

# UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS



***Fabricación de películas poliméricas con adición de pululan para la impresión 2D de tinta modelo como potencial forma farmacéutica de administración bucal***

Tesis presentada a la Universidad de Chile para optar al grado de Magíster en Ciencias Farmacéuticas área de Especialización en industria y Memoria para optar al Título de Químico Farmacéutico por:

***Soledad Francisca Montero Padilla***

Director de Tesis: Dr. Javier Morales Montecinos

Santiago-CHILE

Agosto 2018

**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS**

**INFORME DE APROBACIÓN DE TESIS DE MAGISTER**

Se informa a la Dirección de la Escuela de Graduados de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas que la Tesis de Magíster y Memoria de Título presentada por el candidato

**SOLEDAD FRANCISCA MONTERO PADILLA**

Ha sido aprobada por la Comisión de Evaluadora de Tesis como requisito para optar al grado de Magíster en Ciencias Farmacéuticas, Área de Especialización: Industria y Título de Químico Farmacéutico, en el examen público rendido el día

---

**Director de Tesis:**

**Dr. Javier Morales Montecinos**

---

**Co-director de Tesis:**

**Dr. Sitaram Velaga.**

---

**Comisión Evaluadora de Tesis:**

**M.S.c Edda Costa Castro**

---

**Dr. Javier Morales Valenzuela**

---

**Dr. Felipe Oyarzún Ampuero**

---

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a mi familia, amigos, profesores y universidad. Mención especial a mi difunta madre, que me siga iluminando en el futuro.

## TABLA DE CONTENIDOS

Agradecimientos.....	i
Tabla de contenidos .....	iv
Índice de Figuras y Tablas .....	vi
Figuras.....	vi
Tablas .....	x
Resumen.....	xi
Abstract .....	xiii
1.    Introducción .....	1
2.    Hipótesis .....	11
3.    Objetivo general.....	11
4.    Objetivos específicos.....	11
5.    Materiales .....	12
6.    Métodos .....	13
6.1.    Desarrollar y caracterizar películas poliméricas como sustratos de impresión	
13	
6.1.1.    Moldeo de films.....	13
6.1.2.    Caracterización de películas.....	15
6.2.    Impresión de películas generadas en el punto 6.1.1 con una tinta modelo.	18

6.3.	Caracterización de las películas impresas .....	18
6.3.1.	Tiempos de desintegración: .....	19
6.4.	Análisis estadístico.....	19
7.	Resultados y Discusión.....	20
7.1.	Desarrollar mediante moldeo por solvente películas de HPMC con pululan y quitosano con pululan.....	20
7.2.	Caracterizar las películas mediante propiedades mecánicas, mucoadhesión, microscopía electrónica de barrido y TGA .....	21
7.2.1.	Propiedades mecánicas .....	21
7.2.2.	Mucoadhesión .....	28
7.2.3.	Microscopía electrónica de barrido (SEM).....	30
7.3.	Someter las películas poliméricas creadas en el paso 1 a impresión con tinta modelo. 34	
7.4.1.	Propiedades mecánicas .....	34
7.4.2.	Mucoadhesión después de la impresión .....	44
7.4.3.	TGA (análisis comparativo antes y después de la impresión) .....	46
7.4.4.	Tiempos de desintegración .....	53
8.	Conclusiones .....	57
9.	Referencias.....	59

# ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

## Figuras

Figura 1. Representación esquemática de la mucosa bucal [7].....	3
Figura 2: Estructura química monómero quitosano.....	8
Figura 3: Estructura química monómero HPMC.....	8
Figura 4: Estructura química monómero pululan. ....	8
Figura 5. Promedios de todas las mediciones (n=6) para módulo elástico expresado en N/mm <sup>2</sup> de las formulaciones de HPMC de F1 a F12 .....	23
Figura 6. Promedios de todas las mediciones (n=6) para fuerza máxima expresado en N/mm <sup>2</sup> de las formulaciones de HPMC de F1 a F12 .....	24
Figura 7. Promedios de todas las mediciones (n=6) para la elongación al quiebre expresado en % de las formulaciones de HPMC de F1 a F12.....	24
Figura 8. Promedios de todas las mediciones (n=6) para el módulo elástico expresado en N/mm <sup>2</sup> de las formulaciones de quitosano de F13 a F24. ....	26
Figura 9. Promedios de todas las medidas (n=6) para la fuerza máxima expresada en N/mm <sup>2</sup> de las formulaciones de quitosano de F13 a F24. ....	27
Figura 10. Promedios de todas las mediciones (n=6) para la elongación al quiebre expresado en % de las formulaciones de quitosano de F13 a F24.....	27
Figura 11. Promedios de todas las mediciones (n=6) para mucoadhesión expresado en milijoule (mJ) de las formulaciones de HPMC de F1 a F12. ....	29
Figura 12. Promedios de todas las mediciones (n=6) para la mucoadhesión expresado en milijoule (mJ) de las formulaciones de quitosano de F13 a F24. ....	30

Figura 13: (F1A) corresponde a la superficie de F1 antes de la impresión con aumento de 1000x y (F1IA) corresponde a la superficie de F1 después de la impresión con aumento de 1000x. ....	32
Figura 14: (F5A) corresponde a la superficie de F5 antes de la impresión con aumento de 1000x, (F5C) corresponde al corte transversal de F5 con aumento de 12000x. ....	32
Figura 15: (F13A) corresponde a la superficie de F13 antes de la impresión con aumento de 1000x, F13 (F13IA) corresponde a la superficie de F13 después de la impresión con aumento de 1000x, (F13IC) corresponde al corte transversal de F13 con aumento de 12000x.....	33
Figura 16: (F15A) corresponde a la superficie de F15 antes de la impresión con aumento de 1000x, (F15C) corresponde al corte transversal de F15 antes de la impresión con aumento de 12000x. ....	33
Figura 17: (F11C) corresponde al corte transversal de F11 con aumento de 12000x, (F17C) corresponde a la superficie de F17 antes de la impresión con aumento de 1000x. .	33
Figura 18. Promedios de todas las mediciones (n=6) para el módulo elástico expresado en N/mm <sup>2</sup> de las formulaciones de HPMC de F1 a F12 después de la impresión.....	36
Figura 19. Promedios de todas las mediciones (n=6) para la fuerza máxima expresada en N/mm <sup>2</sup> de las formulaciones de HPMC de F1 a F12 después de la impresión. ....	36
Figura 20. Promedios de todas las mediciones expresado en % de las formulaciones de HPMC de F1 a F12 después de la impresión. ....	37
Figura 21. Promedios de todas las mediciones (n=6) para módulo elástico expresado en N/mm <sup>2</sup> de las formulaciones de quitosano de F13 a F24 después de la impresión.....	38
Figura 22. Promedios de todas las mediciones (n=6) para la fuerza máxima expresada en N/mm <sup>2</sup> de las formulaciones de quitosano de F13 a F24 después de la impresión. ....	38

Figura 23. Promedios de todas las menciones (n=6) para la elongación al quiebre expresado en % de las formulaciones de quitosano de F13 a F24 después de la impresión.	39
Figura 24. Promedios de todas las mediciones de FT/ME de las formulaciones de HPMC de F1 a F12 antes y después de la impresión.....	40
Figura 25. Promedios de todas las mediciones de $2xFTxEQ/3$ de las formulaciones de HPMC de F1 a F12 antes y después de la impresión.....	41
Figura 26. Promedios de todas las mediciones de $FT^2/ 2xMY$ de las formulaciones de HPMC de F1 a F12 antes y después de la impresión.....	41
Figura 27. Promedios de todas las mediciones de FT/ME de las formulaciones de quitosano de F13 a F24 antes y después de la impresión.....	42
Figura 28. Promedios de todas las mediciones de $FT^2/ 2xMY$ de las formulaciones de quitosano de F13 a F24 antes y después de la impresión.....	43
Figura 29. Promedios de todas las mediciones de $2xFTxEQ/3$ de las formulaciones de quitosano de F13 a F24 antes y después de la impresión.....	43
Figura 30. Promedios de todas las mediciones (n=6) para la mucoadhesión expresado en milijoule (mJ) de las formulaciones de HPMC de F1 a F12 después de la impresión....	45
Figura 31. Promedios de todas las mediciones (n=6) para la mucoadhesión expresado en milijoule (mJ) de las formulaciones de quitosano de F13 a F24 después de la impresión. .....	45
Figura 32. TGA para F1 antes de la impresión HPMC. ....	46
Figura 33. TGA para F1 después de la impresión HPMC. ....	47
Figura 34. TGA para F3 antes de la impresión HPMC. ....	47
Figura 35. TGA para F3 después impresión HPMC.....	48
Figura 36. TGA para F11 antes de la impresión HPMC.....	48



