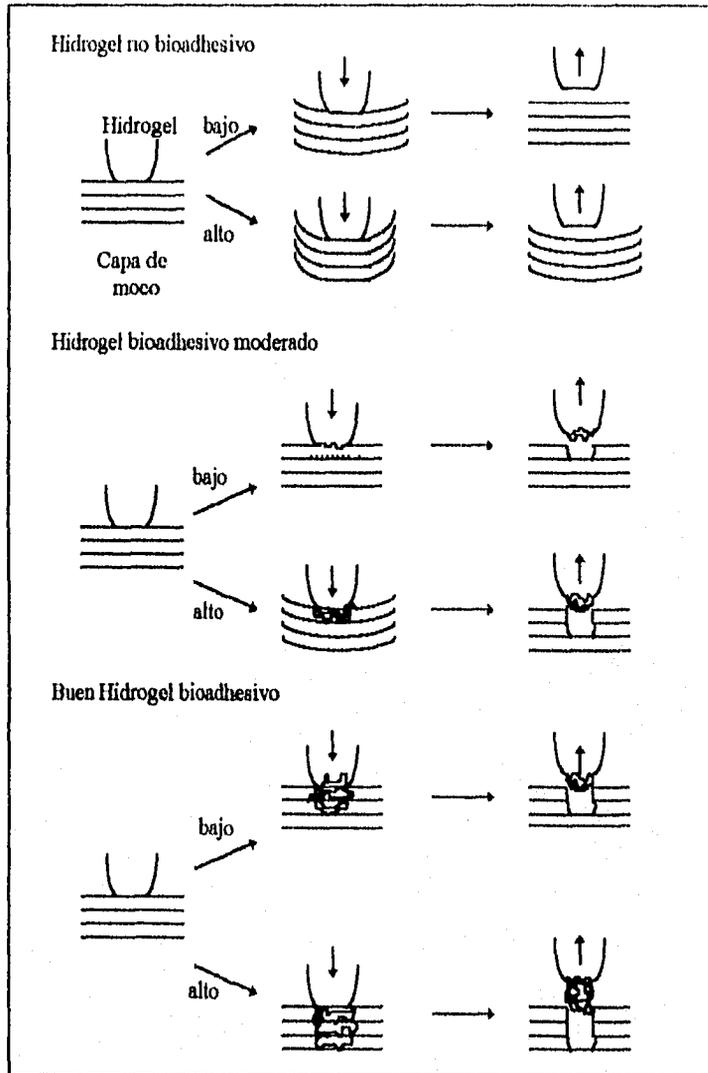


Fig. 4. Interacción entre la capa de moco y el hidrogel.

#### 1.4.10 ESTUDIO DE ADHESION EN TEJIDOS BIOLÓGICOS

##### Estudio de la bioadhesión "ex vivo"

Nagai <sup>(12)</sup> fué probablemente el primero en describir un aparato con el propósito de medir la adhesividad de una forma de dosificación sólida para insulina para la mucosa oral. El aparato, requiere el uso de membrana peritoneal de ratón en el cual, la forma dosificadora de insulina es fijado por 10 minutos y después sometido a torsión con una balanza de muelle ó resorte.

Robinson usó un sistema similar con mucosa gástrica de conejo sumergida en solución de prueba, la mucosa asegurada en un soporte fijo y un soporte móvil para dejar en esta solo 10 mm de superficie de mucosa. Esta superficie cubierta con polímero hidratado es levantada en contacto con la mucosa del soporte superior. Después de 1 min. de contacto con una presión debida al peso del soporte superior, conectado a un tensiómetro modificado es levantado con una fuerza incrementada a una velocidad constante de 10 mg/s hasta que el polímero se separa de la mucosa. <sup>(15)</sup>

Ponchel, Touchard et.al, desarrollaron un sistema muy similar al de Nagai. La mucosa empleada es mucosa sublingual de buey, la cual está sujeta en un soporte conectado a una prensa de sujeción baja del aparato de control. Una tableta hecha con el polímero bioadhesivo es sujeta en el soporte conectado a la parte superior de la prensa de sujeción del aparato de control. La fuerza necesaria para separar es continuamente registrada para calcular el trabajo de adhesión. <sup>(7)</sup>

#### 1.4.11 FACTORES QUE AFECTAN LA BIOADHESION

El poder bioadhesivo de un polímero o de una serie de polímeros es afectado por la naturaleza de el polímero o también por la naturaleza del medio circundante.

## Factores relacionados al polímero

### **Peso molecular**

Gurny et.al <sup>(10)</sup> menciona que la fuerza bioadhesiva parece incrementarse con el peso molecular del polímero, arriba de 100,000 no afecta mucho. Es claro que, para permitir la interpenetración de cadenas, la molécula polimérica debe tener una longitud adecuada. Es también necesario considerar el tamaño y configuración de la molécula polimérica.

### **Concentración del polímero**

Bremecker <sup>(3)</sup> relata que una concentración óptima de polímero corresponde a la mejor bioadhesión. En sistemas altamente concentrados, la fuerza adhesiva baja significativamente. De hecho en soluciones concentradas, las moléculas se enrollan haciéndose poco solventes y las cadenas disponibles para la interpenetración no son numerosas. Este resultado parece ser de interés solo para formas bioadhesivas más o menos líquidas. Duchene y Peppas <sup>(7,18)</sup> mostraron que para formas de dosificación sólidas tales como tabletas, la elevada concentración de polímero fortalece la bioadhesión.

### **Hinchamiento**

Esta característica está relacionada al polímero en sí y también a su ambiente. La interpenetración de cadenas es facilitada cuando las cadenas poliméricas son desenredadas y libre de interacciones. El hinchamiento depende de la concentración del polímero y de la presencia de agua. Así, cuando un hinchamiento es grande, la bioadhesión se ve disminuida.

El hinchamiento excesivo de un potencial polímero bioadhesivo es indeseable por 2 razones. Primero, con un incremento en el contenido de agua de tales hidrocóloides, llega un momento en que ocurre una repentina disminución en la fuerza adhesiva, debida tal vez a la sobreextensión de los enlaces de hidrógeno y otras fuerzas adhesivas. Esto pudiendo causar separación de un sistema bioadhesivo. Segundo, la expansión diferencial del bioadhesivo puede causar ruptura de la tapa exterior, provocando que el sistema bioadhesivo se deforme, ocasionando incomodidad física y pérdida de fármaco en el sitio de acción. <sup>(6)</sup>

### Factores relacionados al medio ambiente.

#### **pH**

La absorción de agua por un polímero y por lo tanto su hinchamiento, depende en gran medida del pH. Por lo tanto, la bioadhesividad es también dependiente de este factor. En el policarbonil, por ejemplo, las características de hinchamiento en agua son dependientes del pH y la fuerza iónica de la solución de prueba, así con el incremento del pH ocurre un incremento en el hinchamiento, a pH's bajos (pH 1-3), el policarbonil absorbe ~15-35 ml de agua por gramo de resina, mientras en pH's neutros ó medios básicos puede absorber ~100 ml por gramo.<sup>(15)</sup>

