

Sistemas de liberación Bioadhesivos

Bioadhesive delivery systems

RODRÍGUEZ, I.C.; CEREZO, A.; SALEM, I.I.

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia
Universidad de Granada, 18071 Granada.
E-mail: icrgalan@platon.ugr.es

RESUMEN

Los mucoadhesivos y el fenómeno de mucoadhesividad se han desarrollado en las últimas décadas, particularmente en Tecnología Farmacéutica, pues al incorporarse a diversas formas farmacéuticas ocasionan incremento en el tiempo de permanencia del medicamento en el lugar de absorción, prolongando la de efectividad del fármaco. También puede formularse como sistemas de liberación controlada.

En el trabajo se presenta una visión general de los aspectos más significativos de la mucoadhesión: composición del mucus, interacciones, polímeros y factores influyentes en el fenómeno de mucoadhesión, y se hace referencia a las vías de administración más relevantes para la aplicación de preparados mucoadhesivos.

PALABRAS CLAVE: mucoadhesión, sistemas de liberación.

ABSTRACT

The mucoadhesives and the phenomena of mucoadhesiveness have made great progress over the last decades, particularly in Pharmaceutical Technology, since they are incorporated into a variety of Pharmaceutical Dosage Forms increasing the residence time of the drug at the absorption site, extending the efficiency of the drug. Also they can be formulated as controlled drug delivery systems.

In the paper an overview of the most significant aspects of mucoadhesions is presented: mucus compositions, interactions, polymers and the mucoadhesion phenomena most influential factors, making references to the most relevant administration routes of mucoadhesives preparations.

KEY WORDS: mucoadhesion, delivery systems.

INTRODUCCION

La investigación básica farmacéutica se centra, desde hace muchos años, en la búsqueda de nuevas moléculas que den respuesta terapéutica a las enfermedades aún por resolver y a las de última aparición. No por ello olvida a los fármacos clásicos de actividad reconocida y contrastada, ni a los de reciente incorporación al arsenal terapéutico, sino que los retoma y por medio de modificaciones estructurales, intenta lograr acciones terapéuticas más selectivas, duraderas y/o con menor intensidad y número de efectos

colaterales no deseables para el organismo enfermo. De esta manera incide en las propiedades inherentes del medicamento como: seguridad y eficacia.

De forma simultánea a la investigación de nuevas moléculas de fármacos o de su mejora, la investigación y desarrollo galénico lleva a cabo trabajos dirigidos a la búsqueda de novedosas formas de administración; que, también, suponen un claro beneficio para el paciente, por cuanto optimizan la actividad terapéutica al:

—Aprovechar totalmente la cantidad de fármaco administrada mediante reducción al máximo de la dosis incluida en el medicamento.

—Disminuir o eliminar el riesgo de efectos no deseados (secundarios y tóxicos) de los medicamentos.

—Mejorar la pauta posológica buscando los siguientes objetivos: una vía de administración más cómoda y la reducción del número de tomas/día, en el intento de conseguir una dosis única cada veinticuatro horas, y tanto mejor cuanto los intervalos de tiempo sean cada vez más amplios.

Así surgieron las formas farmacéuticas de *liberación retardada* (el fármaco se libera global y masivamente, pero no de forma inmediata a su administración sino al cabo de un cierto tiempo prefijado), de *liberación prolongada* (tras la liberación inmediata de una dosis inicial de principio activo continua liberando cantidades que aseguran niveles plasmáticos terapéuticos durante al menos 6-8 horas) y formas de *liberación sostenida* (después de la cesión inicial de fármaco la liberación se prolonga durante un tiempo relativamente largo, normalmente 24 horas).

Hoy se prefiere el término, más general, de *formas farmacéuticas o sistemas de liberación modificada* donde se incluyen todas aquellas que en su diseño intervienen, de una u otra forma, modificaciones en el proceso tecnológico que son determinantes del lugar de liberación (formas o sistemas de liberación *diferida*, que incluyen las formas enterosolubles y las de liberación colónica) y del control de la liberación del fármaco (formas o sistemas de liberación *controlada*).

Las formas de **liberación controlada** permiten la prolongación del tiempo de cesión del activo medicamentoso a partir de la forma de dosificación, como sucede en la concepción clásica (prolongada o sostenida) y, además, controlan su

liberación para que ésta se realice de acuerdo con una cinética preestablecida y reproducible. En otras palabras, consigue una mayor duración de los niveles plasmáticos eficaces y una liberación del principio activo perfectamente definida y reproducible.

Hay que destacar que el gran avance en la investigación de estas formas de dosificación va paralelo, por un lado a los adelantos en el conocimiento de nuevas sustancias poliméricas que son la base de la formación de sistemas matriciales y reservorio que controlan la liberación y, por otro, a la mayor consideración y profundización en los conocimientos de aquellos factores fisiológicos implicados en el funcionamiento de los sistemas de liberación controlada.

Sin considerar el periodo de tiempo de liberación del fármaco desde la forma de administración, la magnitud de la absorción está determinada por el tiempo de permanencia del medicamento en el lugar de absorción. De ahí que una de las limitaciones que presentan las formas de liberación controlada se encuentre en su permanencia en el lugar de absorción o de acción durante tiempo suficiente, es decir, poder localizarlas en un lugar concreto del organismo. Por ejemplo, después de la administración de una solución oftálmica se dispone de menos de dos minutos para su absorción, ya que es retirada con celeridad por el drenaje ocular. La capacidad de aumentar el tiempo de permanencia de la solución y, por tanto, de contacto fármaco/lugar de absorción mejoraría de forma neta la biodisponibilidad del medicamento. En la administración oral, la absorción de fármacos está limitada por el tiempo de tránsito gastrointestinal de la forma farmacéutica. Como muchos fármacos se absorben únicamente en la parte superior del intestino delgado, la localización de la forma de administración oral en el estómago o en el duodeno mejoraría significativamente la magnitud de la absorción del mismo.

BIOADHESION Y MUCOADHESION

El término relativamente nuevo de bioadhesión describe la capacidad de ciertas macromoléculas, sintéticas o biológicas, de adherirse a los tejidos del organismo. Esta definición es probablemente suficiente para identificar el fenómeno de la simple adhesión. En efecto, todo material puede adherirse a un tejido biológico sobre todo a las mucosas,

gracias a la naturaleza viscosa de la capa que le recubre sin que en ello intervenga ligazones específicas propios del polímero y del tejido. Por tanto no habrá bioadhesión real sin que se establezca una interrelación entre algunas agrupaciones químicas concretas de los polímeros y los tejidos biológicos o interpenetración de cadenas.