Figura 37. TGA para F11 después de la impresión HPMC. ....	49
Figura 38. TGA para F17 antes de la impresión quitosano. ....	50
Figura 39. TGA para F17 después de la impresión quitosano. ....	50
Figura 40. TGA para F21 antes de la impresión quitosano. ....	51
Figura 41. TGA para F21 después de la impresión quitosano. ....	51
Figura 42. TGA para F23 antes de la impresión quitosano. ....	52
Figura 43. TGA para F23 después de la impresión quitosano. ....	52
Figura 44. Representa los promedios de los tiempos de desintegración (n=6) en minutos para cada formulación de HPMC antes de la impresión. ....	54
Figura 45. Representa los promedios de los tiempos de desintegración en minutos para cada formulación de quitosano antes de la impresión.....	55
Figura 46: Representa los promedios de los tiempos de desintegración (n=6) en minutos para cada formulación de HPMC después de la impresión. ....	55
Figura 47: Representa los promedios de los tiempos de desintegración (n=6) en minutos para cada formulación de quitosano después de la impresión.....	56

## **Tablas**

Tabla 1. Detalle de formulaciones de HPMC (F1 a F12) y quitosano (F13 a F24). 14

## RESUMEN

La ruta bucal corresponde a una forma de administración que consiste en la absorción de fármacos mediante el epitelio de la cara interna de la mejilla, obteniendo finalmente un efecto local o sistémico. Esta nueva administración trae ventajas como evitar efecto primer paso, y, por tanto, aumentar la biodisponibilidad de fármaco. Dentro de las formas farmacéuticas destinadas a la ruta bucal, las películas poliméricas se están investigando ampliamente para la entrega de fármacos por esta ruta.

Dentro de las formas de fabricación de las películas poliméricas se encuentra la extrusión en caliente y moldeo por solvente, ambas poseen varias desventajas con respecto al fármaco que se desea incluir, como por ejemplo en la extrusión en caliente no se puede usar fármacos termolábiles por su estabilidad, y en moldeo por solvente, dependiendo del solvente puede existir una interacción con el fármaco, en ambos casos la eficacia del fármaco se ve alterada. Debido a esta problemática, recientemente se ha desarrollado la impresión de fármaco para películas poliméricas, esto consiste en tener una película polimérica como sustrato de impresión en donde se deposita una tinta con fármaco en solución.

Dentro de los polímeros utilizados en este trabajo se encuentra el quitosano y el HPMC, los cuales poseen altos tiempos de desintegración, haciéndolos polímeros ideales para una administración bucal prolongada, y se evaluará el uso de pululan como agente modificador de la desintegración de las películas de HPMC (no iónico) y quitosano (catiónico), como su uso para una correcta formulación. Para esto, en este trabajo se evaluarán variadas formulaciones poliméricas (con y sin pululan) con el fin de discriminar si la adición de pululan proporciona una mejor calidad de la película y modifica los tiempos de desintegración para el posible uso en la ruta bucal.

Una vez obtenidos los sustratos de impresión se procedió a separarlos en dos grupos, un grupo control que fue caracterizado sin impresión y otro grupo que fue impreso con una tinta modelo, para posteriormente ser caracterizado. Dicha caracterización incluyó la medición de las propiedades mecánicas, mucoadhesivas, tiempo de desintegración y microscopía.

Se espera que los resultados de propiedades mecánicas se mantengan constantes o mejoren entre los resultados antes de la impresión y después de la impresión, al igual que los de mucoadhesividad. Para la desintegración se espera obtener un menor tiempo en las formulaciones con pululan debido a su alta hidrofilia. Finalmente, para la microscopía, no se espera obtener la formación de cristales en las películas después de la impresión, pues estos pueden influir directamente en las propiedades anteriormente mencionadas. El conjunto de resultados obtenidos, por un lado, nos permitirá discriminar cual(es) de las formulaciones poseen una modificación en su desintegración tras la adición de pululan; y, por otro lado, obtener un sustrato de impresión apto para el potencial uso bucal.

## **ABSTRACT**

The buccal route administration consists in the absorption of drugs through the inner cheek epithelium, obtaining a local or systemic effect. This new route brings advantages such as avoidance of the first pass effect, and therefore, an increase in the bioavailability of the drug. Within the pharmaceutical forms intended for the oral route, polymer films are being widely investigated. Among the ways of polymer films manufacture we have hot melt extrusion and solvent casting, both have several disadvantages respect to the drug that we want to include, for example, in hot melt extrusion we can't use thermolabile drugs for their stability, and in solvent casting, depending on the solvent used, may be an interaction with the drug. In both cases the efficacy of the drug is altered. Due this problem, the drug impression on polymeric films has recently been developed, this consist in having a polymeric film as printing substrate in which an ink is deposited with drug in solution.

Among the polymers used in this work we can find chitosan and HPMC which have high disintegration times, making them ideal polymers for a prolonged buccal administration, and the use of pullulan as a modified disintegration agent will be evaluated for HPMC (nonionic) and chitosan (cationic) films, to achieve a modified release film and a correct quality of substract (polymeric film). In this work several formulations will be evaluated (with and without pullulan) to discriminate if the addition of pullulan provides a better quality of the film and modifies the disintegration times for possible use in the buccal route.

Once the printing substrates are obtained, they will be separated into two groups, a control group that will be characterized without printing and another group that will be printed with a non-drug solution, to be characterized later. Characterization will consist of

the measurement of the mechanical properties, mucoadhesiva properties, disintegration time and microscopy.

Is expected that the results of mechanical properties remain constant or show an improvement between the pre and post impression results as well as mucoadhesiva results. For the disintegration time is expected to obtain a shorter time in formulations with pullulan due to its high hydrophilicity.

Finally, for microscopy it is expected to see homogeneous films without the presence of crystals in post-impression films, because these can directly influence the properties. The set of obtained results will allow us to discriminate which are the formulations that present a modification in their disintegration after the addition of pullulan, and obtain a printing substrate suitable for potential oral use.

# 1. INTRODUCCIÓN

## - Vías de administración

La vía oral es la ruta de administración de fármacos más popular, debido a su fácil administración cumplimiento de terapia y comodidad del paciente. A pesar de sus ventajas tiene variadas razones por las cuales ha sido necesaria la investigación de nuevas rutas de administración. Dentro de estas desventajas se encuentra el gran efecto primer paso que sufren ciertos fármacos al pasar por el hígado, la degradación gastrointestinal que pueden sufrir debido a los pH que se encuentran en el organismo y la degradación enzimática o alteración debido a la flora bacteriana [1], cualquiera de estos efectos se traduce como una baja biodisponibilidad del fármaco en sangre [2]. Dentro de estas vías alternativas podemos destacar la vía nasal, pulmonar, rectal y bucal, entre otras.

## - Fisiología de la cavidad oral

Dentro de la cavidad oral se puede encontrar una gran variedad de tejidos incluyendo los labios, las mejillas, la lengua y el paladar (duro y blando). Bajo condiciones tanto fisiológicas como patológicas, el fármaco puede permear de diferentes maneras por dichos epitelios, los cuales son la principal barrera a la penetración de cualquier sustancia que pudiese ser un potencial daño para los tejidos subyacentes. Las características que los epitelios presentan, como por ejemplo, la diferencia entre el grosor del epitelio, la irrigación sanguínea, la presencia de enzimas, entre otras [3], pueden también dificultar la permeabilidad de un fármaco.

En general se pueden identificar tres tipos de mucosa oral en la cavidad bucal: mucosa de revestimiento (60%), mucosa masticatoria (25%) y mucosa especializada (15%) [3]. La

mucosa de revestimiento incluye la mucosa sublingual y la mucosa bucal (ambas no queratinizadas). La mucosa masticatoria incluye el paladar duro y las encías (ambos queratinizados). Finalmente, la mucosa especializada tiene regiones no queratinizadas y queratinizadas en la zona superior dorsal de la lengua [4].

- Vía bucal como ruta de administración

La administración por la vía bucal consiste en la absorción de fármaco a través de la mucosa bucal, la cual se sitúa en la cara interna de la mejilla, y cabe destacar como ventaja frente a los otros tejidos en la cavidad bucal su gran área superficial ( $50,2 \pm 2,9 \text{ cm}^2$ ) y su mediana permeabilidad (en comparación con la poca permeabilidad de las encías y paladar) [3]. Además, el epitelio bucal cuenta con una alta vascularización, por lo que cualquier fármaco que logre difundir a través de la mucosa bucal puede pasar directamente a la circulación sistémica evitando el efecto primer paso realizado por el hígado y los problemas asociados al tránsito gastrointestinal [5].

- Histología del epitelio bucal

La mucosa oral está compuesta de una capa externa que corresponde a un poco más de un cuarto de epitelio escamoso estratificado, seguido de una membrana basal, una lámina propia y una submucosa como capa más interna (Figura 1) [6]. Es similar al resto de los tejidos escamosos del cuerpo, donde continuamente se están desprendiendo células de la superficie, las cuales son regeneradas mitóticamente desde un estrato basal. La mucosa oral tiene un grosor de aproximadamente 40-50 capas celulares ( $100\text{-}800 \mu\text{m}$  dependiendo de la zona) [5] y a diferencia de las encías y paladar duro (queratinizadas y similar a la epidermis), no es queratinizada.



