

LIBERACIÓN CONTROLADA DE DEXAMETASONA EN UNA MEMBRANA DE QUITOSANO

Controlled release of dexamethasone on a chitosan membrane

POR

JENNY GARCÍA¹

ANAJULIA GONZÁLEZ²

GLADYS VELAZCO

1. Odontólogo. Practica privada.
 orcid.org/0009-0004-0820-8110
2. M.Sc Biología Molecular e Ingeniería Genética. Centro de Investigaciones Odontológicas. Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela. anajulia7@yahoo.com.
 orcid.org/0000-0002-0861-8265
3. Profesora Titular, Departamento de Restauradora. Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela. gvelazcoula@gmail.com.
 orcid.org/0000-0002-0571-8519

Autor de correspondencia: Anajulia González. Laboratorio de Investigación. Calle 25 entre Av. 2 y 3, Edif. Del Rectorado. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela. Cel: 0424 8776483. anajulia7@yahoo.com.

Cómo citar este artículo: García J, Anajulia González A, Velazco G. Liberación controlada de dexametasona en una membrana de quitosano. ROLA. 2025; 20(2): 94-106.



Resumen

Los corticoesteroides son empleados en diversas situaciones clínicas, por su alta eficacia y beneficios; sin embargo, pueden producir efectos secundarios, sobre todo cuando se administran sistémicamente. En los sistemas de liberación controlada de fármacos se usan principalmente biopolímeros como el quitosano por su biodegradabilidad, biocompatibilidad y no toxicidad. El objetivo de este trabajo fue determinar la velocidad de liberación de la dexametasona incorporada en una matriz de quitosano. Esta investigación fue descriptiva, pre-experimental de laboratorio y la muestra estuvo conformada por cinco membranas de quitosano a las cuales se les incorporó dexametasona. Se preparó un gel de quitosano y se le agregó dexametasona para la obtención de las películas; posteriormente, se determinaron el porcentaje de hinchamiento (%H) calculando peso inicial y final, mientras que la miscibilidad y la cinética de liberación se realizaron a través de espectroscopia UV-visible. Se obtuvo un %H de 258% observándose un aumento apresurado del volumen y una rápida disolución de la película en saliva artificial a los 5 minutos; en cuanto a la miscibilidad de la película Dxm/Q, la Dxm se integra al quitosano sin alteración de su estructura. Se obtuvo una cinética de liberación de forma logarítmica (5 minutos: 0,051 mg/mL; 15 minutos: 0,256 mg/mL; 75 minutos: 0,517 mg/mL) indicando que en la mezcla Dxm/Q no hubo formación de terceras especies. En conclusión, la dexametasona en una matriz polimérica de quitosano se libera rápidamente al medio, esto podría sugerir una alternativa de tratamiento en aquellos procesos inflamatorios localizados, con mínimos efectos secundarios.

PALABRAS CLAVE: corticoesteroides, quitosano, liberación controlada.

Abstract

Corticosteroids are used in various clinical situations due to their high efficacy and benefits; however, they can produce side effects, especially when administered systemically. Biopolymers such as chitosan are mainly used in controlled drug release systems due to their biodegradability, biocompatibility, and non-toxicity. This work aimed to determine the release rate of dexamethasone incorporated in a chitosan matrix. This research was descriptive, pre-experimental in the laboratory, and the sample consisted of five chitosan membranes to which dexamethasone was incorporated. A chitosan gel was prepared, and dexamethasone was added to obtain the films; subsequently, the swelling percentage (%H) was determined by calculating the initial and final weight, while the miscibility and release kinetics were performed through UV-visible spectroscopy. A %H of 258% was obtained, observing a rapid increase in volume and a rapid dissolution of the film in artificial saliva after 5 minutes; regarding the miscibility of the Dxm/Q film, the Dxm is integrated into the chitosan without altering its structure. A logarithmic release kinetics was obtained (5 minutes: 0.051 mg/mL; 15 minutes: 0.256 mg/mL; 75 minutes: 0.517 mg/mL), indicating that in the Dxm/Q mixture, there was no formation of a third species. In conclusion, Dxm in a chitosan polymeric matrix is rapidly released into the medium, which could suggest an alternative treatment for localized inflammatory processes, with minimal side effects.

KEYWORDS: corticosteroids, chitosan, controlled release.

Introducción

Los corticoides son hormonas esteroideas sintetizadas y liberadas a partir del colesterol a nivel de la corteza suprarrenal. Se incluyen bajo esta denominación, además, una amplia serie de esteroides de síntesis que han sido obtenidos mediante modificación química de los corticoides naturales^{1,2}.