Pues bien, teniendo en cuenta que la mayoría de las vías de administración de fármacos están revestidas de una capa de mucus, surgió la idea de adaptar el fenómeno de *adhesión* (unión durante un tiempo suficientemente prolongado de dos superficies por fuerzas interfaciales de tipo físico y/o químico) a la fijación de la forma farmacéutica a una zona concreta del cuerpo, desde donde se liberará el fármaco. Esto corresponde a un fenómeno de *bioadhesión* (una de las superficies adheridas es de naturaleza biológica) y más específicamente de *mucoadhesión*, dado que una de las superficies es una membrana mucosa (capa celular), o bien a la capa de mucina que recubre esta membrana superficial. A las correspondientes formas de administración que se fijan a las mucosas se les denominan *mucoadhesivas*, siendo su objetivo mantenerse fijadas en el lugar donde se realiza la liberación y/o absorción del fármaco prolongando el tiempo de permanencia, a pesar de las circunstancias naturales que se oponen.

El nacimiento de las formas mucoadhesivas suele situarse sobre 1947 con el uso de la goma de tragacanto y los polvos adhesivos dentales que incorporaban penicilina para uso odontológico. Posteriormente, se desarrolla el Orahesivo (carboximetilcelulosa sódica, pectina y gelatina) y Orabase (mezcla de carboximetilcelulosa sódica, pectina y gelatina en una base de aceite mineral/polietileno), ambos excipientes mucoadhesivos para la cavidad oral. En los años 70, entre otros investigadores, destacan Chen y Cyr por sus trabajos en mucoadhesión. En este periodo ya se consiguieron preparados mucoadhesivos eficaces. Es en la década de los ochenta cuando se lleva a cabo una amplia y sistemática investigación en el tema, incidiéndose sobre las limitaciones que imponen las variables fisiológicas de los diferentes lugares de aplicación, el estudio e incorporación de nuevos polímeros bioadhesivos responsables de la interacción con las mucosas y se toman en consideración como una posibilidad relevante para el diseño de formas de liberación durante largos periodos de tiempo y cinética de cesión de orden cero (liberación controlada).

La investigación actual sobre formas de administración mucoadhesivas se encuentra en una etapa relativamente avanzada, si bien quedan aspectos importantes por dilucidar. Son ejemplos de ello el conocimiento, con exactitud, de la naturaleza de las interacciones que ocurren en la interfase tejido-mucoadhesivo y la especifici-

dad mucoadhesiva en su doble vertiente: a) especificidad del polímero mucoadhesivo por la mucina, lo que contribuiría a limitar su adherencia sobre otras superficies, y b) especificidad por el lugar de adhesión, lo que significa reconocimiento del lugar óptimo que permitiría dirigir a la forma farmacéutica al blanco (estómago, duodeno, colon, etc.) aumentando al máximo la eficacia terapéutica.

La investigación y el desarrollo de las formas bioadhesivas tienen un particular atractivo debido a que con ellas se intenta lograr, entre otros, los siguientes objetivos:

—Localización del sistema medicamentoso en una región determinada del organismo superando, hasta cierto punto, los procesos naturales de eliminación local y/o evacuación de las cavidades.

—Incremento del tiempo de permanencia del medicamento en dicha región por disminución de la velocidad de tránsito, consiguiendo un aumento neto del tiempo de efectividad del medicamento.

—Optimización de la absorción por incorporación de promotores de absorción, modificadores de pH, etc., a la forma de administración.

—Mejoría sustancial en el contacto del fármaco disuelto con la mucosa a través de la cual se realiza el fenómeno de absorción.

—Pueden formularse como sistemas de liberación prolongada o controlada de la sustancia activa.

—Posibilidad de administrar sustancias de fácil degradación (péptidos, proteínas) pues al lograrse el contacto íntimo entre mucoadhesivo y mucosa (a través de la cual se efectúa la absorción) se minimizar la alteración de estas sustancias por el medio biológico del entorno.

Las formas mucoadhesivas cuentan con unas ventajas más que apoyan su creciente interés:

a) Diversas y abundantes vías de administración desde donde puede obtenerse efectos terapéuticos sistémicos y/o localizados. Los lugares potencialmente aptos para la aplicación de los mucoadhesivos incluyen las cavidades gastrointestinal, rectal y bucal, la nariz y la vía respiratoria, el ojo y la zona vaginal. Todas ellos tienen en común ofrecer una capa externa mucosa tapizada por mucus.

b) En relación con las características fisicoquímicas del fármaco es posible presentarle en variadas formas farmacéuticas bioadhesivas adaptadas a la vía de administración óptima que den respuesta a las necesidades terapéuticas del

paciente. Con tal motivo se han estudiado y puesto en mercado comprimidos, formas multiparticulares

(pelet, micro y nanopartículas), pomadas, geles y películas o parches mucoadhesivos.

MUCUS

Queda fuera del alcance de este artículo la consideración "in extenso" de la estructura y función de la capa de mucus, sin embargo es necesario una breve alusión a ella y a la mucina como componente de mayor implicación en los fenómenos de adhesión.

El mucus es una secreción viscosa, translúcida que forma una capa continua, delgada y adherente en la superficie de la mucosa epitelial, cuyo espesor varía desde 50 a 450 μm en humanos. Las funciones fundamentales son la lubricación y la protección de las células epiteliales subyacentes de agresiones de tipo mecánico o químico y a la degradación bacteriana. El mucus está en constante renovación habiéndose establecido un equilibrio dinámico entre la cantidad continuamente secretada por las células y la pérdida por acción mecánica, proteólisis o por solubilización de las moléculas de mucina que, con carácter temporal, forma capas externas a las de gel adherente de mucus.

En su composición destacan las mucinas, glicoproteínas de alto peso molecular (2×10^6 a 14×10^6) capaces de formar geles viscoelásticos con un contenido acuoso que puede superar el 95 %. Además, se encuentran sales inorgánicas, proteínas y lípidos. La composición exacta del mucus así como el espesor de la capa mucosa varían considerablemente dependiendo de la especie animal y, a su vez, de la ubicación anatómica y del estado fisiopatológico de la persona, factores a tener muy en cuenta en el diseño de la forma bioadhesiva.

Las grandes moléculas de glicoproteínas con las que tiene que interactuar el preparado están formadas por varias partes. En la figura 1 se muestran dos modelos de estructura de la glico-

proteína del mucus, (tomada de Marriott C. y Gregory N.P. 1990). Una unidad fundamental de peso molecular 500000 que consiste en un esqueleto peptídico de alrededor de 800 aminoácidos ricos en serina, treonina y prolina. En una porción importante, y a través de los restos hidroxílicos (treonina y serina) establece uniones O-glicosídicas con cadenas oligosacarídicas (subunidades) de distinta composición y tamaño (entre 2 y 20 azúcares, con un promedio de 8).

En su composición el número de azúcares se limita a (figura 2): galactosa, fucosa, N-acetilglucosamina, N-acetilgalactosamina y ácido acetilneuramínico (ácido siálico) que se agrupan en diversas combinaciones, terminando en un grupo L-fucosa o de ácido siálico.

El conjunto de cadenas laterales constituye el 70-90 % del peso de la glicoproteína debido a que el esqueleto proteico posee aproximadamente una cadena de carbohidratos por cada cuatro aminoácidos. La "región desnuda", que no contiene cadenas laterales, comprende el 25 % de la proteína siendo por esta zona susceptible de ataques enzimáticos con acortamiento de la molécula, y de formación de enlaces reticulados con otras moléculas de mucina o de asociación entre ellas por medio de enlaces disulfuro.