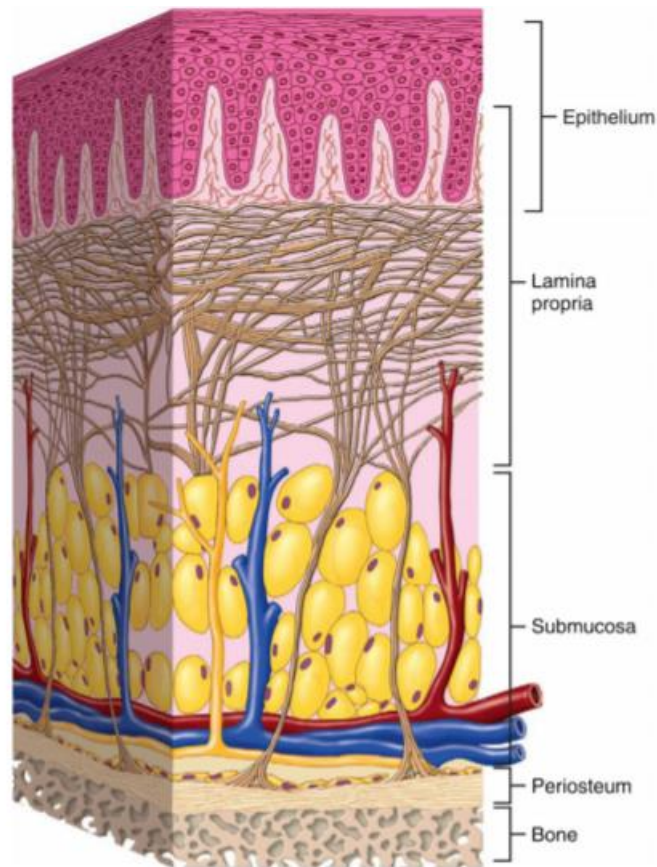


Figura 1. Representación esquemática de la mucosa bucal [7].

La presencia de queratina junto al área superficial influyen en la permeabilidad de estos epitelios, siendo la mucosa oral más permeable que la piel y menos permeable que el intestino [8]. En efecto, la permeabilidad decrece en orden de zonas sublingual, bucal y paladar por presencia de queratinización y composición lipídica [9, 10]. Diversos estudios [11–13] evidencian que las capas celulares más externas son la mayor barrera a la penetración de fármacos debido a la presencia del contenido liberado por los “gránulos recubridores de membrana”, siendo la capa más externa, el paso limitante a la penetración de la mucosa [13]. El mayor número de estos gránulos está en los primeros 200  $\mu\text{m}$  aproximadamente (primer tercio del espesor del epitelio), entre los espacios intercelulares y su composición,

principalmente lipídica, depende de la zona estudiada. Debido a la naturaleza de los lípidos en los espacios intercelulares, que es principalmente de carácter más polar (en comparación a la bicapa lipídica celular), a grandes rasgos pueden diferenciarse 2 dominios en el epitelio bucal: el dominio lipófilo, correspondiente a las membranas celulares del epitelio estratificado, y el dominio hidrofílico, que corresponde al contenido extruido de los gránulos recubridores de membrana, en el espacio intercelular.[5, 9] Derivado de esto, la mayoría de los investigadores postulan la existencia de dos rutas de transporte de fármacos a través de la mucosa bucal: la ruta paracelular lo que quiere decir que el fármaco difunde entre las células; y transcelular, a través las células [14, 15].

- Estrategias para mejorar la permeación de fármacos

Para superar la barrera que presenta la penetración de fármacos, la utilización de excipientes claves como potenciadores de la absorción y polímeros mucoadhesivos se ha transformado en la principal estrategia que ha demostrado mediante diversos estudios ser efectiva [10, 16, 17]. Lo más utilizado consiste en polímeros hidrofílicos que tienen la capacidad de interactuar con el agua, pero no se disuelven en ella. Esto permite elaborar matrices hidrofílicas que al estar en contacto con la saliva se hinchan, liberando el fármaco incorporado en ellas a través de los canales o espacios formados en la red polimérica [5]. Por otro lado, los potenciadores de la absorción (o promotores de la absorción) son sustancias que poseen la capacidad de aumentar la velocidad de permeación de un fármaco a través de una membrana biológica al ser coadministrados. En efecto, los potenciadores de la penetración bucal son agentes que actúan aumentando la partición de fármacos en el epitelio bucal, extrayendo (y no interrumpiendo) lípidos intercelulares, interactuando con los dominios de proteínas epiteliales y/o aumentando la retención de fármacos en la superficie

de la mucosa bucal [18, 19]. Importante es el conocimiento de la ruta de penetración del activo de interés a ser incorporado en el sistema de liberación bucal, debido a que de esto dependerá la elección del potenciador específico que actúe sobre esta ruta. Dentro de estos potenciadores de la absorción se pueden encontrar: ácidos grasos, tensoactivos, sales biliares, quitosano, ciclodextrinas y etanol.

- Formas farmacéuticas bucales

Existen varias formas farmacéuticas destinadas a la ruta bucal entre ellos tabletas mucoadhesivas, obleas, soluciones, geles, suspensiones o películas mucoadhesivas (films) [3]. Debido a su pequeño tamaño y grosor las películas mucoadhesivas pueden ayudar a mejorar el cumplimiento de la terapia, pues son mucho más cómodos de utilizar para el paciente. Los films bucales consisten en una forma farmacéutica compuestas generalmente de polímeros formadores de película que tienen propiedades mucoadhesivas junto con fármaco y otros excipientes como plastificantes, estabilizantes, colorantes, endulzantes y saborizantes. Este trabajo está centrado en las películas mucoadhesivas bucales, las cuales se sitúan en la cara interna de la mejilla y quedan adheridas al epitelio mediante un proceso llamado mucoadhesión. La mucoadhesión se describe como el proceso que sufren materiales que al estar en contacto con una superficie biológica producirán una adhesión (en este caso la mucosa bucal) [20]. Los materiales así adheridos liberan su contenido directamente en el epitelio bucal y mediante difusión permiten la llegada de fármacos a la circulación general a través de la vena yugular [21]. Los films tienen una importancia a nivel farmacéutico, pues debido a su pequeño tamaño (1-3 cm<sup>2</sup>) y grosor (no más de un milímetro) [2] son formas farmacéuticas más aceptadas por los pacientes, mejorando así el cumplimiento de la terapia [22].

- Películas poliméricas bucales, aspectos relevantes en su fabricación

Actualmente los métodos utilizados para la fabricación de películas poliméricas son extrusión en caliente y moldeo por solvente (moldeo convencional), ambos procedimientos de un paso que presentan la adición del fármaco en el mismo proceso de fabricación de la película, lo que puede causar inconvenientes dependiendo de la naturaleza del activo farmacéutico. En el caso de la extrusión en caliente la incorporación de activos farmacéuticos termosensibles, favorecerá la degradación de este, llevando a posibles problemas de estabilidad en su fabricación u almacenamiento, por otra parte, para el caso de moldeo por solvente debido a la baja compatibilidad o solubilidad del fármaco en el polímero se podrían obtener agregados de API o separación por cristalización, lo que afecta directamente a las propiedades de liberación de fármaco o a las propiedades mecánicas (5).

En respuesta a estas desventajas de los métodos previamente nombrados se ha desarrollado una técnica, la impresión 2D de fármacos que consiste en depositar el fármaco (en solución o suspensión que se encuentra en una fase externa líquida), en una película polimérica de una forma programada para obtener sistemas de liberación de fármaco deseados [24].

Existen dos mecanismos mediante los que se pueden generar la gota, uno es la gota a demanda (DOD) que consiste en calentar puntualmente la tinta para formar una burbuja que se expandirá rápidamente eyectando así una sola gota, y el otro mecanismo corresponde a la impresión continua (CIJ), donde un material piezoeléctrico se deforma con la aplicación de voltaje causando que se eyecte líquido desde la boquilla en forma de gota [25]. Ambos mecanismos poseen una diferencia en el diámetro de gota que pueden producir, por ejemplo mediante método DOD se puede obtener un diámetro de 20-50  $\mu\text{m}$ , mientras que en CIJ se

obtiene aproximadamente un diámetro de 100  $\mu\text{m}$  [26]. La cantidad de impresiones sobre un mismo sustrato estará dada por la concentración de la tinta como de la concentración final que se necesite obtener, ya que la tinta es una solución de fármaco diluida para evitar la formación de cristales por parte del activo farmacéutico, que pueden llegar a obstaculizar el cartucho. Por lo tanto, para obtener una forma farmacéutica con concentración terapéutica se debe conocer la cantidad de tinta depositada por área y proceder a cortar el área necesaria para la forma farmacéutica final. Por otra parte, el fabricar las películas poliméricas destinadas como sustrato de impresión es de suma importancia, pues permite estudiar sus propiedades mucoadhesivas, del grosor de la película, su hinchamiento y erosión, como también de sus propiedades mecánicas, que en conjunto permitirán discriminar una película de otra.