Son ampliamente utilizados por diversas especialidades, pero su uso no está exento de complejidad. Los efectos secundarios son frecuentes y pueden llegar a ser graves, por lo que con frecuencia deben tomarse medidas para minimizarlos. El efecto secundario más grave es la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (es decir, que el cuerpo deja de producir cortisol porque se está administrando como medicamento)³.

Otros efectos secundarios de los corticoides administrados por vía sistémica son el incremento del riesgo de osteoporosis, inhibición del crecimiento, aumento de peso, diabetes mellitus, lentitud en el proceso de cicatrización de las heridas, retraso en el crecimiento longitudinal del hueso, activación de infecciones latentes, eritemas, amplia inmunosupresión y síndrome de Cushing. Los efectos adversos más importantes de estas sustancias son muy poco frecuentes cuando se utilizan de forma tópica y únicamente se producen cuando se realizan tratamientos prolongados con corticoides de alta potencia^{3,4}.

En las últimas décadas, el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada (FFLM), también llamadas de liberación controlada, aportan mejores pautas posológicas, mejor perfil fármaco-cinético e incluso reducción de efectos adversos⁵.

En ellas se introducen modificaciones en la formulación o en el proceso de producción con el fin de alterar la velocidad, el tiempo o el lugar de liberación del fármaco. De esta forma se pueden alcanzar los niveles terapéuticos del fármaco en el presentan numerosas ventajas con respecto a las formas farmacéuticas convencionales: disminución de la frecuencia de administración del medicamento, mejorando de esta forma el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, reducción de los efectos secundarios relacionados con dosis elevadas, disminución de la fluctuación de niveles plasmáticos y efecto terapéutico más uniforme. Actualmente, en la elaboración de sistemas de liberación controlada, se utilizan un gran número de polímeros. Existen dos grandes grupos de polímeros naturales, como el colágeno, la albúmina o el quitosano, polímeros sintéticos, entre los que se distinguen: polímeros biodegradables y polímeros no biodegradables⁶.

El quitosano es un polímero natural que se obtiene a partir de la quitina, uno de los biopolímeros más abundantes en la naturaleza. La quitina y el quitosano en los últimos años han encontrado gran cantidad de aplicaciones, especialmente en la biotecnología, constituyendo un vehículo para la encapsulación del fármaco, protegiéndolo y liberándolo de forma controlada, además de promover su absorción a través del epitelio^{7,8}.

En general, se ha demostrado que es un producto sin toxicidad, biodegradable, biocompatible y biofuncional, que acelera la coagulación sanguínea y los procesos de cicatrización. Presenta, además, capacidad de formación de películas, interesantes propiedades reológicas, mucoadhesivas y promotoras de la absorción de fármacos. Al contrario de su precursor, la quitina, de elevada insolubilidad acuosa, el quitosano es soluble en medio ácido por su carácter catiónico⁹.

Algunos estudios han evaluado la liberación controlada de fármacos en el quitosano, por ejemplo, Arias *et al.*¹⁰ realizaron una investigación donde determinaron la velocidad de liberación de metronidazol (MTZ) incorporado en membranas de quitosano, utilizando voltametría de pulso diferencial. Se obtuvo una velocidad de liberación de 0,0096 mg/min para una película de 0,043 mm de espesor. Estos resultados permiten proponer el uso de esta técnica para la determinación de MTZ a nivel de fármacos y además resulta conveniente en la odontología para atacar uniones estrechas que se encuentran en el epitelio de la cavidad bucal y que son de difícil acceso.

Por otra parte, Romero¹¹, evaluó la obtención de hidrogeles de quitosano a partir del micelio de *Aspergillus niger* y su estudio en la liberación controlada de cefalexina. Una vez obtenido el quitosano, se realizó el proceso de entrecruzamiento con glutaraldehído y se llevaron a cabo estudios de liberación de cefalexina monohidratada a partir de los hidrogeles sintetizados. Se observó que el grado y la velocidad de hinchamiento y el porcentaje de absorción del fármaco fueron mayores para el hidrogel que presentaba el menor porcentaje entrecruzante, y por lo tanto mayor tamaño del poro.

En el año 2017, Irani *et al.*, estudiaron el uso de nanopartículas de quitosano como un nuevo portador de fármacos para la liberación controlada de Temozolomida en un lapso de 30 días, demostrando una cinética de orden cero, considerándose candidata para tratar glioblastoma¹².