Debido al ácido siálico (pK_a 2,6) y a los grupos sulfato que llevan algunos azúcares, las moléculas de mucina se comportan como un polielectrolito aniónico a pH neutro. La carga de la mucina en relación con la adhesividad de las formas farmacéuticas es de crucial importancia; referido a los polímeros de carga aniónica la máxima interacción ocurre cuando ambos no están cargados, aspecto sobre el que se abundará más adelante.

INTERACCIONES EN BIOADHESION

La dilucidación de los mecanismos de interacción entre el substrato biológico y los polímeros bioadhesivos son fundamentales para el desarrollo de estos sistemas farmacéuticos. La mayor parte de los autores destacan dos tipos de interacciones.

a) Interacciones *físicas o mecánicas*. Se producen a través del contacto íntimo entre el polímero bioadhesivo (A) y la superficie irregular del mucus (B), según esquema de la figura 3. En la interfase de contacto se origina una

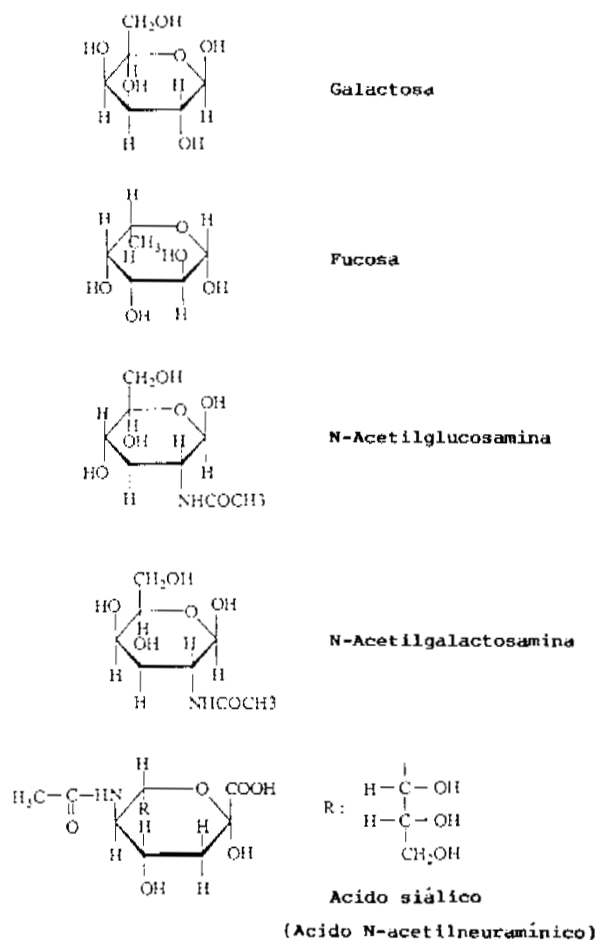
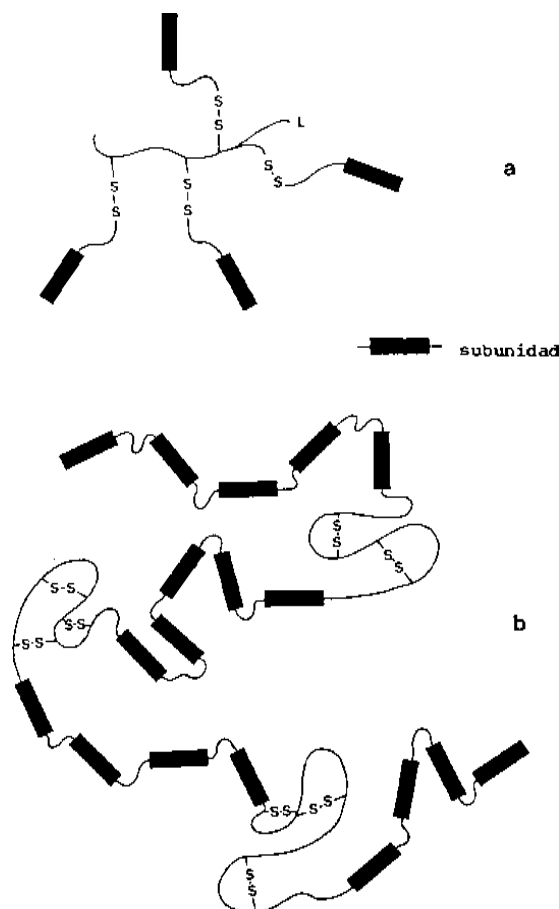


FIGURA 1.- Estructuras macromoleculares propuestas para las glicoproteínas del mucus. a) modelo no lineal, b) modelo lineal.

FIGURA 2.- Carbohidratos de la mucina.

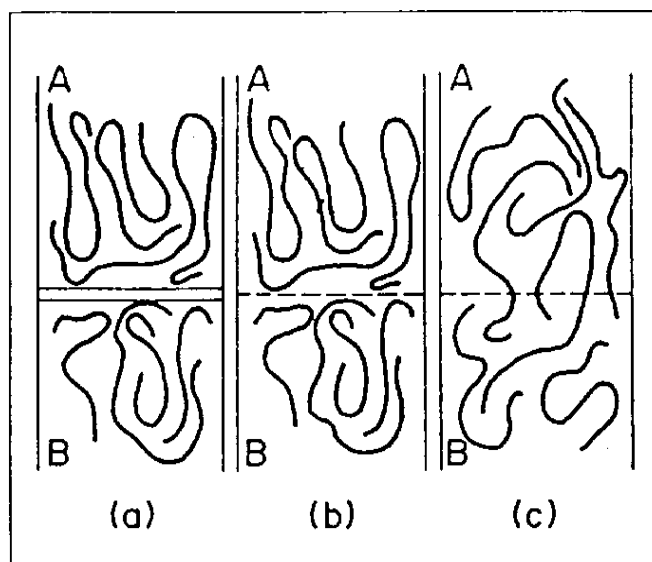


FIGURA 3.- Modelo representativo de la interpenetración molecular del polímero bioadhesivo A, con las glicoproteínas del mucus B. (a) (b) y (c) representan sucesivos estadios de acercamiento, contacto superficial e interpenetración polímero mucoadhesivo/glicoproteínas del mucus.

interpenetración de las moléculas del polímero en el gel del mucus y al contrario, dando lugar a uniones semipermanentes, no específicas, que si bien no pueden ser consideradas de importancia en bioadhesión, suponen una primera fase que promueve la posterior interacción química propiamente bioadhesiva. Serán factores positivos para configurar esta trabazón mecánica, la fluidez y flexibilidad molecular del polímero, la viscosidad del bioadhesivo y la rugosidad del sustrato. Por otro lado, es tiempo dependiente porque requiere la difusión de las moléculas del polímero y la formación de entramados entre las cadenas.

b) Enlaces *químicos*. El establecimiento de enlaces químicos primarios, tipo covalente o iónico, entre las dos entidades reaccionantes originan enlaces muy estables de interés en campos como odontología y ortopedia. Bajo el punto de vista de la bioadhesividad los enlaces químicos secundarios, de menor energía, poseen características más idóneas a la bioadhesión por su transitoriedad. La interacción entre dos de estas moléculas es el resultado de fuerzas de atracción y repulsión. La cuantía de estos dos fenómenos determina si interaccionan o no. Para que pueda ocurrir mucoadhesión, la interacción atractiva debe ser mayor que la repulsión no específica. Las interacciones atractivas provienen de las fuerzas de Van der Waals, atracción electrostática, enlaces de hidrógeno e interacción hidrófoba. Las interacciones repulsivas ocurren por la repulsión electrostática y estérica.