Dentro de la fabricación de películas poliméricas se debe tener en cuenta la naturaleza de los polímeros a utilizar, en donde se pueden encontrar: polímeros aniónicos, catiónicos, no iónicos y anfóteros, principalmente[27]. Los polímeros aniónicos presentan una débil mucoadhesividad, que es asociada a la formación de puentes de hidrogeno por parte del grupo carboxílico al interactuar con las cadenas de oligosacáridos de la mucina (alginato de sodio, carbomer) [17]. Por otra parte los polímeros catiónicos se caracterizan por tener una alta mucoadhesividad, pues al poseer una carga positiva se genera una fuerte interacción electrostática con la carga negativa presente en la mucosa (Figura 2) [3]. Los polímeros no iónicos tienen la más baja mucoadhesividad y se explica solo por la interpenetración de las cadenas poliméricas hacia la capa de la mucosa (Figura 3) [27]. Finalmente los polímeros anfóteros son aquellos que poseen en su estructura grupos funcionales aniónicos y catiónicos, su característica mucoadhesiva dependerá del pH y del punto isoeléctrico (*e.g.* gelatina) [17].

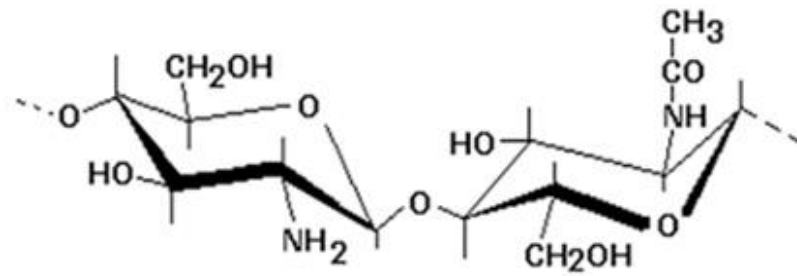


Figura 2: Estructura química monómero quitosano.

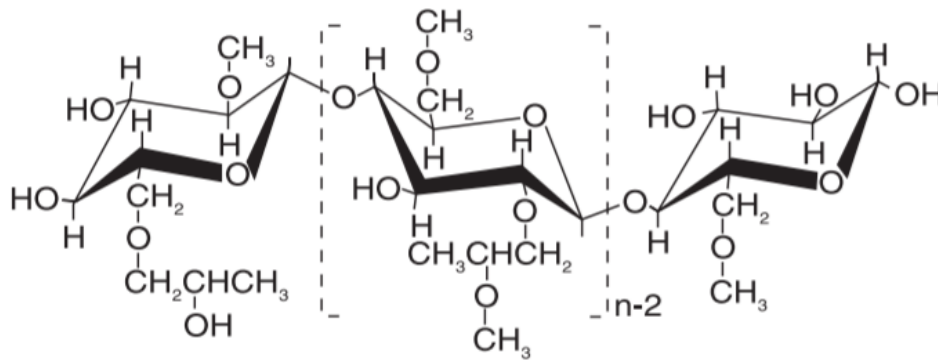


Figura 3: Estructura química monómero HPMC.

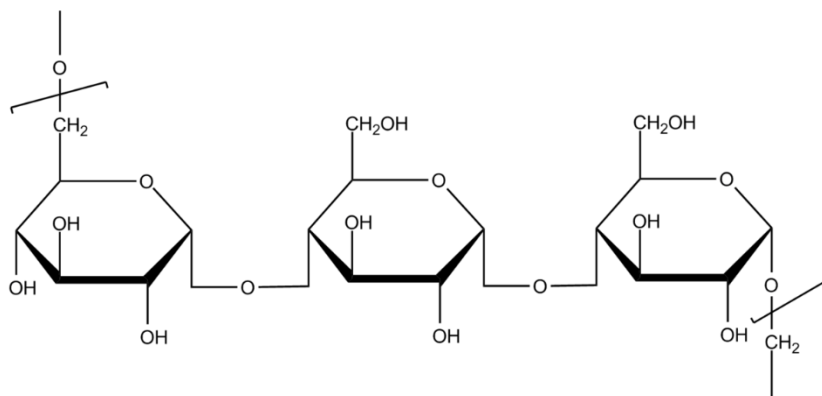


Figura 4: Estructura química monómero pululan.

Se observa en la estructura del monómero del quitosano (Figura 2), un grupo amino que no está cargado, pero la dispersión de este polímero se debe realizar en una solución de ácido acético al 2%, lo cual deja el grupo amino cargado positivamente y con un contra ion acetato. Es por esta razón que quitosano es considerado un polímero catiónico, el cual al estar en contacto con la mucosa bucal (pH= 6.8), formará interacciones electrostáticas con los residuos de ácido siálico presente dicha mucosa generando una mucoadhesión [3]. Para el caso de HPMC (Figura 3) se aprecia que su estructura no presenta grupos funcionales cargados, por lo que, como se mencionó anteriormente, se trata de un polímero de carácter no iónico con menor mucoadhesividad que quitosano, pues este polímero sólo generará interpenetración de sus cadenas poliméricas a la mucosa.

En la industria farmacéutica recientemente se comenzó a emplear el biopolímero llamado “pululan”, el cual consiste en un biopolímero no iónico, biodegradable, formado de unidades de maltotriosa (Figura 4). Pululan es altamente soluble en agua [28], teniendo un tiempo de desintegración muy bajo, lo que lo hace ideal en las formulaciones orodispersables [29]. Como se puede observar en su estructura química, pululan no posee grupos funcionales cargados por lo que, al igual que HPMC, se trata de un polímero no iónico.

Debido al avance en la tecnología de administración de medicinas bucales, se ha decidido explorar la utilidad de pululan en formulaciones de polímeros comúnmente usados para películas bucales (de distinta naturaleza química, como se describió previamente). El fin de este estudio es evaluar los cambios en la desintegración de las películas poliméricas. Se conoce que el tiempo de desintegración de una película de pululan es menor a un minuto [30], lo cual podría generar un cambio global en la desintegración al ser utilizado con HPMC y quitosano respectivamente.

En suma, este proyecto busca elucidar el efecto del uso de pululan sobre el desempeño en general y la desintegración en particular de la forma farmacéutica. Junto con esto, la evaluación de la impresión de tinta modelo sobre estas películas y la obtención de parámetros decisivos (a partir del estudio de las propiedades mecánicas, mucoadhesión y SEM) para discriminar entre formulaciones y seleccionar las aptas para el proceso. Obtener una aproximación de estos parámetros permite formular una forma farmacéutica apta para la vía bucal, y para esto es necesario una extensa caracterización del comportamiento del sustrato de impresión antes y después de pasar por el proceso de impresión.



## **2. HIPÓTESIS**

La incorporación de pululan en películas de HPMC y quitosano permite la modificación de su desintegración. Al utilizarlo en formulaciones destinadas a ser impresas con tinta modelo, es posible el desarrollo de una potencial forma farmacéutica de administración bucal.

## **3. OBJETIVO GENERAL**

Fabricar películas poliméricas para utilizarlas como sustrato en un proceso de impresión por inyección de tinta para posible administración bucal y caracterizar el efecto del pululan sobre la desintegración de las películas poliméricas.

## **4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Desarrollar mediante moldeo por evaporación de solvente películas de HPMC con pululan y quitosano con pululan.
2. Caracterizar las películas desarrolladas en el punto anterior mediante propiedades mecánicas, mucoadhesión, microscopia electrónica de barrido, TGA
3. Someter las películas poliméricas creadas en el paso 1 a impresión con tinta modelo.
4. Caracterizar las nuevas películas impresas mediante mucoadhesión, microscopía electrónica de barrido, tiempos de desintegración, TGA.

## 5. MATERIALES

Ácido acético glacial 100% Merck, alemania (Emsure)

Agua Milli Q

Glicerol 85% Merck KGaA, Alemania (Emsure)

Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) K4M (Methocel), viscosidad 2% a 20°C de 2,663-4,970 mPas. Sustitución metoxil de 19.0- 24.0% y sustitución hidroxipropil de 7.0- 12.0%.

Mucina de estómago de porcino, USA (Sigma-Aldrich)

Pullulan abcr GmbH & Co. KG, Alemania, peso molecular 574,5 g/mol.