#### **Fuerza aplicada**

Es obvio que, para poner un sistema bioadhesivo sólido es necesario aplicar una fuerza definida, la fuerza de adhesión se incrementa con la aplicación de una fuerza o con la duración de su aplicación.<sup>(7)</sup>

Los sistemas de entrega mucoadhesivos se espera que jueguen un papel importante incrementando la entrega en los sitios blanco de una variedad de fármacos incluyendo moléculas peptídicas y proteínas. La importancia de tales sistemas radica en la variedad de rutas de administración y flexibilidad en la selección de sistemas físicos ofrecidos por las superficies mucosales en las regiones ocular, oral, nasal, gastrointestinal, vaginal y rectal del cuerpo humano.<sup>(19, 24, 29, 30)</sup>

Los sistemas bioadhesivos orales tienen la ventaja de lograr más uniformemente la absorción de fármacos y niveles plasmáticos, evitando el primer paso y disminuyendo dosis frecuentes con cantidades reducidas de fármaco.<sup>(6)</sup>

El uso de excipientes mucoadhesivos en formas farmacéuticas está incrementándose. Una razón es que éstos ofrecen la posibilidad de mantener una preparación en un lugar de administración predeterminado, con esto controlando la biodisponibilidad del fármaco.<sup>(8, 15)</sup>

## II. MATERIAL Y METODOS

### MATERIAL

- Matraz aforados de 1000 ml
- Matraz aforados de 500 ml
- Espátula
- Vasos de precipitado
- Agitador de vidrio
- Parrilla de calentamiento
- Bomba peristáltica
- Tensiómetro de Du Noüy modificado
- Cajas de petri
- Equipo de disección
- Termómetro
- Pipetas graduadas
- Cámara provista de lentes de acercamiento
- Lámparas
- Potenciómetro

### REACTIVOS

- Fosfato monobásico de potasio
- Acido fosfórico
- Acido clorhídrico
- Metanol
- Cloruro de sodio

#### 2.1 Síntesis de los geles DMA/MMA

Los geles fueron sintetizados con una técnica similar a la descrita por Siegel<sup>(25)</sup>. El N,N-dimetilaminoetil metacrilato, metil metacrilato y divinilbenceno fueron purificados por destilación a presión reducida. Posteriormente fueron mezclados en las proporciones adecuadas con el iniciador 2,2-bis-azo-isobutironitrilo (AIBN) (0.5%). La mezcla fue degasificada y colocada en moldes de vidrio previamente siliconizados de 3 mm de espesor. Los moldes fueron colocados en una estufa a 70°C. La polimerización ocurrió en atmósfera de nitrógeno. El gel formado fue cortado en forma de discos con un orador #8. Los discos obtenidos fueron extraídos varias veces con metanol. Posteriormente fueron colapsados en una mezcla de metanol-agua 50-50 %v, secados al aire y luego a 60°C al vacío.

## 2.2 Adaptación del aparato de disolución para la evaluación del hinchamiento

El sistema para medir el hinchamiento del gel N,N-dimetilaminoetil metacrilato-co-metil metacrilato con 0.1 % de DVB, consistió de un aparato de disolución USP marca ERWEKA tipo DT, que fué modificado en el recipiente que contenía el medio de disolución, el gel polimérico se colocó en el centro de un filtro millipore, al cual se le cambió la tapa superior por una cubierta plástica transparente que permitiera visualizar el gel polimérico, al fondo del filtro se encontraba una malla No.100, dicho filtro se sumergió en un cristalizador con buffer de fosfatos 0.02 M y fuerza iónica de 0.1 M a 37° C, la paleta de disolución se colocó por encima del filtro. Este se extrajo del cristalizador para colocarse en el enfoque de una cámara, provista con lentillas de acercamiento (1x, 2x y 4x), y poder tomar micrografías a diferentes tiempos (0, 5, 15, 25, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300 y 480 min) (figura 5). Los pH's evaluados fueron 2.6, 3.1, 3.7, 5, 6, 7.3, 8.1 y 9.

## 2.3 Determinación del tiempo óptimo de humectación de fuerza máxima de bioadhesión para cada porcentaje de DVB

Se determinó el tiempo óptimo de humectación de fuerza máxima a cada porcentaje de entrecruzamiento 0.1%, 0.5% y 1%, en mucosa vaginal, humectando el polímero en buffer de fosfatos pH 4.0 con una concentración 0.02 M y fuerza iónica de 0.1 M, durante 0, 3, 5, 7.5, 10, 12.5 y 15 min. Se realizó esta prueba por triplicado para cada tiempo.

La fuerza de adhesión fué evaluada con un tensiómetro de Du Nouty modificado como lo describe la técnica de Villalobos y López<sup>(33)</sup>.

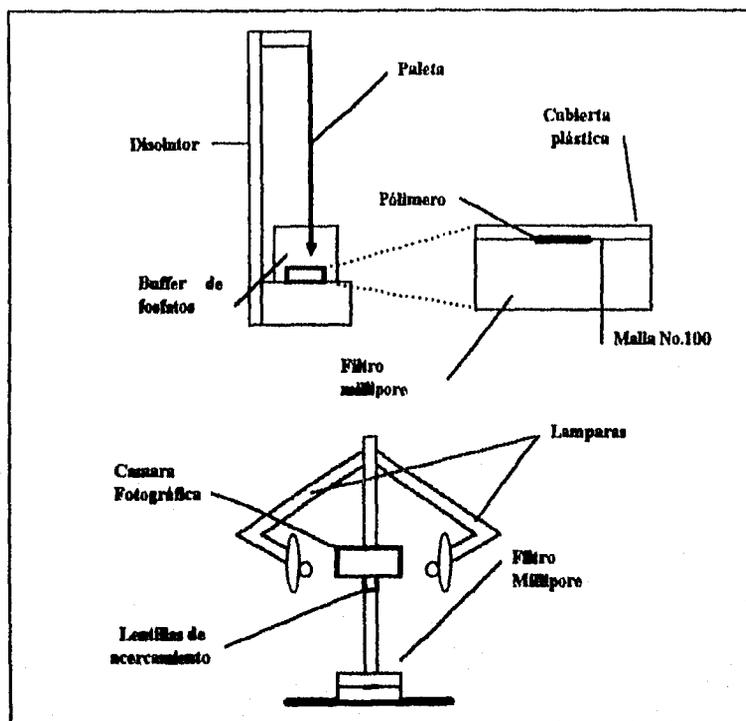


Fig. 5. Sistema de disolución modificado para la evaluación de hinchamiento.

#### **2.4 Medición de la fuerza de adhesión en mucosa vaginal**

Las muestras de vagina fueron obtenidas del rastro, e inmediatamente transportadas al laboratorio de prueba, no recibió tratamiento previo la mucosa vaginal, se cortaron fracciones de 3 cm<sup>2</sup> y se colocaron sobre la base de la platina y se sujetó con una cubierta plástica con un orificio central de 1 cm de diámetro por medio de unas grapas, y se ajustó a cero el aparato, se sujetó el gel polimérico en la base del aparato y se subió hasta estar en contacto con la superficie mucosal y hasta que sobrepasó el nivelador la raya del espejo (el polímero fue previamente humectado a los tiempos antes mencionados) y se dejó en contacto por 30 seg., el área expuesta del polímero fue de 0.384 cm<sup>2</sup>, después se bajó la base del aparato hasta coincidir el nivelador con la raya del espejo, y se giró el dial a una velocidad de 0.5 unidades/seg, se dejó de girar en el momento en que se desprendieron las superficies y se tomó esa lectura.