Se han reportado muchas investigaciones sobre liberación controlada de fármacos en los últimos años, por ejemplo, en fármacos para tratar diferentes tipos de cáncer¹²⁻¹⁴, en la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINES)^{15,16} e incluso de procaína¹⁷; sin embargo, no se encontró ningún estudio en donde se haya comprobado la liberación controlada de corticosteroides. Es por ello, que esta investigación se enfocó en determinar la liberación controlada de dexametasona (Dxm), incorporada en una membrana de quitosano. Siendo una novedosa alternativa como tratamiento local en odontología, permitiendo así reducir los efectos secundarios de los corticosteroides de manera sistémica.

Metodología

Esta investigación fue descriptiva, pre-experimental de laboratorio. Las muestras de estudio estuvieron conformadas por 5 membranas de quitosano, de diferente espesor y misma concentración de dexametasona; en la misma se registró el grado de hinchamiento de la membrana (capacidad de hidratación de un material), la miscibilidad (propiedad de algunas sustancias e mezclarse y crear una solución homogénea) y la velocidad de liberación.

Para la preparación de las películas de quitosano, se utilizó el método de evaporación del solvente. Primero, se preparó una solución (20 mL) de quitosano (Quitosan, Guinama, 87,97% de grado de desacetilación) disolviendo 5 g de quitosano en 250 mL de una solución ácida constituida por ácido acético glacial, la cual se agitó durante 12 horas, hasta la obtención de un hidrogel de quitosano ácido. El volumen total de la solución fue doblemente filtrado con papel Whatman # 1 (qualitative) y luego con filtro Millipore # 0,45 μm para la eliminación de impurezas, microorganismos y/o eliminación de microesferas de quitosano. Luego, se añadió la dexametasona en una concentración de 4 mg/ml al gel de quitosano y una vez homogeneizada se procedió a verter la solución en recipientes plásticos.

Se prepararon tres películas de quitosano con una concentración promedio de Dxm de 4 mg/2ml de diferente espesor con la finalidad de observar el comportamiento de liberación de la dexametasona en películas con diferente grosor. Además, dos películas adicionales de igual espesor: una con una concentración elevada de dexametasona y la segunda sin la incorporación del fármaco para poder comprobar que la Dxm incorporada en el quitosano, mantiene su estructura química y por ende sus propiedades farmacéuticas. Luego, se colocaron en un horno a 50 °C durante 24 horas para eliminar los rastros de agua; posteriormente, las películas secas fueron sumergidas en una solución de NaOH 0,5% hasta que se desprendieron por sí solas, se enjuagaron con suficiente agua destilada y se dejaron secar a temperatura ambiente.

Hinchamiento: para calcular el porcentaje de hinchamiento, se pesó la membrana seca en una balanza analítica marca OHAUS, modelo AS60; luego se sumergió en saliva artificial por 5 minutos para observar su hinchamiento o capacidad de absorción de agua. Una vez culminado el tiempo, se extrajo de la saliva artificial, se secó con papel absorbente cuidadosamente y se procedió a realizar un segundo pesaje. El porcentaje de hinchamiento se calculó de la siguiente manera: $\%H = \frac{\text{peso final} - \text{peso inicial}}{\text{peso inicial}} \times 100$.

Miscibilidad: las películas de Dexametaxona/Quitosano (Dxm/Q) fueron sumergidas en 10 ml de saliva artificial, simulando las condiciones corporales de temperatura (37 °C) y pH 7. Se empleó la técnica de espectroscopia ultra-

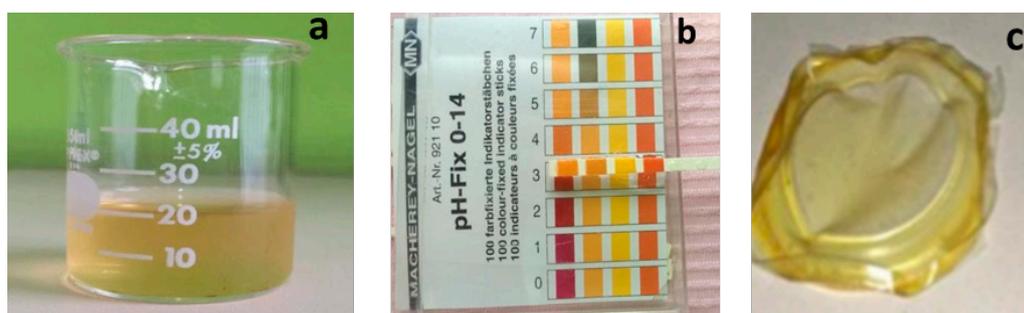
violeta-visible (UV-VIS) empleando un espectrofotómetro de doble haz, para evaluar la miscibilidad de la DXM en el quitosano.