Quitosano peso molecular medio 75-85% deacetilado, USA (Sigma-Aldrich)  
viscosidad 1% ácido acético a 25°C de 200-800 mPas

Tween 80, USA (Sigma-Aldrich)

## 6. MÉTODOS

### 6.1. Desarrollar y caracterizar películas poliméricas como sustratos de impresión

#### 6.1.1. Moldeo de films

Se moldearon las películas de HPMC y quitosano, polímeros que han sido seleccionados de acuerdo con la literatura por ser comúnmente usados en la administración bucal y poseer químicamente diferencias (HPMC no iónico, quitosano catiónico), y se estudió el comportamiento de la adición de pululan a la formulación. Se utilizó el método de moldeo por evaporación de solvente, donde se disolvió la mezcla de polímeros en diversas proporciones junto al plastificante (glicerol y tensoactivo (tween 80)) en una fase acuosa (Tabla 1). La disolución de polímeros obtenida se dejó en refrigeración por un periodo de 8 horas para eliminar cualquier aparición de burbujas que podrían afectar la calidad de la película [31]. Luego se transfirió un volumen apropiado de la solución en un moldeador automático de películas (Coatmaster 510, Erichsen, Sweden), que se encargó de esparcir la solución a un espesor y velocidad determinada [30]. Una vez obtenidas las películas se secaron en una estufa por el tiempo necesario y luego fueron guardadas en un desecador para evitar la excesiva humedad y posible degradación de estas. Finalmente se procedió a cortar la forma farmacéutica final en tamaños iguales para ser almacenados en dos grupos; como sustratos antes de la impresión (aquellos que no fueron impresos) y después de la impresión (aquellos que si fueron impresos).

La principal diferencia de la metodología a usar con respecto al moldeo por solvente tradicional reside que en el moldeo por solvente tradicional se realiza la solución polimérica con el fármaco integrado. Esto puede ser desventajoso en formulaciones sobresaturadas de

fármaco, debido a que la solubilidad de éste en el polímero puede llevar a problemas de incompatibilidad con separación de fases debido a una posible recristalización [32].

Tabla 1. Detalle de formulaciones de HPMC (F1 a F12) y quitosano (F13 a F24).

Formulación	Quitosano (%)*	HPMC (%)*	Pullulan (%)*	Plastificante (%)**	Tensoactivo (%)*
F1		3		20	0.5
F2		3		40	0.5
F3		3	1	20	0.5
F4		3	1	40	0.5
F5		3	3	20	0.5
F6		3	3	40	0.5
F7		4		20	0.5
F8		4		40	0.5
F9		4	1	20	0.5
F10		4	1	40	0.5
F11		4	3	20	0.5
F12		4	3	40	0.5
F13	3			20	0.5
F14	3			40	0.5
F15	3		1	20	0.5
F16	3		1	40	0.5
F17	3		3	20	0.5
F18	3		3	40	0.5
F19	4			20	0.5
F20	4			40	0.5
F21	4		1	20	0.5
F22	4		1	40	0.5
F23	4		3	20	0.5
F24	4		3	40	0.5

\*: Porcentaje con respecto al peso final de solución a obtener.

\*\* Porcentaje con respecto a la cantidad de polímeros.

### **6.1.2. Caracterización de películas**

Una vez obtenidas las películas se procedió a medir sus propiedades mecánicas, mucoadhesión, microscopía electrónica de barrido y análisis termogravimétrico.

#### **6.1.2.1. Propiedades mecánicas**

Se determinaron las propiedades mecánicas de las películas en sextuplicado (n=6) con una adaptación del método ASTM D882 [18] por medio de un texturómetro (TA.XT Plus Stable Micro Systems. Godalming, UK). Este instrumento presenta resultados por medio de curvas de tensión versus distancia y tiempo, y a partir de estos datos, se determinó las siguientes propiedades:

##### **Elongación al quiebre (EQ)**

Refiere al cambio en el largo de la película polimérica hasta antes de que esta se rompa. Es una relación del aumento de la longitud hasta antes de la ruptura y el largo inicial de la muestra a medir, se expresa como porcentaje de elongación (% strain) [33].

##### **6.1.2.1.1. Fuerza de tensión (FT)**

Este concepto se refiere a la máxima tensión que puede soportar el film hasta su ruptura, está relacionada con la fuerza aplicada para ruptura y el área de la sección transversal de la capa polimérica [34].

#### 6.1.2.1.2. *Módulo de Young (MY)*

Se guía por la rigidez de la película y mide la resistencia del material a experimentar pequeñas deformaciones en su región elástica [35]. Corresponde a la pendiente de la curva de tensión vs elongación en su sección inicial que corresponde a la deformación elástica.

Para extraer mayor información de las propiedades mecánicas, se calcularán 3 parámetros adicionales, a partir de las propiedades mecánicas convencionales, de la siguiente manera [36, 37]:

Fuerza máxima con relación al módulo =  $FT/MY$

Energía superficial relativa =  $FT^2/ 2xMY$

Índice de dureza =  $2xFTxEQ/3$

Siendo FT: fuerza de tensión, MY: módulo de Young o elástico, EB: elongación al quiebre. La fuerza máxima con respecto al módulo ( $FT/MY$ ) es una medida del nivel del estrés interno de la película, en donde a mayor valor de este parámetro significa que la película tiene una mayor resistencia a la ruptura. Por otro lado, la energía superficial relativa ( $FT^2/ 2xMY$ ) es la energía necesaria para romper los enlaces intermoleculares dando lugar a una superficie, es usada para estimar la resistencia al quiebre de las películas. Finalmente, el índice de dureza ( $2xFTxEQ/3$ ) es una estimación de la energía absorbida por unidad de volumen de la película bajo estrés, con este índice podemos evidenciar que película es más o menos rígida, ya que a pequeños valores la película es más rígida y a grandes valores es más elongada [36].

#### 6.1.2.2. *Evaluación de mucoadhesividad*

Se utilizó el texturómetro (TA.XT Plus stable micro systems. Godalming, UK) en el que se dispusieron las películas horizontalmente y una dispersión modelo de mucina al 2% humectó las superficies de contacto. Luego de un tiempo y fuerza de contacto determinados, el cilindro de acero inoxidable se retrae y procede a medir la fuerza requerida para romper la adhesión [18].

#### 6.1.2.3. *Microscopía electrónica de barrido (SEM)*

La microscopía electrónica de barrido consiste en recubrir la muestra con nanopartículas de oro (Sputter Coater Cressington TEDPELLA, modelo108), en la cual, se hace incidir un haz de electrones acelerados por un campo eléctrico sobre la muestra para luego visualizar con el microscopio (SEM, FEI Quanta 250). Los electrones chocarán en la superficie metálica con la que se recubrió la muestra y por medio de esta interacción, se producen electrones secundarios que son detectados y posteriormente convertidos en una imagen que representa la microestructura de la muestra.

Se utilizó para confirmar que no exista presencia de cristales antes de la impresión de las películas, como también para ver la morfología de los polímeros y tinta modelo impresos en los sustratos. [24, 25].

#### 6.1.2.4. *Análisis termo gravimétrico (TGA)*

Se utilizó como determinación de la composición del material, con TA instrument Q 1000 USA. En las películas desarrolladas en este proyecto, permitió conocer la cantidad de

humedad presente. El experimento consiste en exponer una masa determinada de muestra a una rampa de temperatura y evaluar el cambio de masa a diferentes temperaturas. En este experimento se sometieron películas sin impresión y con impresión a una rampa de 10 °C/min hasta los 150 °C.

## **6.2. Impresión de películas generadas en el punto 6.1.1 con una tinta modelo.**

Se realizó una mezcla de agua con un 30% de glicerol, esto con el fin de asegurar las características fisicoquímicas de la tinta, tanto la viscosidad como tensión superficial, debido a que ambas propiedades influyen directamente en la formación y tamaño de la gota [24]. Adicionalmente al mejorar estas dos propiedades (viscosidad y tensión superficial) también es posible evitar filtraciones de tinta desde el cartucho hacia la zona de impresión. Una vez formulada la tinta modelo se procedió a adherir las películas en una plantilla de impresión de un área determinada. Terminado el proceso de impresión, las películas se dejaron secar a temperatura ambiente, y luego guardadas en un desecador hasta su caracterización.

## **6.3. Caracterización de las películas impresas**

Se llevó a cabo la medición de propiedades mecánicas, mucoadhesión, microscopía electrónica de barrido, tiempos de desintegración y TGA en las películas impresas (de acuerdo con las metodologías ya presentadas) y se seleccionaron la más apta dependiendo de la comparación de la caracterización de películas sin impresión y con impresión, junto a evaluarse los cambios en los tiempos de desintegración de las películas con pululan como parte de su formulación.



### **6.3.1. Tiempos de desintegración:**

Los tiempos de desintegración fueron determinados mediante el método modificado de placa Petri [38]. Se cortaron pedazos de películas de  $1 \times 1 \text{ cm}^2$  y se dispusieron en una placa Petri con 2 ml de agua. Esta placa Petri se dispuso en un baño de agua con agitación de 60 rpm a una temperatura de  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ . El experimento se realizó por sextuplicado ( $n=6$ ) y el tiempo que demore en desintegrarse la película fue medido con un cronómetro.