#### **2.5 Medición de fuerza de adhesión a mucosa gástrica**

Las muestras de mucosa gástrica, recibieron un tratamiento previo, se colocaron en buffer de fosfatos Sørensen y se enjuagaron en fluido gástrico simulado (sin enzimas), se cortaron fracciones de 3 cm<sup>2</sup>. Se procedió a sujetarla la mucosa en la base de la platina como se mencionó anteriormente, el gel polimérico se humectó en fluido gástrico simulado durante 10 min para 0.1 % de DVB, 15 min para 0.5 % de DVB y 5 min para 1 % de DVB.

#### **2.6 Medición de la fuerza de adhesión a mucosa intestinal**

Las muestras de intestino se colocaron de igual forma en buffer de fosfatos Sørensen y se enjuagaron en fluido intestinal simulado (sin enzimas), se cortaron fracciones de 3 cm<sup>2</sup> y se siguió el mismo procedimiento descrito anteriormente, el polímero se humectó en fluido intestinal simulado, a los mismos tiempos mencionados en mucosa gástrica.

### **2.7 Medición de la fuerza de adhesión a región sublingual**

Las muestras sublinguales no recibieron tratamiento previo, se cortaron fracciones de 3 cm<sup>2</sup> y se siguió el mismo procedimiento descrito anteriormente, en ésta muestra se utilizó buffer de fosfatos pH 6.5 a una concentración de 0.02 M y fuerza iónica de 0.1 M como medio de humectación, se evaluaron los mismos tiempos mencionados en mucosa gástrica e intestinal.

### **2.8 Exploramiento de las superficies de mucosa y polímero por microscopía electrónica de barrido**

Se procedió inmediatamente después de evaluar la fuerza de adhesión, a fijar una pequeña muestra de mucosa vaginal de 5 mm<sup>2</sup> en solución de glutaraldehído al 2.5 % por 2 hrs a 4°C, transcurrido el tiempo se lavó la muestra durante 5 min. con buffer de fosfatos pH 7.2 y se colocó en una solución de tetróxido de osmio por 2 hrs a 4°C, se lavó nuevamente con buffer de fosfatos pH 7.2 durante 5 min. y se deshidrató después en una serie de diluciones de alcohol etílico (30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 y 100%), terminando la deshidratación con CO<sub>2</sub>, se cubrieron con una película de oro, y se introdujeron en el microscopio electrónico, se realizó la exploración de las superficies, y se verificó con ello si quedan residuos de polímero en la mucosa y viceversa.

### III. RESULTADOS

#### 3.1 RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN DEL INCREMENTO DE HINCHAMIENTO EN EL GEL N,N-DIMETILAMINOETIL METACRILATO-CO-METHIL METACRILATO CON 0.1% DE DVB.

Los resultados obtenidos del porcentaje incrementado de hinchamiento, se mencionan en la tabla I, donde se observa, que a medida que el gel de DMA/MMA al evaluarse a pH's muy ácidos el porcentaje incrementado se hace más notable, por el contrario, a medida que se evalúa en un medio menos ácido, este porcentaje se ve sumamente disminuido, incluso se evaluó el gel DMA/MMA a pH 2.6 hasta los 150 min, a pH 3.1 hasta los 210 min y a pH 3.7 hasta los 270 min<sup>\*</sup>, debido a que al llegar a estos tiempos el hinchamiento proporcionó la deformación de las orillas del gel, con lo cual no se pudo determinar el porcentaje incrementado.

Tiempo (min)	% de hinchamiento							
	pH 2.6*	pH 3.1*	pH 3.7*	pH 5.0	pH 6.0	pH 7.3	pH 8.1	pH 9.0
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	13.0	15.1	0	0	0	0	0	0
15	15.3	20.4	8.6	0	2.1	0	0	0
25	19.8	23.1	13.1	2.1	2.1	0	2.3	0
45	26.8	25.8	15.4	2.1	2.1	0	2.3	2.0
60	31.6	25.8	17.7	4.4	4.2	2.1	2.3	2.0
90	101.9	31.4	17.7	-	-	-	-	-
120	120.3	37.0	27.1	8.8	8.6	2.1	4.6	-
150	194.4	54.7	27.1	-	-	-	-	-
180		73.4	27.1	13.4	10.8	6.4	4.6	6.3
210		93.2	29.5	-	-	-	-	-
240			32.0	-	-	-	-	-
270			32.0	-	-	-	-	-
300				22.9	15.3	6.4	7.0	6.3
480				37.8	15.3	6.4	11.8	6.3

Tabla I. Resultados de la evaluación del incremento de hinchamiento en el gel DMA/MMA 30/70% molar con 0.1% de DVB. (Los datos que se muestran son los porcentajes de hinchamiento lineal obtenidos a diferentes tiempos y a diferentes pH's, evaluados en buffer de fosfatos 0.02 M y fuerza iónica de 0.1 M a 37° C.)

\* Estos polímeros fueron evaluados hasta el tiempo mencionado, debido a que al llegar a este se deformaban de tal manera que no permitía determinar el % incrementado.

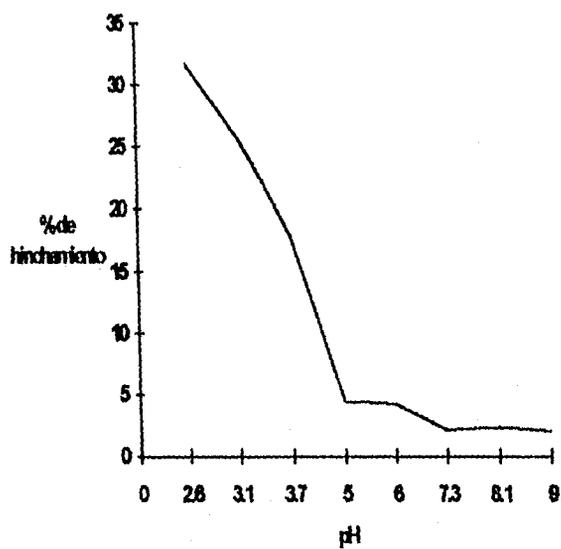
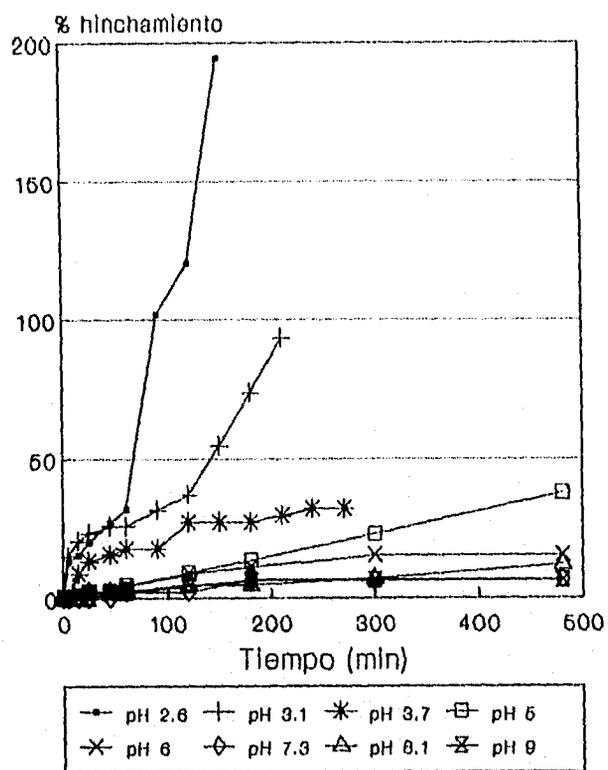