Interacciones atractivas

Las fuerzas de *Van der Waals*, están siempre presentes entre las moléculas, incluso cuando son totalmente neutras. Juegan su papel en un número importante de fenómenos como adhesión, tensión superficial, adsorción, agregación de las partículas en solución acuosa, etc. Puesto que la energía de interacción es inversamente proporcional a la sexta potencia de la distancia entre las moléculas, la interacción disminuye rápidamente con la distancia.

Enlaces de hidrógeno. La formación de múltiples enlaces de hidrógeno entre dos macromoléculas acuosolubles aumenta la fuerza de interacción intermolecular de forma que podría conducir, en algunos casos, a la precipitación desde su estado de solución.

Los grupos carboxilos de los polímeros en forma no ionizada son responsables de la formación de puentes de hidrógeno, por ello, de acuerdo con su pK_a , el pH del medio determinará la posibilidad del establecimiento de este tipo de interacciones. Por ejemplo, el pK_a del ácido poliacrílico es 4,9 a fuerza iónica 0,5; el pH de la solución debe ser inferior a 4,9 para que el ácido poliacrílico sea efectivo en la formación de puentes de hidrógeno. La interacción entre el ácido poliacrílico y la capa de mucus es máxima a pH 3 o por debajo de 3, disminuye paulatinamente conforme aumenta el pH, y no se observa ninguna interacción por encima de pH 5. La presencia de un número determinado de grupos carboxilos no disociados es necesaria para la formación de complejos estables mediante puentes de hidrógeno.

Atracciones electrostáticas. Las interacciones electrostáticas atractivas entre polielectrolitos de cargas contrarias en medio acuoso conducen a la formación de complejos insolubles. La interacción de las moléculas de mucina con los polianiones depende del pH del medio.

Interacciones repulsivas

Repulsión electrostática. Dos polielectrolitos de igual carga se repelen. Las moléculas de mucina se cargan negativamente a pH 7 debido a los grupos ácido del siálico y los sulfato. A pH 7, la mayoría de los polielectrolitos aniónicos, como por ejemplo el ácido poliacrílico, se ionizan por lo que la interacción con la mucina a pH 7 es fuertemente repulsiva.

Repulsión estérica. En ausencia de interacciones atractivas fuertes (atracciones iónicas, puentes de hidrógeno, interacciones hidrófobas o combinaciones de estas) las moléculas de polímero tienden a repelerse por interacciones estéricas.

En suma, el proceso de mucoadhesión implica a tres zonas: a) la superficie del sistema mucoadhesivo, b) la superficie de la mucosa biológica y c) la capa interfacial entre las dos superficies, la cual está integrada originariamente por mucus (al menos al inicio). Un íntimo contacto entre el mucus y la sustancia bioadhesiva inicia el proceso que es seguido por interdifusión (enredos) e interpenetración de ambas fases (mucus y sustancia adhesiva) formando varios enlaces que comprenden interacciones electrostáticas e hidrofóbicas, puentes de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals.

POLIMEROS BIOADHESIVOS

Todo sistema bioadhesivo debe sus propiedades a la inclusión de uno o varios tipos de moléculas poliméricas que, en condiciones apropiadas, son capaces de establecer interacciones con la superficie biológica, reteniendo así la forma liberadora de fármaco. Evidentemente esas condiciones apropiadas no solo dependen de las características químicas y estructurales del polímero bioadhesivo sino también de factores fisiológicos y variaciones experimentales.

Las moléculas estudiadas como mucoadhesivos son numerosas. Se incluyen las clásicas formadoras de hidrocoloides, de múltiple y variado uso tecnológico: goma de tragacanto (alta concentración), goma guar, goma de karaya (alta concentración), alginato sódico, gelatina, quito-

sano; derivados de la celulosa como metilcelulosa (bajo peso molecular), carboximetilcelulosa sódica (alto peso molecular), hidroxietil celulosa, hidroxipropilcelulosa y otras. Polietilenglicoles (alto peso molecular), alcohol polivinílico, carbopol, polímeros y copolímeros del ácido acrílico y metacrílico, polialquilcianoacrilatos, policarbofil, etc. Otros han sido sintetizados específicamente para alcanzar óptimos resultados de bioadhesividad y se han formulado precisas combinaciones de polímeros cuya composición cuali y cuantitativa ha sido objeto de patentes.

Hunt et al. (1987) recogen en su artículo una serie de polímeros, ordenados en función de la fuerza adhesiva por Smart (1984) (tabla I).

TABLA I. Ordenación de algunos polímeros en función de su fuerza mucoadhesiva.

POLIMERO EVALUADO	Fuerza Adhesiva Media (%)	Desviación Estandar
Carboximetilcelulosa sódica	192,4	12,0
Acido poliacrílico	185,0	10,3
Tragacanto	154,4	7,5
Poli(metilvinileter co-anhidrido maléico)	147,7	9,7
Óxido de polietileno	128,6	4,0
Metilcelulosa	128,0	2,4
Alginato sódico	126,2	12,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	125,2	16,7
Metiletilcelulosa	117,4	4,2
Almidón soluble	117,2	3,1
Gelatina	115,8	5,6
Pectina	100,0	2,4
Polivinilpirrolidona	97,6	3,9
Polietilenglicol	96,0	7,6
Alcohol polivinílico	94,8	4,4
Polihidroxietilmetacrilato	88,4	2,3
Hidroxietilcelulosa	87,1	13,3

La tabla II ofrece una clasificación cualitativa de la capacidad adhesiva de polímeros bioadhesivos.

La consideración "in extenso" de los factores influyentes en una óptima bioadhesión excede a las pretensiones de este artículo, en todo caso solo haremos un breve comentario. Numerosos

estudios han indicado la existencia de un *peso molecular* preferente del polímero al cual la mucoadhesión se muestra máxima. Parece lógico puesto que la interpenetración (o difusión) de las moléculas poliméricas se ve favorecida en polímeros de bajo peso molecular, en tanto que el entramado es propicio a los de alto peso

TABLA II. Clasificación cualitativa de la capacidad adhesiva de polímeros bioadhesivos.