Liberación controlada de la película Dxm/Q: la velocidad de liberación del fármaco en quitosano se obtuvo determinando el contenido de Dxm liberada en el tiempo en saliva artificial, utilizando la técnica de espectroscopia ultravioleta-visible (UV-VIS). Se realizaron las mediciones en un espectrofotómetro de doble haz, acoplado a un sistema computarizado para la adquisición y procesamiento de datos, con la finalidad de obtener la pendiente de una gráfica dexametasona vs tiempo.

Resultados

Gel de Quitosano (Q) y películas de Dxm/Q: una vez elaborado el gel se obtuvo una solución de color amarillo, viscosa (FIGURA 1A), de pH 4 (FIGURA 1B) al cual se le incorporó dexametasona a una concentración de 4 mg/2ml mediante el procedimiento de evaporación del solvente. Una vez elaboradas las películas, no se evidenciaron cambios visibles, estas fueron homogéneas, sin grumos ni diferencias en su estructura (FIGURA 1C). La película que se le añadió exceso de dexametasona no presentó ningún cambio relevante para este estudio, presentando satisfactoriamente igual grado de homogeneidad.

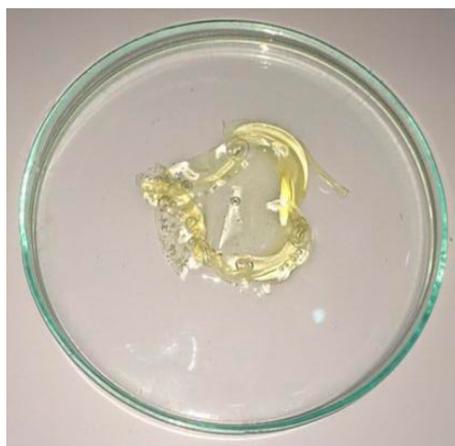
FIGURA 1. Gel de Quitosano y película de Dxm/Q. a) Gel de quitosano; b) pH del gel de quitosano y c) películas de Dxm/Q



Hinchamiento: El peso seco de la película de Dxm/Q fue de 77,5 mg; y el peso final fue de 277,5 mg posterior a los 5 minutos de estar sumergida en saliva artificial, observándose el aumento apresurado del volumen de las películas, lo que dificultó medir su peso a otros tiempos (FIGURA 2). En función de esto y aplicando la formula referida anteriormente, el porcentaje de hinchamiento de la membrana de Dxm/Q fue de 258%.

Por otra parte, el tiempo fue directamente proporcional a la permeabilidad y degradación de la película, ya que la membrana se mantenía estable hasta los 5 minutos de inmersión, posterior a eso el proceso de disolución fue muy rápido, pudiendo relacionar este evento a la incorporación de Dxm a la

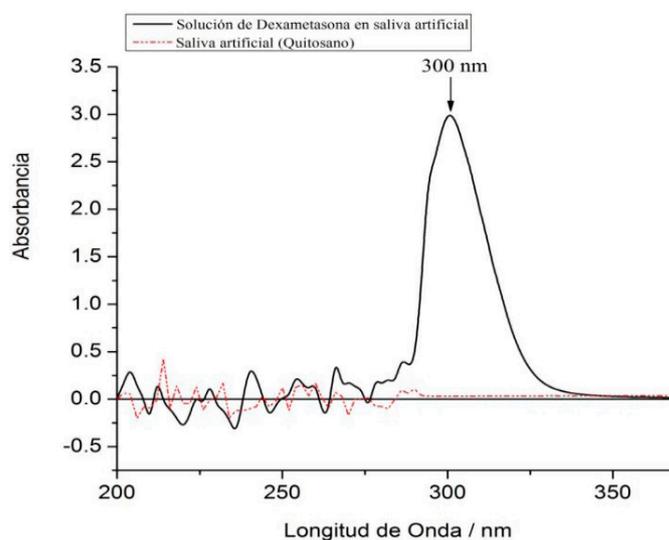
FIGURA 2. Estado final del proceso de hinchamiento.



solución de quitosano, infiriendo que la degradación es directamente proporcional a la concentración de dexametasona.

Miscibilidad: esta se midió con un espectrofotómetro de luz ultravioleta en un rango de absorbancia entre 200 a 350 nm. Se realizaron dos espectros: uno del quitosano (Q) en saliva artificial y otro de Dxm en saliva artificial; la **FIGURA 3** muestra la comparación de ambos espectros, destacando un pico máximo de absorbancia de 3 a 300 nm de longitud de onda del espectro de referencia de la dexametasona en saliva artificial, mientras que el quitosano en saliva artificial no registro ninguna absorbancia.