Fig. 6. Comparativo de hinchamiento observado a diferentes pH's a un mismo tiempo (60 min). Se observa el decremento de este a medida que el pH va incrementándose.



**Fig. 7** Porcentaje de hinchamiento del polimero DMA/MMA 30/70 % molar con 0.1 % de DVB a diferentes pH's y diferentes tiempos.

**3.2 RESULTADOS OBTENIDOS EN LA DETERMINACIÓN DEL TIEMPO ÓPTIMO DE HUMECTACIÓN PARA ENCONTRAR LA FUERZA MÁXIMA DE BIOADHESIÓN EN LOS GELES POLIMÉRICOS DMA/MMA CON 0.1, 0.5 Y 1% DE DVB EVALUADOS EN MUCOSA VAGINAL.**

**DMA/MMA con 0.1% de DVB**

Los resultados obtenidos de las fuerzas de adhesión para encontrar el tiempo óptimo de humectación evaluados en el gel DMA/MMA con 0.1 % de DVB en mucosa vaginal se mencionan en la tabla II, se encontró que a un tiempo de 10 min fué la máxima fuerza de adhesión con un valor de 2383.0 Dinas/cm<sup>2</sup>, aunque existió una mayor fuerza de adhesión a tiempo cero (2776.6 Dinas/cm<sup>2</sup>), se descartó este valor por el hecho de ser un fenómeno de capilaridad que se presenta al poner en contacto una superficie seca porosa y una superficie humectada, por lo cual se optó por determinar como los 10 min. el tiempo óptimo de humectación.

Tiempo (min)	0	3	5	7.5	10	12.5	15
1	2713.4	1393.5	959.9	1133.6	2279.2	1098.4	562.0
2	2866.2	1443.4	988.6	1346.4	2198.8	1135.7	649.3
3	2750.2	1560.7	1079.1	1506.1	2671.2	1265.3	663.1
$\bar{x}$	2776.6	1465.8	1009.2	1328.7	<b>2383.0</b>	1166.4	624.8
CV	2.87 %	5.85 %	6.16 %	14.06 %	10.60%	7.50 %	8.7 %

Tabla II. Fuerzas de adhesión determinadas en mucosa vaginal a diferentes tiempos de humectación en el gel DMA/MMA 30/70% molar con 0.1% de DVB.

La figura 8 muestra primeramente una gran fuerza que tiende a disminuir entre los 0 y 5 min., sin embargo, después de este tiempo aumenta nuevamente hasta encontrar un máximo a los 10 min. y finalmente de los 12 a los 15 min. a disminuir.

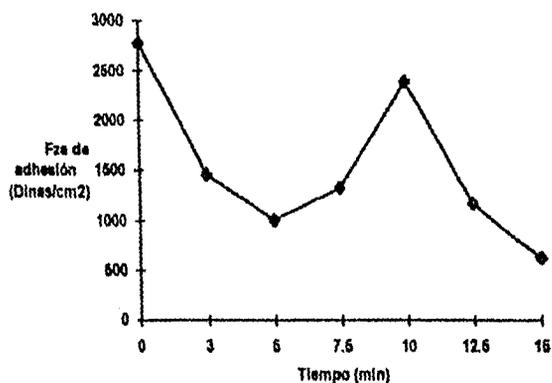


Figura 8. Representación gráfica del tiempo de humectación óptimo de máxima fuerza de adhesión para el gel DMA/MMA 30/70% molar con 0.1% de DVB.

#### DMA/MMA con 0.5% de DVB.

En este gel se encontró un tiempo óptimo de humectación de 15 min., en el cual existió una fuerza de adhesión de 3943.9 Dinas/cm<sup>2</sup> (Tabla III), se observa, que en este caso fueron requeridos 5 min. más de humectación para encontrar la máxima fuerza de adhesión, que en el caso del gel con 0.1% de DVB.

Tiempo (min)	0	3	5	7.5	10	12.5	15
1	2876.6	3145.6	2856.1	1137.7	1242.9	1628.3	4095.4
2	2195.3	2901.3	2516.9	1558.3	1427.6	1751.2	4172.9
3	3056.2	2766.4	2368.9	1219.3	1814.9	1415.3	3563.4
$\bar{x}$	2709.3	2937.7	2580.6	1305.1	1495.1	1598.2	<b>3943.9</b>
CV	16.76 %	6.54 %	9.67 %	17.08 %	19.52 %	10.63 %	8.4 %

Tabla III. Fuerzas de adhesión determinadas en mucosa vaginal a diferentes tiempos de humectación en el gel DMA/MMA 30/70% molar con 0.5% de DVB.

Ahora observamos una disminución de la fuerza de adhesión entre los 0 y los 12.5 min. de humectación, para aumentar drásticamente a los 15 min. de humectación, encontrándose aquí la máxima fuerza de adhesión.

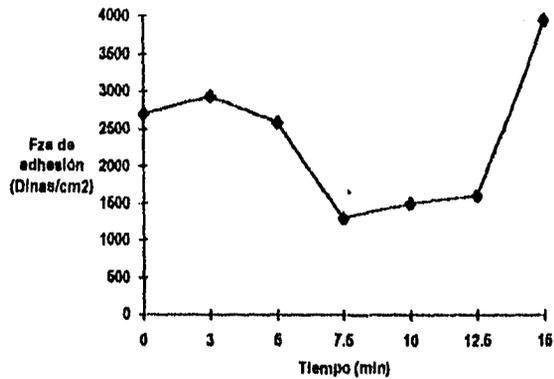


Figura 9. Representación gráfica del tiempo de humectación óptimo de máxima fuerza de adhesión para el gel DMA/MMA 30/70% molar con 0.5% de DVB.

**DMA/MMA con 1% de DVB.**

En este caso se encontró que la fuerza de adhesión máxima fué a los 5 min. (mucho menor tiempo que en los 2 geles anteriores), y a pesar del corto tiempo de humectación, también se encontró una mayor fuerza que en los 2 casos anteriores (4424.6 Dinas/cm<sup>2</sup>), aquí encontramos nuevamente que a tiempo cero incluso se encontró una fuerza de adhesión que sobrepasa a todas las fuerzas encontradas en esta mucosa, pero nuevamente se descarta este tiempo por la misma razón antes mencionada.