BUENO O EXCELENTE	Acido poliacrílico Alginato sódico Carbopol Carbopol e Hidroxipropilmetilcelulosa Carbopol 934 y EX 55 Carboximetilcelulosa sódica Carragenato Goma guar Hidroxietilcelulosa Homopolímeros y copolímeros de ácido crílico y butilacrilato Metilcelulosa 10 cPs PEG de peso molecular muy alto Poliacrilamida Policarbofil Tragacanto
MEDIANO	Acido poliacrílico reticulado con sacarosa Acido polimetacrílico Carbopol base con vaselina/parafina hidrofílica Goma de karaya Hidroxipropilcelulosa Gelatina
POBRE	Acacia Acido algínico Agar-agar Amilopectina Carboximetilcelulosa cálcica Polihidroxietilmetacrilato (PHEMA) Metilcelulosa, mayor de 100 cPs Pectina Polietilenglicol Polivinilpirrolidona Carragenato degradado Dextranos

molecular. Pero el peso molecular no parece ser un parámetro determinante, a no ser en la serie de un compuesto concreto, porque la configuración que tenga o pueda adoptar en función de las otras circunstancias condiciona su grado de hinchamiento en agua, flexibilidad y movilidad, propiedades implicadas en la aptitud para la interacción biológica. La configuración lineal favorece la interpenetración, en la configuración no lineal muchos grupos funcionales activos a la adhesión quedan enmascarados o apantallados por el enrollamiento de la molécula, necesitando mayor

peso molecular que le permita disponer de suficientes grupos hidrófilos que formen enlaces con las moléculas de mucina. Debe tenerse en consideración la longitud crítica de la molécula a la que sea más eficiente la bioadhesión.

Estructura química y tipo de grupos funcionales. Las moléculas de mucina están cargadas negativamente a pH neutro por tanto, debido a las fuertes interacciones que se establecen entre electrolitos de carga contraria, los policatiónicos podrían ser excelentes mucoadhesivos a pH neutro; por en contrario, a bajos valores de pH, donde

la mucina no se encuentra cargada, los policatiónicos serán poco efectivos.

A pH ácido, los polianiónicos son buenos mucoadhesivos por su capacidad de formación de puentes de hidrógeno con numerosos grupos hidroxilos de los carbohidratos de la mucina. Los polianiónicos débiles, por ejemplo el ácido poliacrílico, están protonados a pH bajo comportándose como donadores de protones para los puentes de hidrógeno. A pH neutro, hasta los polianiones más débiles están totalmente ionizados y la interacción con la mucina, electronegativa, es siempre repulsiva.

La *flexibilidad* de las cadenas de un polímero es importante para la interpenetración y el entramado. Cuando los polímeros hidrófilos se entrecruzan, la movilidad de las cadenas disminuyen. A mayor densidad de enlaces cruzados la longitud efectiva de la cadena que puede penetrar en el mucus disminuye reduciéndose la fuerza mucoadhesiva.

Numerosos investigadores (Chen y Cyr, Park y Robinson, Smart et al., Peppas y Buri, entre otros) han trabajado para poder reseñar las características moleculares requeridas para la mucoadhesión, llegando a conclusiones muy similares pero quizás no tan resolutivas como se quisiera: serán moléculas lineales o poco ramificadas por ser estas impedimentos estéricos al establecimiento de enlaces, de alto peso molecular, con grupos funcionales hidrófilos capaces de formar puentes de hidrógeno (amino, hidroxilo, carboxilo o sulfato, siguiendo este orden la efectividad de las uniones), con cargas aniónicas intensas (polianiónicos con preferencia a policatiónicos o neutros), flexibilidad suficiente para penetrar la malla mucosa o hendiduras del tejido y con adecuadas características de tensión superficial para la mojadura del mucus/superficie del tejido mucoso. A este respecto las cargas de la red molecular del polímero facilita la entrada de cantidad suficiente de agua, prerequisite para la mucoadhesión porque este agua debe provocar la hidratación, el hinchamiento y expansión del gel haciendo posible la movilización de las cadenas del polímero bioadhesivo que expone todos los lugares de unión facilitando la interdifusión o interpenetración con el mucus (fig. 3).

Concentración del bioadhesivo. La concentración del polímero bioadhesivo es importante en el desarrollo de una intensa unión. Cuando el polímero se encuentra humedecido, altas concentraciones del polímero controlan la liberación de

la dosis de fármaco de la formulación, pero manifiesta pequeña adhesión con el mucus porque el polímero adquiere una conformación replegada no disponiendo de grupos suficientes para el establecimiento de interacciones adhesivas. Si la concentración decrece las uniones se intensifican. Sin embargo, una concentración muy baja favorece la interpenetración pero la unión es inestable debido al escaso número de moléculas que penetra por unidad de volumen. Para formas secas se necesitan concentraciones elevadas de los polímeros para potenciar la fuerza de adhesión.

La consideración de *factores* de tipo *fisiológico* contribuye al éxito del diseño de un sistema mucoadhesivo. La renovación natural de las moléculas de mucina de la capa de mucus es importante al menos por dos razones. a) Se supone que la renovación de mucina limita el tiempo de residencia de los mucoadhesivos en la capa de mucus. Independientemente de la intensidad de la fuerza adhesiva son despegados de la superficie a causa de la renovación natural de la mucina. Puede incluso que la cadencia de renovación sea diferente en presencia de mucoadhesivos, aunque no hay información suficiente. b) La renovación de mucina produce un sustancial incremento de moléculas solubles de mucina. Estas interaccionan con el sistema mucoadhesivo antes de que tengan la oportunidad de realizarlo con la capa de mucus, lo que supone una contaminación de la superficie y un hecho desfavorable a la mucoadhesión con la superficie de los tejidos. La renovación de la mucina puede depender también de otros factores como la presencia de alimento.

En *estados patológicos* se sabe que las propiedades fisicoquímicas del mucus se modifican en el curso de la enfermedad. Afectan, por ejemplo, a diferentes mucosas la úlcera gástrica, colitis ulcerativa, fibrosis quística, resfriado común, infecciones bacterianas o fúngicas del aparato reproductor femenino y las infecciones del ojo. Los cambios estructurales exactos que suelen tener lugar en el mucus no están del todo dilucidados. Dado que los mucoadhesivos han de usarse en estados patológicos las características de los mucoadhesivos han de evaluarse bajo las mismas condiciones.

Dependiendo de la vía de administración se puede o no efectuar una *presión inicial* sobre la superficie de aplicación del mucoadhesivo, lo cual afecta a la profundidad de la interpenetración. Si

se aplica una presión alta durante periodos de tiempo suficientemente largos los polímeros se convierten en mucoadhesivos aunque no tuvieran fuerza de atracción con la mucina. Se ha observado que el ácido poliacrílico reticulado y el ácido polimetacrílico se adhieren al tejido gástrico incluso en ausencia de presión, pero el polihidroxietilmetacrilato es repulsivo si no se aplica presión, su interpenetración en la capa mucosa del tejido gástrico es escasa en ausencia de presión (Park y Robinson 1985).