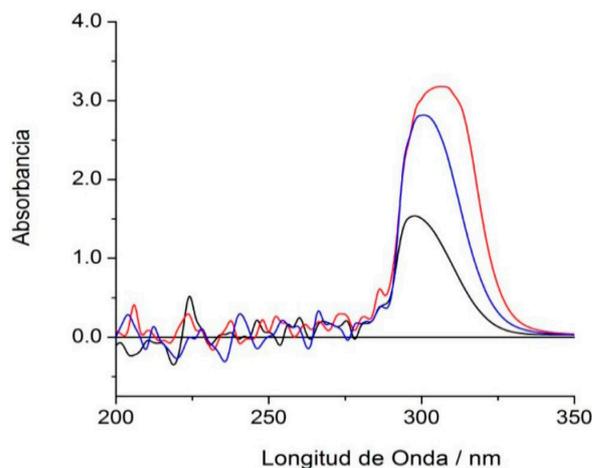
FIGURA 3. Espectro UV de Dexametasona (Dxm) en saliva artificial.



En la **FIGURA 4**, se muestra el espectro de la película de quitosano con Dxm en función del tiempo, en donde se evidencia el aumento paulatino de la absorbancia a una longitud de onda de 300 nm. Se puede apreciar una absorbancia de 1.5 a los 15 min que va incrementado hasta 3 a los 75 min; en contraste con

el espectro de absorbancia del quitosano, el cual no muestra ninguna lectura. Con este resultado podemos inferir que el quitosano no produce ninguna alteración en la Dxm y viceversa, lo que es compatible con el proceso de encapsulamiento y su miscibilidad.

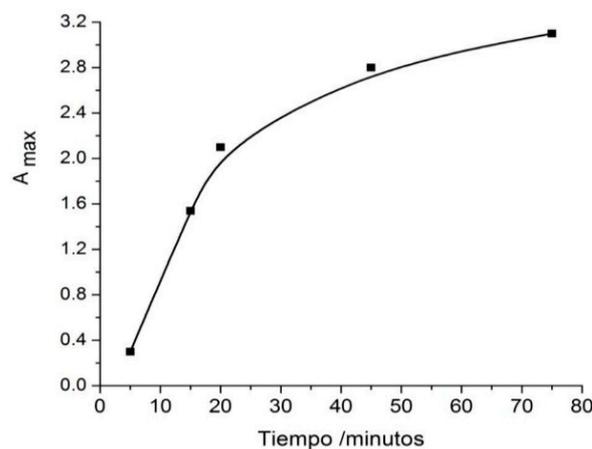
FIGURA 4. Espectro UV de la absorbancia de la membrana de quitosano con dexametasona. Las líneas de colores representan el tiempo: 15 min (negro), 45 min (azul), 75 min (rojo).



Liberación controlada de la película Dxm/Q. Se evaluaron 3 películas de Dxm/Q de diferentes grosores (1 mm, 2 mm y 3 mm). Las cinéticas de liberación de las películas de 1 mm y 2 mm presentaron interferencias en sus espectros por lo que no se pudo determinar la curva de liberación de la Dxm, por ende, la proporcionalidad entre grosor de la película vs cantidad liberada no se pudo conocer. La película de Dxm/Q de 3 mm en saliva artificial sigue una cinética de primer orden, ya que la velocidad de difusión es directamente proporcional al gradiente de concentración, siguiendo un comportamiento Fickiano.

En la **FIGURA 5**, se puede observar que a los 45 minutos el pico empieza a mantenerse, formándose una especie de meseta, demostrando que la curva Absorbancia (A) vs Tiempo (t), tiene forma logarítmica. Según la ecuación:

FIGURA 5. Cinética de liberación de Dexametasona.

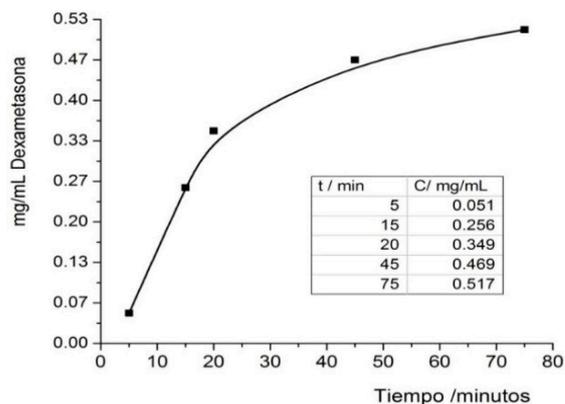


$\text{Log}(Qt) = \text{Log}(Q_0) + Kt$, donde Qt es la cantidad de fármaco liberado en el tiempo t , Q_0 es la cantidad de fármaco inicial de fármaco en solución, que generalmente es cero y K es la constante de velocidad.