Tiempo (min)	0	3	5	7.5	10	12.5	15
1	10300.7	1268.2	4015.2	1687.3	2632.1	2679.2	2363.1
2	9276.4	1454.5	4917.5	1407.9	2292.5	2385.7	2618.5
3	9636.2	1469.0	4341.1	1587.8	2456.0	2246.0	2944.4
$\bar{x}$	9737.7	1397.2	<b>4424.6</b>	1561.0	2460.2	2436.9	2642.0
CV	5.33 %	8.01 %	10.32 %	9.07 %	6.9 %	9.07 %	11.02 %

Tabla IV. Fuerzas de adhesión determinadas en mucosa vaginal a diferentes tiempos de humectación en el gel DMA/MMA 30/70% molar con 1% de DVB.

En la figura 10 encontramos que existe una máxima fuerza de adhesión a tiempo cero, pero que comienza a disminuir a los 3 min., y nuevamente aumentar a los 5 min., sin embargo, después de este tiempo no hubo mucha variación de fuerzas entre los 7.5 a los 15 min.

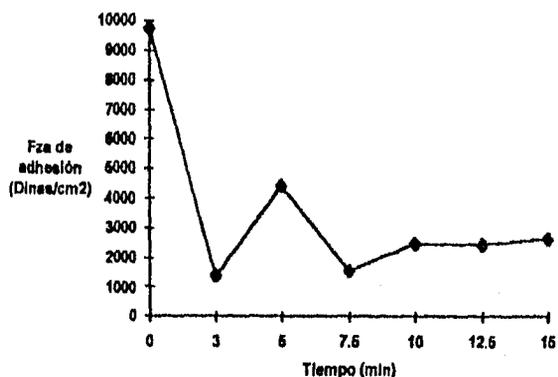


Figura 10. Representación gráfica del tiempo de humectación óptimo de máxima fuerza de adhesión para el gel DMA/MMA 30/70% molar con 1% de DVB.

### 3.3 RESULTADOS DE LA FUERZA DE BIOADHESION OBTENIDOS EN MUCOSA GÁSTRICA, INTESTINAL Y SUBLINGÜAL.

#### Geles de DMA/MMA con 0.1, 0.5 y 1% de DVB evaluados en mucosa gástrica.

Los resultados obtenidos en mucosa gástrica, muestran una disminución de la fuerza de adhesión, a medida que se incrementa el porcentaje de entrecruzamiento.

	DMA/MMA con 0.1% de DVB	DMA/MMA con 0.5% de DVB	DMA/MMA con 1% de DVB
	4957.5	4667.4	2787.1
	4983.0	3935.3	3445.7
	5050.5	4654.8	3190.2
$\chi$	4997.0	4419.1	3141.0
CV	0.96 %	3.03 %	10.57 %

Tabla V. Fuerzas de adhesión determinadas en los geles con los 3 diferentes grados de entrecruzamiento estructural en mucosa gástrica.

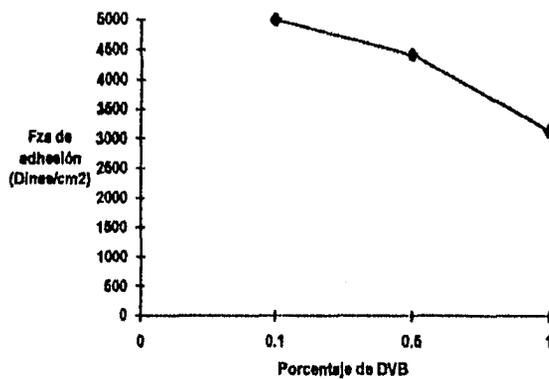


Figura 11. Fuerza de adhesión en función del porcentaje de entrecruzamiento del polímero DMA/MMA evaluado en mucosa gástrica.

#### Geles de DMA/MMA con 0.1, 0.5 y 1% de DVB evaluados en mucosa intestinal.

En el caso de la mucosa intestinal observamos, un incremento de la fuerza de adhesión, conforme se incrementa el grado de entrecruzamiento.

	DMA/MMA con 0.1% de DVB	DMA/MMA con 0.5% de DVB	DMA/MMA con 1% de DVB
	2827.3	3312.3	3398.6
	2853.8	3427.4	3728.1
	3120.9	3226.2	3963.4
$\chi$	2934.0	3321.9	3696.7
CV	5.53 %	3.03 %	7.67 %

Tabla VI. Fuerzas de adhesión determinadas en los geles con los 3 diferentes grados de entrecruzamiento estructural en mucosa intestinal.

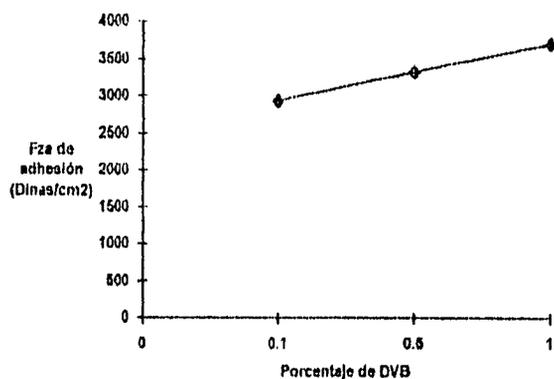


Figura 12. Fuerza de adhesión en función del porcentaje de entrecruzamiento del polímero DMA/MMA evaluado en mucosa intestinal.

**Geles de DMA/MMA con 0.1, 0.5 y 1% de DVB evaluados en mucosa sublingüal.**

De igual forma a la anterior mucosa, la fuerza de adhesión se ve incrementada, cada vez que incrementa el porcentaje de entrecruzamiento.

	DMA/MMA con 0.1% de DVB	DMA/MMA con 0.5% de DVB	DMA/MMA con 1% de DVB
	1453.2	1902.9	2034.2
	1350.3	1964.9	2332.1
	1669.5	1946.6	1992.7
$\bar{x}$	<b>1491.0</b>	<b>1938.1</b>	<b>2119.6</b>
CV	10.92 %	1.64 %	8.73 %

Tabla VII. Fuerzas de adhesión determinadas en los geles con los 3 diferentes grados de entrecruzamiento estructural en mucosa sublingüal.

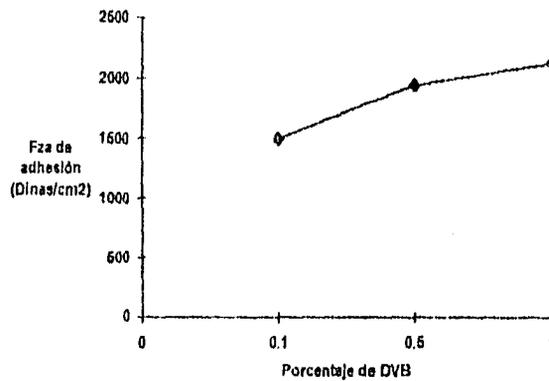


Figura 13. Fuerza de adhesión en función del porcentaje de entrecruzamiento del polímero DMA/MMA evaluado en mucosa sublingual.