Junto con la presión, el *tiempo de contacto inicial* entre los mucoadhesivos y la capa mucosa pueden afectar de forma decisiva la funcionalidad del sistema. El tiempo de contacto

inicial determina la extensión de la hidratación y del hinchamiento de los polímeros de alto peso molecular con estiramiento de las cadenas poliméricas y la interpenetración con la malla formada por las cadenas glicoproteicas de la mucina, por ello la fuerza adhesiva se incrementa a medida que el tiempo de contacto inicial aumenta. No obstante, este tiempo tiene que estar basado en la viabilidad del tejido. Es fácilmente controlable cuando los mucoadhesivos se administran a zonas como ojo, boca y nariz pero cuando el mucoadhesivo se destina al tracto gastrointestinal el tiempo inicial de contacto no se puede controlar, siendo uno de los problemas de la aplicación de los mucoadhesivos en esta zona.

FORMAS FARMACEUTICAS

Conceptualmente la forma farmacéutica bioadhesiva (o sistema bioadhesivo) se concibe como la inmovilización de un sistema portador del fármaco sea en su lugar de acción, o a nivel de la membrana biológica que permite su absorción óptima. En el caso de que esté destinado a ejercer una acción local, el aumento de la concentración del principio activo durante un tiempo prolongado conlleva un crecimiento de la eficacia terapéutica. Cuando esté previsto que ejerza una acción sistémica, la inmovilización prolongada de una concentración adecuada de fármaco permite el paso de cantidades importantes de principio activo a través de la membrana, evitando pérdidas propias de ciertas vías de administración. Además, modificándose la formulación puede controlarse el tiempo de liberación del principio activo desde la forma de administración.

En términos genéricos, el concepto de inmovilización de las formas galénicas puede aplicarse a diferentes membranas susceptibles de ser franqueadas por el principio activo después de su administración. Numerosos investigadores han dirigido sus trabajos al desarrollo de formas mucoadhesivas destinadas a la administración sobre la mucosa bucal, gingival, rectal, nasal y ocular, especialmente.

Las formas farmacéuticas bioadhesivas generalmente se aplican en seco por tanto con el polímero en forma no hidratada (en estado vítreo); al ir absorbiendo agua del lugar de fijación reducen por debajo de la temperatura am-

biente la de transición del estado vítreo al gomoso Tg, manifestándose la plastificación del hidrogel. En estas condiciones de hidratación se efectúa la adhesión a las superficies biológicas.

Administración bucal

Es una de las vías de administración alternativas más estudiadas debido a sus ventajosas peculiaridades: escaso contenido de enzimas degradativas, permeabilidad muy aceptable, altamente vascularizada y ausente de efecto de primer paso. Todo ello ha llevado a que se realicen numerosos estudios de biodisponibilidad con fármacos de naturaleza peptídica, como insulina y oxitocina, entre otros. Para esta zona resultan interesantes las formas de administración mucoadhesivas: parches, comprimidos y geles.

Los *parches mucoadhesivos* (formas de liberación bucal), se presentan como sencillos discos adhesivos o bien sistemas compuestos por láminas superpuestas, que serán convenientemente fijados a la membrana mucosa durante un tiempo prolongado. La tecnología de los parches bucales es relativamente reciente y su diseño está muy vinculado a la tecnología de los polímeros.

El sistema puede estar concebido de modo que el fármaco que se va liberando sea simultáneamente absorbido a través de la mucosa bucal. Este tipo, denominado sistema de liberación unidireccional, libera el producto activo solo hacia

la zona de mucosa bucal a la que este adherida consiguiendo así una actividad sistémica. Los sistemas de liberación bidireccionales permiten la liberación del fármaco en dos sentidos, es decir hacia la zona mucosa ocupada por el bioadhesivo y en dirección opuesta, hacia la cavidad oral o la saliva, permitiendo una acción localizada. La incorporación del fármaco a la saliva puede conducir a pérdidas sustanciales debido a la involuntaria deglución de la saliva, aunque también es cierto que de esta manera toda la superficie de la cavidad oral esta disponible para la absorción. Los sistemas unidireccionales disminuyen la pérdida de fármaco en saliva mediante capas protectoras adhesivas o impermeables (figura 4, b y d).

Los esquemas de la figura 4 muestran diferentes disposiciones de parches adhesivos bucales, propuestos por Merkle et al. para liberación de péptidos. El tipo a, es un disco de polímero con el péptido, de liberación bidireccional desde el parche adhesivo por disolución o difusión. El tipo b, libera unidireccionalmente desde el depósito de fármaco que se encuentra encastrado en la capa protectora adhesiva. En el tipo c, constituido por la superposición de dos capas, la adhesiva que lo fija a la mucosa y la capa externa portadora de fármaco, su liberación es bidireccional. Tipo d es una bicapa que adhiere la cara polimérica que sustenta el péptido a la mucosa y por medio de una lamina protectora o soporte impermeable convierte al parche en un sistema de liberación unidireccional.

El polímero adhesivo puede desempeñar la función de portador de fármaco (tipo a y d), actuar como vínculo adhesivo entre la capa cargada de fármaco y la mucosa (tipo c) o, bien, el disco que contiene el fármaco puede estar fijado a la mucosa por medio de una capa protectora adhesiva (tipo b). El polímero utilizado como mu-

coadhesivo puede ser alguno de los habituales para comprimidos o geles (hidroxipropilcelulosa, ácido poliacrílico, combinación de ambos, polimetacrilatos, otros derivados de la celulosa, etc.).

El tamaño del sistema es variable oscilando desde 10–15 cm², prefiriéndose la forma elipsoidal que se coloca únicamente en posición central de la mucosa bucal, hasta de 1-3 cm² mucho más convenientes y confortables, de aplicación en diversas zonas: labial, bucal, sublingual y gingival. La aceptación por el paciente se mejora si al tamaño moderado se añade una alta flexibilidad, prerequisite para perfeccionar la adhesión y prevenir molestias locales. El límite de tamaño y grosor determina que el fármaco a formular en parche mucoadhesivo tenga alta actividad farmacológica o bajo requerimiento de dosis, hasta 25 mg/día. Además de las condiciones de dosis, las siguientes propiedades harán que un fármaco se convierta en un candidato apropiado para los parches bucales: vida media biológica relativamente corta (2-8 horas), disolución/absorción limitada en la zona estomacal o intestinal y susceptibilidad a la degradación por enzimas digestivo/intestinales.

Bajo forma de *comprimidos bioadhesivos* se han diseñado diferentes modelos. La mayoría concebidos como comprimidos de liberación controlada, modificados en su formulación para permitir la bioadhesión. Dado el fácil acceso al lugar, la fijación puede ayudarse con presión temporal del comprimido contra la mucosa. Los modelos matriciales incluyen el producto activo en un polímero bioadhesible que una vez adherido libera el fármaco por hinchamiento y erosión. Comprimidos bicapa han sido desarrollados por Nagai y Mashida (1985) para tratamiento de estomatitis aftosa. En la capa adhesiva formada por carbopol 934 e hidroxipropilcelulosa, se encuentra incor-