Tomando como referencia el primer espectro UV-visible, de la absorbancia de la dexametasona con la saliva, se realizó la conversión de absorbancia del fármaco a miligramos/mililitros, para estimar la cantidad liberada del mismo. Dado que hay 0,5 mg/mL de dexametasona contenida en 4 mL de saliva artificial, con una absorbancia de 3,0; se procedió a establecer un factor de conversión (F.C.) según la ley de Lambert-Beer (F.C.= Concentración/Absorbancia) obteniéndose un valor de 0.1666 mg/ml.

En este mismo orden de ideas, la FIGURA 6 expresa la cantidad exacta de dexametasona que se libera en ciertos periodos de tiempo (5, 15, 20, 45, 75 minutos); observándose una liberación rápida de la concentración de Dxm (0,051 mg/mL) a los 5 minutos, el cual se quintuplica a los 15 minutos (0,256 mg/mL) y dicho valor se duplica a los 75 minutos llegando a un máximo de 0,517 mg/mL; ésta grafica de curva de liberación de dexametasona mantiene una forma logarítmica similar a la FIGURA 5.

FIGURA 6. Curva de liberación de dexametasona expresada en (mg/mL).



Discusión

Gel de Quitosano (Q) y películas de Dxm/Q. El gel de quitosano presento un color rubio (amarillento) similar a lo reportado por Suárez *et al.*¹⁸ pero difiere en el resultado del pH ya que su gel presentó un pH neutro y en este trabajo el pH fue ácido; condición similar a lo reportado por Amaya y López¹⁷. Con respecto a las películas de Dxm/Q, hubo homogeneidad en la formación de la película, sin cambios en el color o la textura tanto en las películas con concentración definida o con exceso de Dxm, dicha homogeneidad es similar a lo reportado por Amaya y López¹⁷ y Suárez *et al.*¹⁸.

Hinchamiento: En cuanto a esta propiedad, se evidenció el acelerado porcentaje de hinchamiento que derivó en un proceso de disolución de la membrana que no permitió determinar el punto en el cual la membrana alcanza su nivel

de hinchamiento máximo y el tiempo necesario para alcanzar la condición de equilibrio en el proceso de penetración y liberación. Estos resultados se correlacionan con los estudios de Beltrán¹⁹, el cual indica que los hidrogeles en agua destilada aumentan su espesor inicialmente y a medida que continúa la entrada de líquido, el hidrogel incrementa su diámetro de forma paulatina, destacando que el estudio de este autor se realizó con solo quitosano.

Por otra parte, Becerra-Bracamontes *et al.*²⁰, definen que el mecanismo de hinchamiento de los hidrogeles que presentan grupos ionizables en su estructura, se puede explicar por el hecho de que los geles que son sensibles al cambio de pH en el medio de inmersión usualmente tienen grupos ionizables. Cuando estos grupos se ionizan se genera una presión osmótica de hinchamiento dentro del hidrogel, pero cuando los grupos ionizados se desprotonan, dicha presión desaparece y el hidrogel colapsa. Por lo cual, esta teoría podría reforzar los resultados de nuestro estudio, ya que el pH ácido de la película de Dxm/Q le da la capacidad de desprotonar, por tanto, no hubo una presión osmótica, provocando que la película se degradara bruscamente en contacto con la saliva. Ya que el proceso de ionización y desionización es un proceso de intercambio iónico y, por tanto, la velocidad de este intercambio iónico influyó decisivamente en la cinética del proceso global de hinchamiento o colapso de la película.

Miscibilidad. En las FIGURAS 4 y 5 se muestra que el quitosano no interfiere con el espectro de absorbancia de la dexametasona ya que la unión de la Dxm/Q no presentó una reacción química desfavorable, comprobando la no formación de terceras especies que pudiesen afectar su estructura; este resultado es similar al estudio de Arias *et al.*¹⁰, donde el quitosano en unión con metronidazol (MTZ) resultó ser estable química y funcionalmente, e igualmente con el estudio de Amaya y López¹⁷ en el que se observó una homogenización completa en la unión entre el quitosano y la procaína. Físicamente la película, al entrar en contacto con el medio, presentó cambios, ya que sufrió un proceso de hinchamiento a la que se le suma la biodegradación, todo esto regido por un mecanismo de difusión.