### 3.4 RESULTADOS DE LA OBSERVACION DE LAS SUPERFICIES DE POLIMERO Y MUCOSA POR MICROSCOPIA ELECTRONICA

La micrografía electrónica permitió observar las superficies después del contacto entre la mucosa y el polímero, en estos se puede apreciar primeramente la superficie de la mucosa vaginal después de desprender el polímero, en las cuales se aprecia principalmente la necrosis celular después del entrecruzamiento.

La superficie polimérica muestra principalmente restos de moco adheridos a ésta y detalla la superficie comprobando que no es lisa completamente.



Fig. 14. Micrografía electrónica que muestra una zona de necrosis celular de la mucosa vaginal (aumento 450 X).

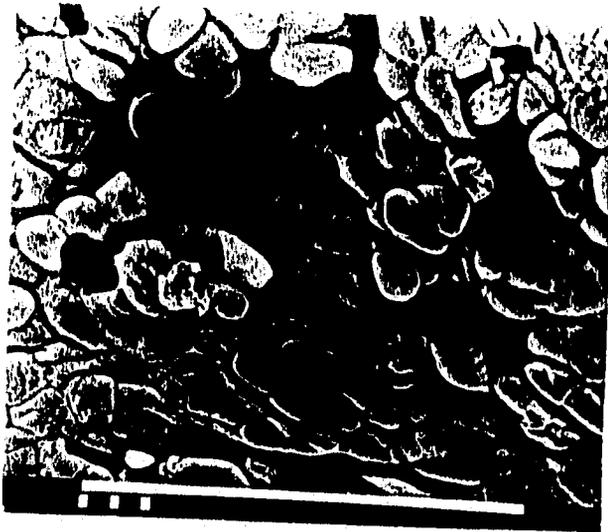


Fig. 15. Micrografía electrónica que muestra una zona de mucosa vaginal en la que se aprecia desprendimiento de células debido a la interpenetración (aumento 700 X).



Fig. 16. Zona de necrosis mostrada en la fig. 22, detallando más el espacio que ocupaba la célula al ser desprendida (aumento 4500 X).

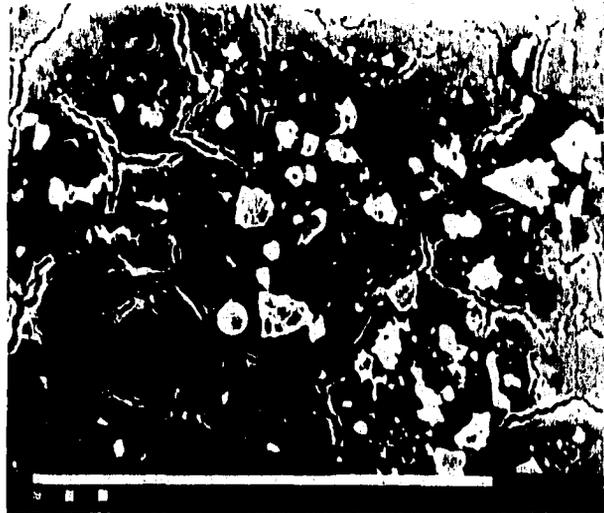


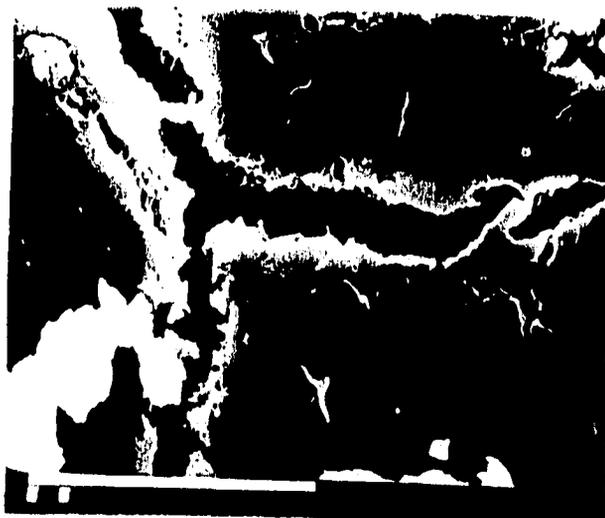
Fig. 17. Micrografía electrónica que muestra la superficie polimérica después de la adhesión con la mucosa vaginal (aumento 700 X).



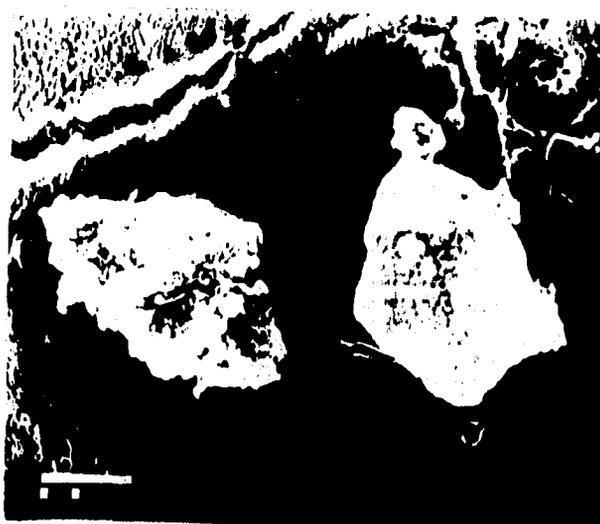
Fig. 18. Micrografía electrónica en la que se observan principalmente: restos de moco vaginal sobre el polímero (aumento 1000 X).



Fig. 19. Micrografía electrónica que muestra un contacto del polímero DMA/MMA 30/70% molar con 0.5 % de DVB.



(a)



(b)

Fig. 20. Micrografías electrónicas que muestran la superficie fracturada del polímero DMA/MMA 30/70% molar con 0.1 % (a) y 1 % de DVB (b).

#### IV. ANALISIS DE RESULTADOS

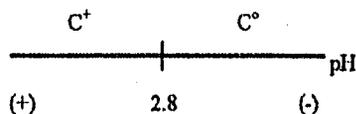
El comportamiento del hinchamiento del gel DMA/MMA 30/70% molar con 0.1% de DVB se muestra en las figuras 6 y 7, donde observamos que a pH's básicos o neutros (pH 9, 8.1, 7.3) existe un ligero hinchamiento y éste comienza a incrementarse a medida que el medio se torna más ácido (pH 6, 5, 3.7, 3.1 y 2.6). Tal fenómeno de hinchamiento puede ser debido a que cuando el gel polimérico se encuentra en un medio ácido, la presencia de iones hidronio, permite la ionización de los grupos amino presentes en la estructura del gel polimérico, con lo cual se genera una presión osmótica que permite que el agua comience a penetrar hacia el seno del gel, logrando la relajación de cadenas y su incremento en el volumen de estos.