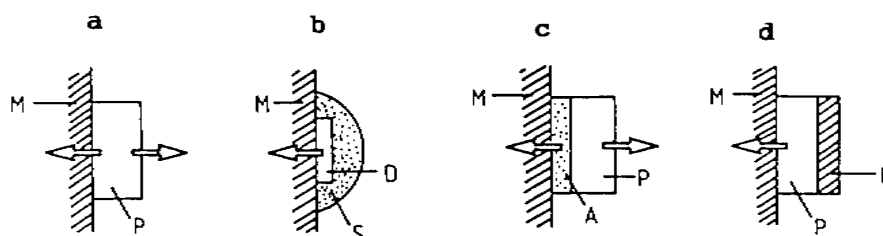


FIGURA 4.- Esquema de cuatro tipos de parches adhesivos para liberación bucal de péptidos. M, mucosa. P, polímero con péptido. D, depósito de fármaco. S, protector adhesivo. A, capa adhesiva. B, capa impermeable de refuerzo.

porado el activo acetónido de triancinolona; la segunda, inerte, se elabora con hidroxipropilcelulosa y lactosa. El comprimido se coloca con el estrato activo sobre el afta. Utilizando el mismo soporte bioadhesivo Ishida et al. (1982) idearon a manera de un comprimido nucleado que por una cara deja al descubierto el núcleo. Este está compuesto por lidocaina y una mezcla 1:2 de hidroxipropilcelulosa y carbopol 934; la cubierta añade estearato magnésico a partes iguales con la mezcla anterior de polímeros. Los comprimidos tienen 2 mm de espesor por 10 mm de diámetro externo, el núcleo centrado alcanza 6 mm. A diferencia de los comprimidos convencionales este tipo de comprimidos permite la ingesta de líquido así como el habla sin mayor dificultad.

Usando ácido poliacrílico y polimetilmetacrilato se han formulado *geles mucoadhesivos* para la mucosa sublingual o gingival, con el fin de incrementar el tiempo de permanencia en la mucosa oral y mejorar la absorción, al tiempo se consigue un cierto grado de liberación sostenida del fármaco. Es un ejemplo el gel de polimetilmetacrilato con 0,1 % de tretinoína para mejorar el liquen plano.

Administración oral

Las formas mucoadhesivas de administración por vía oral tienen como finalidad fijarse a la mucosa estomacal o intestinal y suministrar de forma continua dosis de fármaco para que sea absorbido en el intestino durante periodos prolongados de tiempo. El desarrollo de comprimidos bioadhesivos, en particular para la fijación en el estómago está asociado a numerosos problemas: a) la motilidad gástrica puede dificultar la adhesión u originar un desprendimiento del sistema; b) el pH estomacal, normalmente 1,5 a 3, no resulta el más conveniente para la bioadhesión, aunque este no es el caso de los polímeros poliácidos como el ácido poliacrílico reticulado, cuyo mecanismo predominante de bioadhesión tiene lugar mediante la formación de puentes de hidrógeno; c) la renovación de la capa de mucina en el estómago provoca el desprendimiento del mucoadhesivo que queda inhabilitado para una posterior fijación por la mucina arrastrada; d) la zona de adhesión no es directamente accesible para conseguir, mediante presión, una primera adhesión.

Estos inconvenientes van siendo minimizados usando uno o la combinación de varios polímeros

que establecen adhesiones suficientemente potentes. También, mediante la administración de formas multiparticulares que quedan retenidas en las vellosidades intestinales, desde donde ceden de forma controlada el medicamento. Evidentemente la retención física por las vellosidades intestinales no es suficiente, sino que deben ser adheridas a través de la cubierta adhesiva que recubre a la micropartícula que incorpora la sustancia activa en un núcleo matricial de un polímero hidrófilo. Se dosifican en cápsulas de gelatina que las deja en libertad en el intestino o estómago según esté previsto por recubrimiento entérico o no.

Administración Nasal

En los últimos años se está prestando especial atención a la vía de administración nasal para fármacos de acción sistémica como una posible alternativa a la vía parenteral. El interés se centra en las excelentes características de absorción de la mucosa nasal: área superficial aproximada de 150 cm², altamente vascularizada, con una estructura muy permeable para la absorción, careciendo de efecto de primer paso. La eficacia de la absorción nasal de fármacos puede verse afectada por algunos factores como el método y la técnica de administración, el lugar de deposición y la rápida eliminación de los fármacos desde la mucosa nasal.

Las óptimas características fisiológicas han alentado a investigadores a estudiar su viabilidad para los fármacos peptídicos (insulina, calcitonina de salmón, hormona de crecimiento) u otros de indicación en enfermedades crónicas y con posibles situaciones de urgencia (antihipertensivos). Bien es cierto que los requisitos importantes para el uso de la vía nasal son dosificaciones muy pequeñas y la exigencia, para la forma de administración, de no interferir en el movimiento de los cilios de las células epiteliales. Por ello, debe pensarse en la administración de pequeñas partículas sólidas (polvo y, en general, micro y nanopartículas) o bien líquidos acuosos de baja viscosidad, finamente dispersados (aerosolizado o nebulizado).

La permanencia en la zona mucosa para la absorción se encuentra en vías de solución con el desarrollo de formas mucoadhesivas que permitan reducir la eliminación nasal, disminuir la dosis y los efectos colaterales, asegurando el cumplimiento terapéutico. Con tal fin

se utilizan los polímeros hidroxipropilcelulosa, ácido poliacrílico, carbopol 931 y PEG 400. Se han estudiado microesferas bioadhesivas de 40-60 μm de diámetro que contienen almidón, albúmina y Sephadex, resultando que provocan mayor reducción de la eliminación de la cavidad nasal, en comparación con las preparaciones en polvo o solución. Se atribuye al hinchamiento de las microesferas y consecuente formación de sistemas de liberación muco-adhesivos.

Administración vaginal

En general los sistemas vaginales pueden presentar ventajas sobre otra vías de administración, en especial para aquellos fármacos que son sensibles al metabolismo intestinal o hepático, o bien causan efectos colaterales en el tracto gastrointestinal. No obstante, como en otras mucosas, bucal, nasal, rectal, la biodisponibilidad y la acción local de los fármacos allí administrados no es muy alta, se han buscado formas bioadhesivas a efecto de conseguir un incremento de la efectividad de la forma de dosificación.

En los últimos años se han aplicado preparaciones vaginales mucoadhesivas como nuevas formas que controlan la liberación de fármacos tanto para enfermedades tópicas como sistémicas. La ventaja principal radica en la posibilidad de mantener en la vagina el medicamento durante prolongados periodos de tiempo reduciendo la frecuencia de la administración

Se han realizados estudios con comprimidos matriciales, discos y micropartículas, estas últimas con distribución homogénea en la vagina. Hidroxipropilmetilcelulosa, ácido poliacrílico y carbopol 934 se consideran excipientes ideales para la preparación de formas vaginales bioadhesivas por su alta fuerza de bioadhesión. Se han obtenido resultados alentadores con clorhidrato de bleomicina para el carcinoma colli, y para otras afecciones con formas bioadhesivas de prostaglandina F_2 y metronidazol.