Liberación controlada de la película Dxm/Q. La Dxm se libera rápidamente a los 5 minutos de exposición (FIGURA 6) con una concentración de 0,051 mg/mL, el cual se quintuplica a los 15 minutos (0,256 mg/mL) y se duplica a los 75 minutos a un máximo de 0,517 mg/mL. Esta liberación fue similar al estudio de Amaya y López¹⁷ quienes determinaron una velocidad de liberación de la procaína de 0,00571 %/min para una membrana de 3 mL y de 0,0266 %/min para una membrana de 4 mL.

Otros autores, como Ortiz-Ramos *et al.*²¹, realizaron estudios sobre liberación controlada de fármacos utilizando técnicas electroquímicas (Voltrame- tria de pulso diferencial) para determinar la velocidad de liberación de MTZ incorporado en membranas de quitosano, donde se obtuvo una velocidad de liberación de 0,0096 mg.min⁻¹, para una película de 0,043 mm de espe- sor comprobando su liberación. Por otra parte, Leonardi *et al.*²², usando la misma técnica voltamétrica detectaron la liberación del fluconazol cargado en un adhesivo protésico obteniendo un impulso de referencia 212,24 mA, representando el 100% de la liberación del fármaco. Por tanto, en nuestro estudio utilizando una técnica física, se demostró la liberación rápida del fár- maco en una matriz polimérica.

La desventaja de obtener una liberación rápida del corticoesteroide (Dxm), es que se puede producir efectos secundarios debido a las altas con- centraciones que pueden acelerar algunos procesos. Algunos de esos efectos en cavidad bucal están relacionados a la sobreinfección por hongos (princi- palmente por *Candida*), dermatitis peribucal, mala cicatrización de heridas, los cuales pueden agravarse cuanto mayor sea la dosis y la duración de la terapia con corticoesteroide^{2,23}.

Conclusiones

La Dxm incluida en una matriz polimérica como el quitosano, se puede li- berar rápidamente en el medio de saliva artificial obteniendo una curva de liberación con función logarítmica, cuyo comportamiento fue una concen- tración de 0,051 mg/mL a los 5 minutos de exposición a la saliva, el cual se quintuplicó a los 15 minutos (0,256 mg/mL) hasta alcanzar una meseta a los 75 minutos (0,517 mg/ml).

En cuanto a las propiedades de hinchamiento y miscibilidad se pudo ob- servar que la membrana de Dxm/Q se hidrata muy rápidamente (% de hin- chamiento > 200%) que conlleva a la disolución de la película por el proceso intrínseco de ionización/desionización de las películas derivadas de hidroge- les. Sin embargo, no hubo alteración o interferencia del quitosano en la lectu- ra de absorbancia de la dexametasona lo que sugiere que el corticoesteroide analizado es completamente miscible en quitosano.

Con este estudio se podría utilizar un fármaco dentro de una matriz poli- mérica, para una liberación inmediata del compuesto al medio, sugirien- do que este tipo de materiales podrían ser importantes en el tratamiento de cuadros clínicos como: peri-implantitis, periodontitis crónica y en osteone- crosis de los maxilares por bifosfonato para obtener una respuesta rápida de mejoría sin tener efectos secundarios.