El comportamiento antes encontrado, también ha sido observado a través de mediciones gravimétricas. Este último estudio ha mostrado que geles DMA/MMA 30/70 % molar con 0.1 % de DVB solo absorben un 8 % de agua a pH arriba de 6.6, mientras que el porcentaje de agua absorbido se incrementa hasta un 90 % a valores de pH abajo del valor señalado.<sup>(26,27)</sup>

En las mediciones de bioadhesión realizadas, se encontró que la máxima fuerza de bioadhesión en mucosa vaginal con el polímero DMA/MMA 30/70% molar con 0.1% de DVB fué a un tiempo de 10 min. (2383.0 Dinas/cm<sup>2</sup>), 15 min. para el polímero DMA/MMA 30/70% molar con 0.5% de DVB (3943.9 Dinas/cm<sup>2</sup>) y 5 min. para el polímero con 1% de DVB. Tal comportamiento se muestra en las figs.(8, 9 y 10). El incremento de la fuerza de bioadhesión puede ser debida al tiempo al cual permanecen humectándose los polímeros en el medio (pH 4.0), en el primer caso, el gel con 0.1 % de DVB, a un tiempo de 10 min., permitió relajar las cadenas de este y una posible interpenetración con las cadenas glicoprotéicas del moco vaginal se pudo llevar a cabo y debido a que la red polimérica no es tan densa, provocó que no hubiesen suficientes puntos para entrecruzarse ó retenerse las cadenas del polímero con las cadenas glicoprotéicas del moco, con lo cual se observa una fuerza de bioadhesión menor que en el caso del gel con 0.5 % de DVB, en este caso, el incremento de la fuerza de bioadhesión se atribuye a que el gel contiene mayores puntos de entrecruzamiento que en el gel anterior, ya que su red polimérica se incrementa con respecto

polimérico presenta una red polimérica mucho más densa que en el caso anterior, con lo cual existen mayores puntos de retención para las cadenas poliméricas, por lo que en este gel se ve mucho mayor la fuerza de bioadhesión encontrada.

Las figuras 12 y 13 muestran el aumento de la fuerza de bioadhesión conforme aumenta el porcentaje de DVB, para las mucosas intestinal y sublingual, lo mismo que para la mucosa vaginal, por el contrario, en mucosa gástrica se observa una disminución de la fuerza bioadhesiva a medida que se incrementa el porcentaje de DVB. Tal comportamiento se puede explicar por medio del siguiente esquema



Se sabe que las cadenas glicoprotéicas del moco se cargan negativamente a un pH mayor a 2.8<sup>(14)</sup>, por lo cual, cuando nos encontramos a un pH mayor a 2.8 (pH 4.0, 6.5 y 7.2), las cadenas glicoprotéicas del moco presentan una carga negativa y considerando que el gel polimérico al encontrarse en un medio ligeramente ácido, se genera una parcial de carga positiva en el gel polimérico, con lo cual la atracción de cargas opuestas es generada y la atracción de cadenas es posible que se lleve a cabo y una posible interpenetración se lleva a cabo, y considerando la densidad de la red polimérica al irse incrementando el porcentaje de DVB existen mayores puntos de retención para las cadenas glicoprotéicas por lo cual la fuerza de bioadhesión se ve incrementada.

En el caso de la mucosa intestinal, ocurre un caso similar, el pH (ligeramente básico) de igual forma permitió de alguna forma relajar las cadenas del gel polimérico, con lo cual al aumentar el grado de entrecruzamiento del polímero, se vio, incrementada la fuerza de bioadhesión.

La disminución observada en mucosa gástrica a medida que el porcentaje de DVB aumenta, puede ser debida a que la mucosa al estar en un medio ácido provoca que las cadenas glicoprotéicas presentes en el moco se cargen positivamente, mientras que el

polímero al estar en este medio presenta la misma carga, lo que produce una repulsión de cargas de tal forma que en el polímero con 0.1 % de DVB se logra una posible interpenetración, debido a que al no presentar una red polimérica tan densa permite la difusión de cadenas a través del polímero, y a medida que esta red se hace más densa se vuelve más difícil la difusión de estas, además que se incrementan los puntos de repulsión, por lo cual la fuerza de bioadhesión se ve disminuida.

Las micrografías muestran evidencias de la posible interacción que existió entre la superficie del polímero y la superficie de la mucosa, observándose en la fig. 14 una zona de necrosis, debida tal vez al momento de desprender ambas superficies, ya que probablemente al haber ocurrido una interpenetración entre ambas cadenas (glicoproteicas y poliméricas), originó que al momento de separarse, tal entrecruzamiento fuera tan considerable que algunas células fueron desprendidas de su lugar, provocando tal necrosis.

La fig. 15 muestra también algunas zonas en las cuales se observa el desprendimiento de células, detallando algunos lugares que ocupaban estas, lo cual puede comprobarse en la fig. 16, la cual muestra el lugar que ocupaba una de ellas.

La superficie polimérica se observa en las figs. 17 y 18, en donde se pueden apreciar restos de moco vaginal principalmente, retenidos en esta superficie tal vez por el fenómeno de interpenetración de cadenas, o bien, por la atracción de cargas entre ambas superficies.

La fig. 19 muestra un costado del polímero DMA/MMA con 0.5 % de DVB en donde se puede observar el interior del polímero.

Finalmente la fig. 20 muestra la superficie fracturada del polímero DMA/MMA con 0.1 % de DVB (a) y DMA/MMA con 1 % de DVB (b), tales fracturas fueron causa tal vez de producir con mayor eficacia la interpenetración de cadenas.

## V. CONCLUSIONES

El porcentaje de hinchamiento a pH's ácidos se ve mucho más favorecido que a pH's básicos, como ha sido mostrado previamente usando un método fotográfico.

El entrecruzamiento del gel polimérico y el pH rigen la fuerza de bioadhesión, de tal forma que al incrementar el grado de entrecruzamiento también aumenta la fuerza de bioadhesión (en la misma mucosa) a pH's no muy ácidos (pH 4, 6.5 y 7.5), sin embargo a pH's muy ácidos (pH 1.2) a un incremento del entrecruzamiento menor fuerza de adhesión.

La fuerza de bioadhesión aumenta en las mucosas vaginal, intestinal, sublingual e intestinal a medida que se incrementa el porcentaje de DVB, mientras que la fuerza de bioadhesión disminuye en mucosa gástrica a medida que el porcentaje aumenta.

Se encontró que las mejores fuerzas de bioadhesión fueron las evaluadas en mucosa gástrica, aún con el comportamiento observado.

Se determinó que el tiempo óptimo de humectación donde se encontró la máxima fuerza de adhesión en el polímero DMA/MMA con 0.1% de DVB fué de 10 min., 15 min. para el polímero DMA/MMA con 0.5% de DVB y 5 min. para el polímero con 1% de DVB.

La microscopía electrónica permitió observar las superficies de polímero y mucosa después del fenómeno de bioadhesión, y con ello verificar la posible interpenetración ocurrida entre las cadenas glicoprotéicas del moco y las del polímero, una vez que éstas fueron separadas.

Estos resultados sugieren, que geles polibásicos, inicialmente hidrofóbicos, tienen potencial como sistemas de liberación en medio ácido, como el que prevalece en la vagina, el estómago y la región sublingual.