### **6.4. Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó con el software Minitab Release 17 (Minitab Inc., State college, PA). Se utilizó ANOVA para comparación entre múltiples grupos y posteriormente se realizó el test de Tukey para comparaciones pareadas. Un nivel  $p < 0.05$  fue considerado como estadísticamente significativo. Los resultados fueron expresados como el promedio de las mediciones junto con su desviación estándar.

## **7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **7.1. Desarrollar mediante moldeo por solvente películas de HPMC con pululan y quitosano con pululan.**

Como se mencionó anteriormente el método utilizado para crear las películas poliméricas fue moldeo por evaporación por solvente, el que consiste en solubilizar el polímero junto al fármaco y excipientes en algún solvente para formar una suspensión o solución [32]. En nuestro caso no se utilizó fármaco, pues el estudio va dirigido al sustrato de impresión.

Las propiedades reológicas de la dispersión polimérica (ya sea de HPMC con/sin pululan o quitosano con/sin pululan) influyen en aspectos importantes como en el nivel de secado y la apariencia de la película [18]. Como también se debe tener en cuenta la influencia de la formación de burbujas en el proceso de mezclado de la dispersión, ya que la presencia de estas burbujas genera películas poco homogéneas y de variable espesor [39]. Para eliminar la presencia de burbujas, se dejó reposar la dispersión en refrigeración por un tiempo mínimo de 8 horas.

Estas características como la poca homogeneidad y variabilidad en el espesor de las películas poliméricas influyen directamente en la medición de las propiedades mecánicas y mucoadhesivas, por lo que se considera necesario eliminar las burbujas de la dispersión polimérica.

Una vez que se eliminan las burbujas se procede a moldear la película. En esta investigación se utilizó un moldeador automático (Coatmaster 510, Erichsen, Sweden), sobre

una lámina no adherente y posteriormente realizar el secado en un horno a 30° C por 2 horas para las formulaciones de HPMC y 3 horas para las formulaciones de quitosano.

## **7.2. Caracterizar las películas mediante propiedades mecánicas, mucoadhesión, microscopia electrónica de barrido y TGA**

El análisis comparativo antes y después de impresión se encontrará en la sección “después” de la impresión más abajo (Objetivo 4).

### ***7.2.1. Propiedades mecánicas***

Los resultados de las propiedades mecánicas se observan en las Figuras 5, 6, 7, 8, 9 y 10. Donde las Figuras 5, 6 y 7 corresponden a formulaciones de HPMC (F1 a F12), mientras las Figuras 8, 9 y 10 corresponden a las formulaciones de quitosano (F13 a F24), las propiedades mecánicas medidas fueron: módulo elástico, fuerza máxima y elongación al quiebre. El análisis se realizará en dos partes, dividiéndose las formulaciones de HPMC (F1-F12) de las de quitosano (F13-F24).

Para las formulaciones de HPMC el módulo elástico varía entre 0.121 a 0.581 N/mm<sup>2</sup>, en donde el menor de los coeficientes de determinación es  $R^2 = 0.755$  correspondiente a la formulación F2 (Figura 5). Este coeficiente refleja cuán cercano es el ajuste a un modelo con una variable a explicar, en este caso la elongación versus la fuerza aplicada. Los valores se encuentran entre 0 y 1, y mientras los valores son más cercanos a 1, mejor será el ajuste del modelo a la variable que en este caso es la elongación.

Al comparar los valores de modulo elástico de nuestro estudio con datos en la literatura encontramos que están muy por debajo de estos [40], pero se debe tener en consideración variables que pueden tener un impacto directo en este resultado, como lo es la distinta mezcla polimérica utilizada en el estudio de Zhang *et al* (2017), como el moldeo en placa petri, plastificante usado, etc. Por lo que se puede inferir que nuestras películas poliméricas poseen una menor rigidez en su región elástica en comparación a lo descrito por Zhang *et al.* (2017), pero esto puede ser explicado por las diversas variables entre los estudios comentadas con anterioridad.

Para los valores de fuerza máxima (Figura 6) los valores de este estudio se encuentran en el rango de 0.374 a 4.022 N/mm<sup>2</sup>, estando por debajo de la fuerza máxima de otros trabajos que poseen HPMC [40, 41], pero si son valores cercanos a la fuerza máxima obtenida en películas que solo contienen pululan (0.5-11 N/mm<sup>2</sup>). Este dato de similitud con los valores de fuerza máxima de las películas que solo contienen pululan, nos permite inferir que la adición de pululan a las películas de HPMC afecta directamente las propiedades mecánicas de la película, generando sustratos poliméricos con una menor resistencia que aquellos que no presentan pululan en su composición [30].

Con respecto a valores obtenidos para elongación al quiebre (%) (Figura 7), se observa claramente la tendencia de una mayor elongación en las formulaciones con mayor cantidad de plastificante, lo cual ocurre generalmente en todas las fórmulas con un aumento de agente plastificante [18]. Los plastificantes son excipientes que ayudan a disminuir la temperatura de transición vítrea de los polímeros. Esta temperatura es una pseudotransición que presentan los polímeros termoplásticos [42]. A valores mayores o iguales a la temperatura de transición

vítrea los polímeros son maleables y flexibles, y, por el contrario, bajo esta temperatura, los polímeros se vuelven rígidos y quebradizos.

Molecularmente hablando, el mecanismo por el cual funcionan los plastificantes es relajando la estructura tridimensional de las redes poliméricas, ya que debido a su pequeño peso molecular pueden interponerse entre las cadenas poliméricas generando un aumento en volumen libre [43].

La correcta elección de un plastificante es importante a la hora de formular una película polimérica y se debe considerar principalmente que este plastificante tenga una polaridad similar al polímero con el que se trabajará (hidrofílico o hidrofóbico) para así evitar incompatibilidades en la forma farmacéutica [44].

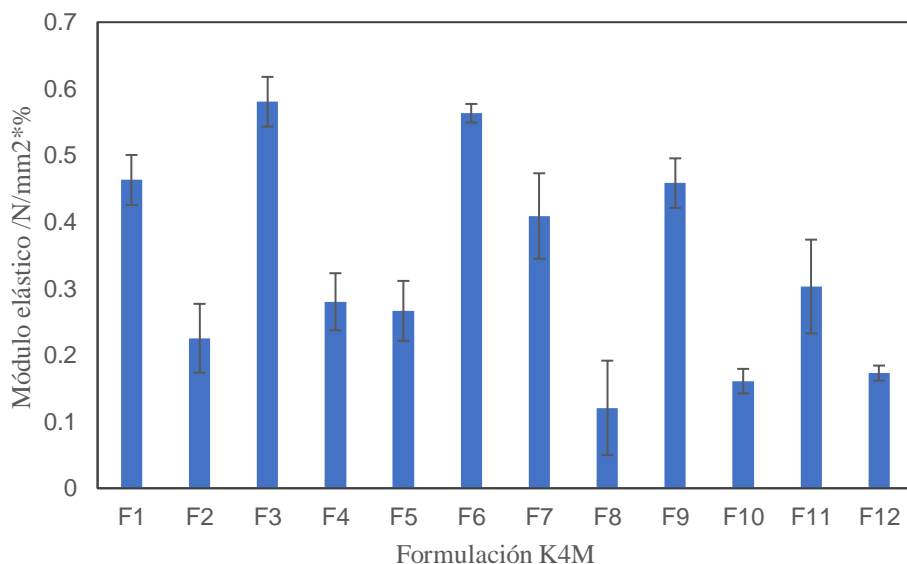


Figura 5. Promedios de todas las mediciones (n=6) para módulo elástico expresado en N/mm²\*% de las formulaciones de HPMC de F1 a F12

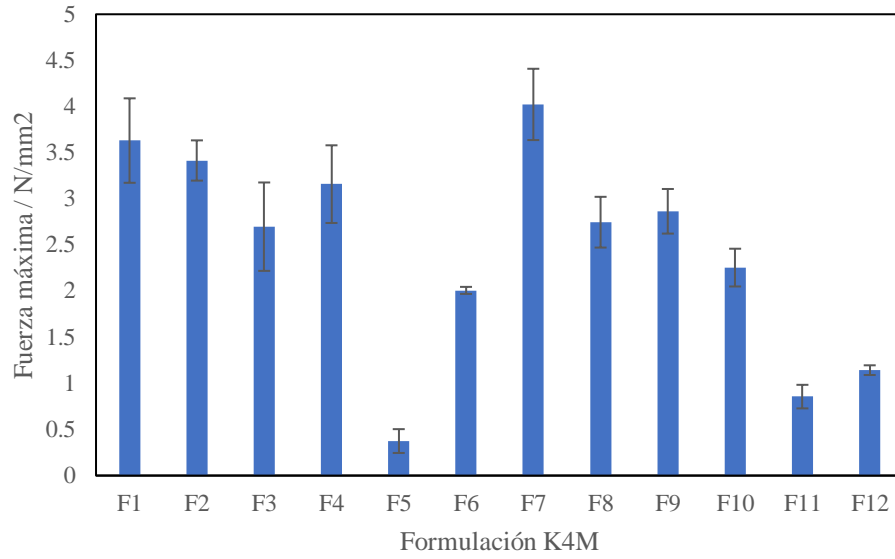


Figura 6. Promedios de todas las mediciones (n=6) para fuerza máxima expresado en N/mm<sup>2</sup> de las formulaciones de HPMC de F1 a F12