Bibliografía

1. Sánchez P, Sánchez EF. Corticoides naturales y sintéticos. En: B. Lorenzo Velázquez. Farmacología y su proyección a la clínica. Madrid: Ed. Oteo; 1987. p. 721-35
2. Llamas S, Esparza G, Moreno L, Cerero R. Corticoides: Su uso en patología de la mucosa oral. *Med Oral*. 2003; 8: 248-59. Disponible en: http://www.medicinaoral.com/pubmed/medoralv8_i4_p248.pdf
3. Galofre J. Manejo de los corticoestereoides en la práctica clínica. *Rev Med Univ Navarra*. 2009; 53(1): 9-1. Disponible en: <https://doi.org/10.15581/021.9148>
4. Buitrago F, Rodríguez S, Cañamares N, Moreno L, Morales J. Utilidad de las pautas breves de corticoides para procesos agudos. *FMC* 2022; 29(8): 450-5. Disponible en: <https://www.fmc.es/es-utilidad-pautas-breves-corticoides-procesos-articulo-S1134207222001475>
5. Velazco G. Sistemas de liberación controlada de fármacos. *Acta Bioclínica*. 2014; 4(8): 1-2. Disponible en: <http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/actabioclinica/article/view/4968/4790>
6. Salazar M, Valderrama A. Preparación y caracterización de películas de quitosano despolimerizado y reticulado con tripolifosfato de sodio. *Rev Soc Quím Perú*. 2013; 79(3): 195-208. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1810-634X2013000300002
7. Expósito R. Quitosano, un biopolímero con aplicaciones en sistemas de liberación controlada de fármacos. [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2010. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.14352/47426>
8. Okuyama K, Noguchi K, Kanenari M, Egawa T, Osawa K, Ogawa K. Structural diversity of chitosan and its complexes. *Carbohydr Polym*. 2000; 41(3): 237-247. DOI: 10.1016/S0144-8617(99)00142-3
9. Echezarreta-López M, Landín M. Polisacáridos de origen marino como excipientes farmacéuticos en la fabricación de medicamentos. *DIQTF*. 2015: 247-266. Disponible en: <http://riull.ull.es/xmlui/handle/915/37492>
10. Arias B, Ortiz R, Velazco G. Determinación de la velocidad de liberación de metronidazol incorporado en membranas de quitosano, utilizando voltametría de pulso diferencial. *Acta Bioclínica*. 2012; 2(3): 69-93.
11. Romero E. Obtención de hidrogeles de quitosano a partir del micelio de *Aspergillus niger* y su estudio en la liberación controlada de cefalexina [Tesis de pregrado]. Cali: Universidad Del Valle; 2011. Disponible en: <https://hdl.handle.net/10893/23424>
12. Irani M, Mir Mohamad G, Haririan I. A novel biocompatible drug delivery system of chitosan/te-mozolomide nanoparticles loaded PCL-PU nanofibers for sustained delivery of temozolomide. *Int J Biol Macromol*. 2017; 97: 744-751. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.01.073>
13. Yee Kuen C, Masarudin MJ. Chitosan nanoparticle-based system: A new insight into the promising controlled release system for lung cancer treatment. *Molecules*. 2022; 27(2): 1-27. Doi: <https://doi.org/10.3390/molecules27020473>
14. Farasati B, Omrani M, Naimi M, Javanshir S. Multi-responsive chitosan-based hydrogels for controlled release of vincristine. *Commun Chem*. 2023; 6(28): 1-14. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s42004-023-00829-1>
15. Gull N, Khan SM, Butt OM, Islam A, Shah A, Jabeen S, et al. Inflammation targeted chitosan-based hydrogel for controlled release of diclofenac sodium. *Int J Biol Macromol*. 2020; 162: 175-87. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.06.133>
16. Tuğcu-Demiröz F, Saar S, Kara AA, Yıldız A, Tunçel E, Acartürk F. Development and characterization of chitosan nanoparticles loaded nanofiber hybrid system for vaginal controlled release of benzydamine. *Eur J Pharm Sci*. 2021; 161: 105801. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.105801>
17. Amaya F, López S. Liberación controlada de procaina en una membrana de quitosano [Tesis de pregrado]. Mérida: Universidad de Los Andes; 2017.
18. Suárez D, García C, Velazco G, Ortiz R, González A. Biogel de quitosano a partir de la desacetilación termoalcalina de conchas de camarón propuestas para el tratamiento de la estomatitis subprotésica. *Rev Odontol Los Andes*. 2009; 4(2): 5-12. Disponible en <http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/odontoula/article/view/7199>

19. Beltrán J. Extracción y caracterización de quitosano del camarón titi y su aplicación en la liberación controlada de un fármaco [Tesis de pregrado]. Cali: Universidad Del Valle; 2011. Disponible en: <https://hdl.handle.net/10893/23435>
20. Becerra F, Sánchez J, Arellano J, González A, Martínez A. Efecto del pH y la concentración del fosfato dibásico de sodio en las propiedades de hinchamiento de hidrogeles de quitosano. *Rev Mex Ing Quim.* 2009; 8(1): 121-6. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-27382009000100012&Ing=es&nrm=iso&tIng=es
21. Ortiz R, Arias B, Velazco G. Determinación de la velocidad de liberación de metronidazol incorporado en membranas de quitosano, utilizando voltametría de pulso diferencial. *Acta Bioclínica.* 2012; 2(3): 69-93. Disponible en: <http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/actabioclinica/article/view/3974/3808>
22. Leonardi R, Páez J, Bustillos L, Ortíz R, Velazco G, González A. Detección de la liberación de fluconazol cargado en un adhesivo protésico. *Acta Bioclínica.* 2015; 5(10): 140-148. Disponible en: <http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/actabioclinica/article/view/6844>
23. Prieto I, Prieto A, Bascones A. Corticoesteroides y cirugía del tercer molar inferior. Revisión de la literatura. *Av Odontoestomatol.* 2005; 21(5): 251-258.