## REFERENCIAS

- 1.- Atache, J.M. (1983). Biofarmacia. 2a. edición. Editorial El Manual Moderno. México. P.p 197-198, 204-206.
- 2.- Anders, R.; Merkle, H.P. (1989). "Evaluation of laminated muco-adhesive patches for buccal drug delivery". *Int. J. Pharm.* 49:231-240.
- 3.- Bremecker, K.D. *Pharm.Ind.* 45. 417 (1983).
- 4.- Ch'ng, H.S.; Park, H.; Kelly, P and Robinson, J.R. (1985). "Bioadhesive Polymers as Platforms for Oral Controlled Drug Delivery II: Synthesis and Evaluation of Some Swelling, Water-Insoluble Bioadhesive Polymers". *Journal of Pharmaceuticals Sciences*. 74(4) 399-405.
- 5.- Chien, Y.W. (1992). Novel Drug Delivery Systems. 2a. edición. Edit. Marcel Dekker, Inc. New York. P.p. 171-172, 532-533.
- 6.- Deasy, B. B.; O'Neal, C. T. (1989). "Bioadhesive dosage forms for peroral administration of timolol base". *Pharm. Acta. Helv.* 64:231-235.
- 7.- Duchêne, D.; Touchard, F. and Peppas, N. (1988). "Pharmaceutical and medical aspects of bioadhesive systems for drug administration". *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 14: 283-318.
- 8.- Dyvik, K.; Graffner Ch. (1992). "Investigation of the applicability of tensile testing machine for measuring mucoadhesive strength". *Acta. Pharm. Nord.* 4(2):79-84.
- 9.- Ganong, W. (1986). Fisiología Médica. (Traducción Orlando Morales Matamoros). 10a edición. Edit. El Manual Moderno. México. p.p. 407.

- 10.- Gurny, R.; Meyer, J.M and Peppas, N.A. *Biomaterials*. 5 336 (1984).
- 11.- Harris, D. and Robinson, J.R. (1992). "Drug Delivery via the Mucous Membranes of the Oral Cavity". *Journal of Pharmaceuticals Sciences*. 81(1)1-10.
- 12.- Ishida, M.; Machida, Y.; Nambu, N. and Nagai, T. *Chem. Pharm. Bull.* 29 810 (1981).
- 13.- Jimenez-Castellanos, M.R.; Zia, H.; Rhodes, C.T. (1993). " Assessment of an in vitro method for measuring the bioadhesiveness of tablets". *Int. J. Pharm.* 89:223-228.
- 14.- Longer, M. A.; Robinson, J. R. (1986). "Fundamental aspects of bioadhesion". *Pharmacy International*, 7:114-117.
- 15.- Longer, M. A.; Ch'ng, H. S.; Robinson, J. R. (1985). "Bioadhesive polymers as platforms for oral controlled drug delivery III: Oral delivery of chlorothiazide using a bioadhesive polymer". *J. Pharm. Sci.* 74:406-411.
- 16.- Marriot, C. (1983). " The effect of drugs on the structure and secretion of mucus". *Pharm. Int.* 4: 320-323.
- 17.- Peppas, N.A., in "Controlled drug delivery". Müller B.W. De., *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft stuttgart*, pp. 161. (1987).
- 18.- Ponchel, G.; Duchéne, D and Peppas, N.A. *Proc. Int. Symp. Controlled Release of Bioactive Materials*. 14, Toronto, 1987.
- 19.- Ponchel, G.; Touchard, F.; Wouessidjewe, D.; Duchéne, D. and Peppas, N.A. (1987). "Bioadhesive analysis of controlled-release systems. III. Bioadhesive and release behavior of metronidazole-containing poly(acrylic acid)-hydroxypropyl methylcellulose systems." *International Journal of Pharmaceutics*. 38:65-70.

- 20.- Quiroz Gutierrez, F. Tratado de Anatomía Humana. 22a. Edición. Edit. Porrúa. México, 1981. P.p 104-105, 128-135, 144-148.
- 21.-Richardson, J.L.; Farraj, N.F. and Illuni, L. (1992). "Enhanced vaginal absorption of insulin in sheep using lysophosphatidylcholine and a bioadhesive microsphere delivery system." *International Journal of Pharmaceutics*. 88:319-325.
- 22.- Robinson, J.R., Lee L., Controlled Drug Delivery, 2a ed. Drug Pharm Sci., 29, Marcel Dekker. INC. USA. Cap 1. (1987).Pag. 125.
- 23.- Romanes, G.J. Manual de Anatomía. Edit. Inter-medica. Argentina, 1977. P.p 184-185.
- 24.- Sanzgiri, Y.D; Topp, E.M; Benedetti, L. and Stella, V. J. (1994). "Evaluation of mucoadhesive properties of hyaluronic acid benzyl esters". *Int. J. of Pharmaceutics*. 107:91-97.
- 25.- Siegel, R. A.; Falamarzian, M.; Firestone, B. A.; Moxley, B. C. (1988). "pH-Controlled release from hydrophobic/polyelectrolyte copolymer hydrogels". *Journal of Controlled Release*. 8:179-182.
- 26.- Siegel, R.A.(1990) "pH-Sensitive gels: swelling equilibria, kinetics, and applications for drug delivery" en *Pulsed and Self-regulating drug delivery* (J.Kost,ed), CRC Press, pp 129-157.
- 27.- Siegel, R.A y Firestone B.A. (1988). "pH-Dependent Equilibrium Swelling properties of hydrofobic polyelectrolyte copolymer gels". *Macromolecules* 21:3254-3259.
- 28.- Siegel, R.A, Frestone, B.A and Cornejo Bravo J. (1991). "Hydrophobic weak polybasic gels: Factors controlling swelling equilibria", en Polymer Gels.- Fundamentals and Biomedical Applications (D. Derossi, K. Kajiwara, Y. Osada y A. Yamauchi, Eds). Plenum Press, pp 309-317.

- 29.- Takayama, K.; Hirata, M.; Maehida, Y.; Masada, T.; Sanuan, T. And Nagai, T. (1990).  
"Effect of Interpolymer Complex Formation on Bioadhesive Property and Drug Release  
Phenomenon of Compressed Tablet Consisting of Chitosan and Sodium Hyaluronate."  
*Chem. Pharm. Bull.* 38(7)1993-1997.
- 30.- Thernes, F.; Rozier, A.; Plazonnet, B. and Grove, J. (1992). "Bioadhesion: The effect  
of polyacrylic acid on the ocular bioavailability of timolol". *International Journal of  
Pharmaceutics.* 81:59-65.
- 31.- Tortora, G.J.; Anagnostakos, N.P. Principios de Anatomía y Fisiología. 5a. edición.  
Edit. Harla. México, 1989. P.p 40.
- 32.- United States Phramacopeia XXII; National Formulary XVII. United States  
Pharmacopeia Convention, Inc. Oficial from January 1, 1990. USA. P.p 1788-1789.
- 33.- Villalobos G. R., López A. J. "Desarrollo de un nuevo método para evaluar  
bioadhesión de polímeros. Influencia del tamaño de partícula y tiempo de humectación  
sobre la fuerza de adhesión". Tesis. FES-C. U.N.A.M. (1992). Pag. 18-20.