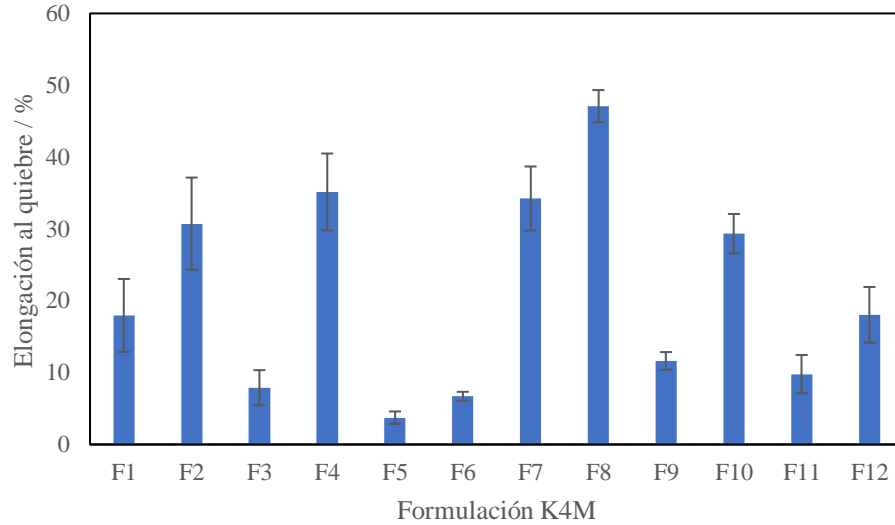


Figura 7. Promedios de todas las mediciones (n=6) para la elongación al quiebre expresado en % de las formulaciones de HPMC de F1 a F12.

Para el caso de las formulaciones de quitosano (F13 a F24) los valores del módulo elástico se encuentran entre 0.089 – 0.731 N/mm<sup>2</sup> % en donde el menor coeficiente de determinación es  $R^2 = 0.858$  correspondiente a F16.

Los valores de fuerza máxima que se observan en la Figura 6 y están en el rango de 0.403 a 2.056 N/mm<sup>2</sup>, siendo el menor valor una de las formulaciones altas en sólidos totales y a la vez alta en pululan, lo que podría significar algún tipo de interferencia por interacción entre los componentes que hagan la formulación más quebradiza. Como tendencia se observa que a medida que aumenta la cantidad de pululan en la formulación disminuye la fuerza máxima, siendo la mayor fuerza correspondiente una formulación que sólo contiene quitosano. Esto nos permite inferir que al adicionar pululan las formulaciones pierden resistencia la cual se refleja en una menor fuerza de tracción para producir el quiebre de la película. Esta disminución en la fuerza máxima puede deberse a que, a mayor concentración de pululan en la formulación, se favorecen las interacciones de puentes de hidrogeno intramoleculares del pululan en vez de las interacciones pululan- quitosano. Este efecto puede observarse, por ejemplo, al mezclar quitosano con almidón [45] (otro polímero hidrofílico). Si bien los valores de fuerza máxima disminuyen al agregar pululan a las formulaciones, si comparamos los valores obtenidos en nuestro estudio con respecto a la literatura, los valores se encuentran cercanos al rango [46, 47] por lo que se consideran aceptables para el tipo de polímero.

Para la elongación %, se puede inferir lo mismo que en el caso de HPMC, al aumentar la cantidad de plastificante para la misma formulación, aumenta la elongación de la película, con la excepción de las formulaciones que solo poseen quitosano (F13-F14) y las que contienen menor cantidad de pululan (F15-F16), esto podría deberse a que debido a las

condiciones de almacenamiento y tiempo prolongado de realización de la prueba, la tinta se haya evaporado dejando películas con menor humedad y más quebradizas.

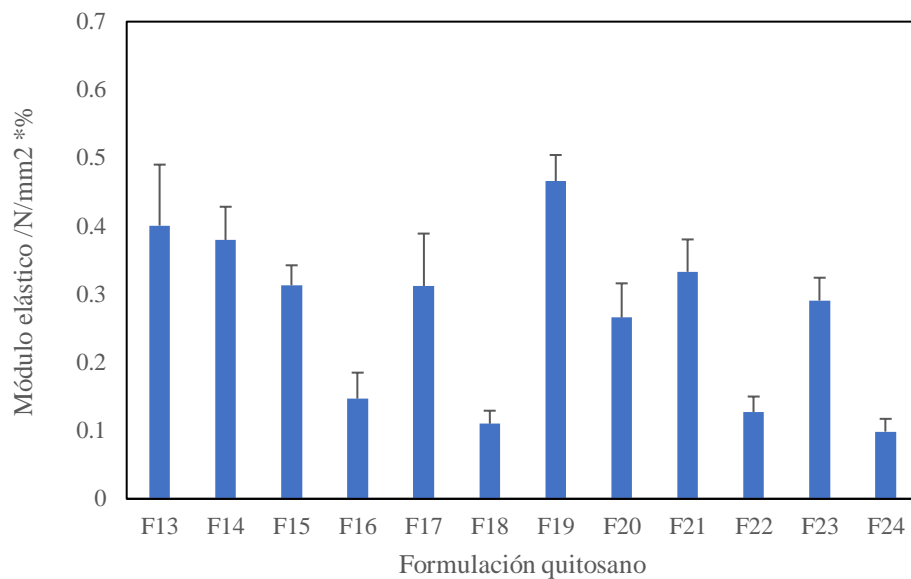


Figura 8. Promedios de todas las mediciones (n=6) para el módulo elástico expresado en N/mm<sup>2</sup> de las formulaciones de quitosano de F13 a F24.



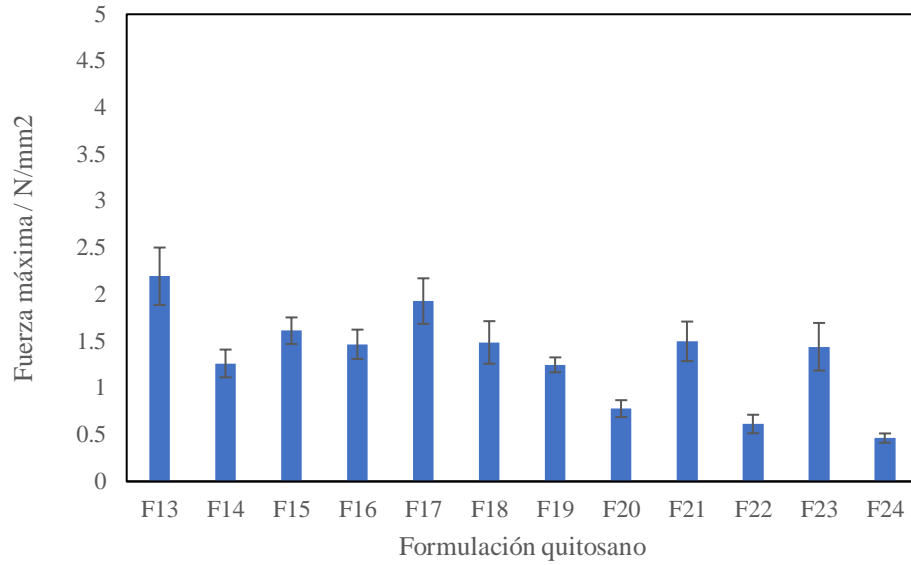


Figura 9. Promedios de todas las medidas (n=6) para la fuerza máxima expresada en N/mm<sup>2</sup> de las formulaciones de quitosano de F13 a F24.