Administración ocular

La aplicación tópica de soluciones medicamentosas convencionales en el ojo lleva implícita una pérdida sustancial de dosis por vertido desde el ojo o por drenaje lacrimal. En la práctica, solo pequeñas cantidades (1-3 %) penetran la córnea y alcanzan tejidos intraoculares, Por ello parece lógico que se hayan barajado distintas posibilidades para disminuir o evitar dichas pérdidas. A tal efecto, en el campo de las formas farmacéuticas clásicas, se formulan soluciones viscosas, suspensiones, pomadas y geles. Más recientemente se puede contar con microesferas, liposomas, nanopartículas, sistemas de gelificación "in situ" y otras formas, que al igual que los sistemas mucoadhesivos, tienen como objetivo prolongar el tiempo de residencia en el área para, liberación, para acción tópica o bien para absorción ocular.

El ojo y la zona precorneal son un sistema ideal para la evaluación de la liberación de formas bioadhesivas "in vivo", dado su accesibilidad directa a la superficie mucosa.

Muchos estudios han evidenciado el papel de los polímeros mucoadhesivos en el control y mantenimiento de la liberación de fármacos en los ojos como pilocarpina, fluoresceína, timolol, betaxolol, gentamicina en relación a las características de bioadhesividad de polímeros hidrofílicos como: ácido poliacrílico, polycarbofil, carbopol, carboximetilcelulosa sódica y combinaciones de ellos o del hialuronidato sódico, polisacárido lineal de alto peso molecular, biocompatible que forma parte de las estructuras del ojo.

Los hidrogeles mucoadhesivos llevan el fármaco en forma de solución o suspensión y, habitualmente, son comparados "in vivo", en humanos o animales de experimentación (frecuentemente conejos), con vehículos de igual viscosidad pero elaborados con productos no bioadhesivos. Han puesto de manifiesto una lenta liberación del fármaco y una retención prolongada del vehículo en el saco conjuntival, por fenómenos de mucoadhesión y no de viscosidad.

BIBLIOGRAFIA

- Ahuja A. Khar R.K. y Ali J. (1997). Mucoadhesive drug delivery systems. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **23** (5): 489-515.
- Le Boulrais C.A., Treupel-Acar L., Rhodes C.T., Sado P.A., Leverage R. (1995). New ophthalmic drug delivery systems. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **21** (1): 19-59.
- Chen J.L. y Cyr G.N. (1970). Compositions producing adhesion through hydratation. In: Manly R.S. (eds). *Adhesion in biological systems*. Academic Press, New York, pp 163-181.

- Duchêne D., Touchard F. y Peppas N.A. (1988). Pharmaceutical and medical aspects of bioadhesive systems for drug administration. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **14** (2, 3): 283-318.
- Duchêne D. y Ponchel G. (1989). Bioadhesion: a new pharmacotechnical method for improving therapeutic efficiency. *S.T.P. Pharma.* **5** (12): 830-838.
- Gayot A. (1985). Les polymeres bioadhesifs. *J. Pharm. Belg.* **40** (5): 332-338.
- Hunt G., Kearney P. y Kellaway I.W. (1987). Mucoadhesive polymers in drug delivery systems. In: Johnson P. y Lloyd-Jones J.G. (eds). *Drug delivery systems. Fundamentals and techniques*. Ellis Horwood, Series in biomedicine, Chichester. pp. 180-199.
- Ishida M., Nambu N. y Nagai T. (1982). Mucosal dosage form of lidocaine for toothache using hydroxypropyl cellulose and carbopol. *Chem. Pharm. Bull.* **30**: 980-984.
- Jiménez-Castellanos M.R., Zia H y Rhodes C.T. (1993). Mucoadhesive drug delivery systems. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **19** (1, 2): 143-194.
- Kamath K. R. y Park K. (1994). Mucosal adhesive preparations. In: Swarbrick J. y Boylan J.C. (eds). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Vol. 10. Marcel Dekker Inc., New York. pp. 133-163.
- Lehr C.M., Bouwstra J.A., de Boer A.G., Verhoef J.C., Breimer D.D. y Junginger H.E. (1992). Intestinal bioadhesive drug delivery systems. In: Junginger H.E. (eds). *Drug targeting and delivery. Concepts in dosage form design*. Ellis Horwood. Series in Pharmaceutical Technology, New York. pp.92-100.
- Lejoyeux F., Ponchel G. y Duchêne D. (1989). Influence of some Technological parameters on the bioadhesive characteristics of polyacrylic acid matrices. *S.T.P. Pharma.* **5** (12): 893-898.
- Longer M.A. y Robinson J. R La. (1986). Fundamental aspects of bioadhesion. *Pharm. Int. Mayo*: 114-117.
- Marriot C. y Gregory N.P. (1990). Mucus physiology and pathology. In: Lenaerts V. y Gurny R. (eds.) *Bioadhesive Drug Delivery Systems*. CRC Press, Inc. Boca Raton. pp 2-24.
- Mekle, H.P. Anders R. Sanow J. y Schurr W. (1986). Drugs delivery of peptides: the bucal route. In Davis S.S. Illum L. y Tomlinson E. (eds). *Delivery systems for peptide drugs (NATO AS Series A)* vol. 125. Plenum, New York pp. 159.
- Mikos A.G. y Peppas N. A. (1986). Systems for controlled release of drugs V. Bioadhesive systems. *S.T.P. Pharma.* **2** (9): 705-716.
- Mikos A.G. y Peppas N. A. (1990). Scaling concepts and molecular theories of adhesion of synthetic polymers to glycoprotein networks. In: Lenaerts V. y Gurny R. (eds.) *Bioadhesive Drug Delivery Systems*. CRC Press, Inc. Boca Raton. pp 25-41.
- Nagai T. y Machida Y. (1985). Mucosal adhesive dosage forms. *Pharm. Int.* **6** (8): 196-200.
- Nagai T. (1996). Adhesive topical drug delivery systems. In: Anderson J.M. y Kim S.W. *Advances in drug delivery systems*. Elsevier Sci. Pu. New York. pp. 121-134.
- Park K. y Robinson J.R. (1984). Bioadhesives as platforms for oral controlled drug delivery. *Int. J. Pharm.* **19**: 107-127.
- Park K. y Robinson J.R. (1985). Physico-chemical properties of water insoluble polymers important to mucin/epithelial adhesion. *J. Controll. Rel.* **2**: 47-57.
- Peppas N.A. y Buri P.A. (1986). Surface interfacial and molecular aspects of polymer bioadhesion on soft tissues. In: *Advances in drug delivery systems*. Elsevier Science Publishers. New York. pp 257-275.
- Ponchel G. (1996). Bioadhesion des formes dermiques. In: Seiller M. y Martini M.C. *Formes pharmaceutiques pour application locale*. Lavoisier, Tec. & Doc. Paris. pp. 367-393.
- Smart J.D. (1984). The evaluation of mucosa-adhesives for the control of gastrointestinal transit. PhD Thesis. The University of Wales.
- Smart J.D., Kellaway I.W. y Worthington H.E.C. (1984). An in vitro investigation of mucosa-adhesive materials for use in controlled drug delivery. *J. Pharm. Pharmacol.* **36**: 295-299.
- Zahirul M. y Khan I. (1995). Recent trends and progress in sustained or controlled oral delivery of some water soluble drugs: morphine salts, diltiazem and captopril. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **21** (9): 1037-1070.