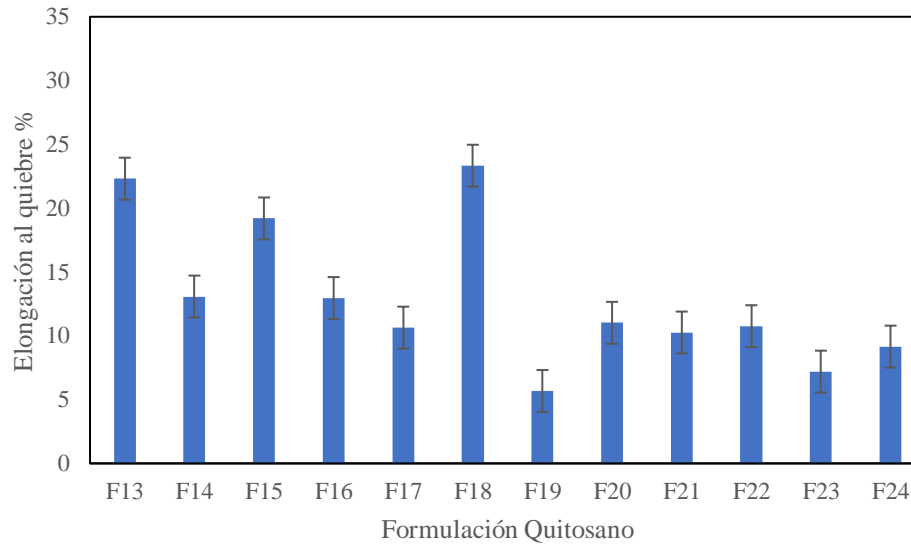


Figura 10. Promedios de todas las mediciones (n=6) para la elongación al quiebre expresado en % de las formulaciones de quitosano de F13 a F24.

### 7.2.2. Mucoadhesión

La evaluación de la mucoadhesividad es muy importante para las formas farmacéuticas bucales, específicamente para las películas poliméricas, pues mediante este estudio se puede determinar el tiempo aproximado que tendrá en contacto la película con la superficie bucal. En otras palabras, las formas farmacéuticas mucoadhesivas prolongan el tiempo de residencia de esta al sitio de acción, facilitando el contacto íntimo de la forma farmacéutica con el lugar de acción, así mejorando el desempeño del sistema de entrega de fármaco [48].

Dentro de los métodos actuales para medir la mucoadhesividad encontramos principalmente el método de la tracción. Este método consiste en poner la formulación en contacto con mucosa *ex vivo* que está fija en la superficie de una sonda en un texturómetro [49]. Este aparato medirá la fuerza necesaria para despegar la sonda que tendrá en su extremo la mucosa, con la formulación. Esta metodología puede ser modificada dependiendo de la naturaleza de la forma farmacéutica, para las películas poliméricas se recomienda utilizar mucosa de cerdo en la sonda movable, la cual en este estudio fue reemplazada por una dispersión de mucinas de estómago de cerdo.

Otro método es el del disco rotatorio, el cual consiste en unir la forma farmacéutica a un cilindro de acero inoxidable, el cual es inmerso en un aparato de disolución a 37°C, el cilindro se hace girar a 125 rpm y se miden los cambios de posición o estado de la muestra visualmente. En este caso no se utiliza este método debido a lo complejo extrapolar los datos de cambio de posición a fuerza de mucoadhesión [50].

Se espera que la mucoadhesividad observada para quitosano sea mayor que la observada para HPMC, ya que quitosano es un polímero catiónico que al interactuar con la carga negativa de la mucina genera una atracción electrostática [49]. Por otro lado, HPMC

corresponde a un polímero no iónico, el cual tiene interacciones débiles con la mucina, que corresponden principalmente a la formación de puentes de hidrogeno [27].

En la Figura 11 se observa un rango de mucoadhesión que va desde los 0.5 a 4.5 miliJoule, siendo aquellas formulaciones con valores más altos (F7, F9) correspondientes a formulaciones con alto porcentaje de HPMC. Como tendencia general, se aprecia que aquellas formulaciones con alto contenido de plastificante (F2, F4, F8, F10, F12) tienen menor mucoadhesividad que su análogo con menor cantidad de plastificante (F1, F3, F7, F9, F11). Este fenómeno podría deberse a que una mayor cantidad de plastificante se traduce en una mayor flexibilidad de la película la cual no logra fijarse para formar los puentes de hidrogeno característicos de HPMC.

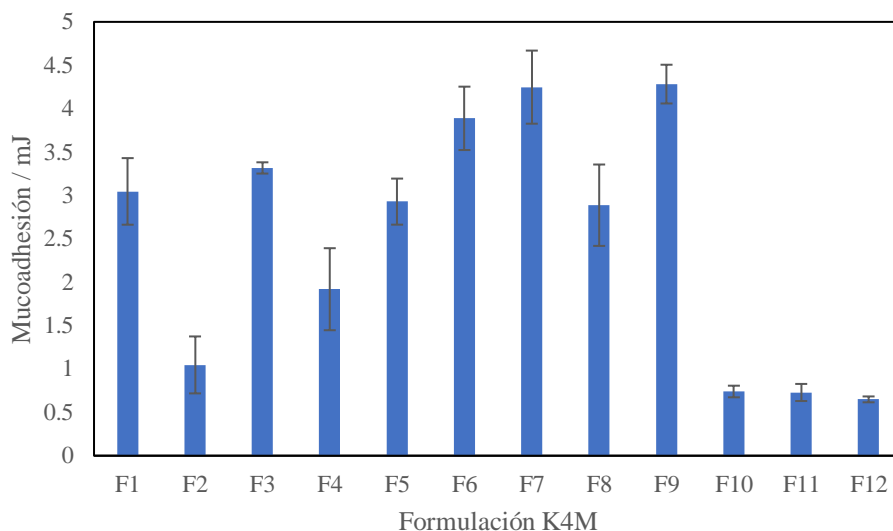


Figura 11. Promedios de todas las mediciones (n=6) para mucoadhesión expresado en milijoule (mJ) de las formulaciones de HPMC de F1 a F12.

Para el caso de las formulaciones de quitosano (Figura 12), se aprecia un rango que va del 1 al 5.5 mJ y no se observa una tendencia clara para las muestras. Sin embargo, para

aquellas formulaciones con más porcentaje de quitosano (F19, F20, F21, F22, F23, F24), se observa una mayor mucoadhesividad que su formulación análoga con menor cantidad de quitosano, lo que puede deberse a que mayor cantidad de este polímero mayor son las interacciones que se pueden generar entre el polímero y la mucina en la superficie de la sonda.

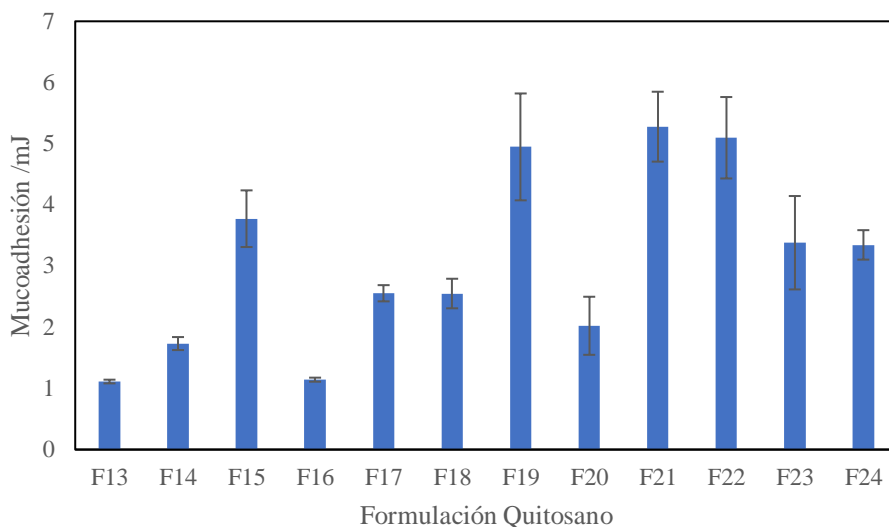


Figura 12. Promedios de todas las mediciones (n=6) para la mucoadhesión expresado en milijoule (mJ) de las formulaciones de quitosano de F13 a F24.

### 7.2.3. Microscopía electrónica de barrido (SEM)

Para este ítem se hizo una selección de las formulaciones que podrían tener una posible interacción y formulaciones que no tuvieron problemas en su proceso de desarrollo, se observarán de HPMC las formulaciones F1 antes y después de la impresión, F3, F5 y F11 antes de la impresión. Por otro lado, las formulaciones de quitosano sometidas a SEM fueron F15, F17, F19 antes de la impresión y F13 antes y después de la impresión.

En las imágenes de HPMC (Anexo 1) se observan todas las superficies uniformes, lo que indica una mezcla homogénea de los polímeros con el glicerol y el tensoactivo (Figura F1A, F1IA, F3A, F5A, F11A,) [30]. El detalle de todas las micrografías se encuentra adjunto en el Anexo 1. Con respecto a los cortes transversales, se puede observar cierta rugosidad que se hace más evidente en la formulación F5 y F11 (Figura F5C, F11C) respectivamente, las cuales contienen mayor % de polímeros y de pululan, que puede ser indicio de una interacción en la formulación, debido a que ambas corresponden a formulaciones con alto contenido de pululan. A su vez estas dos formulaciones tienen bajos valores de fuerza máxima y elongación al quiebre (con respecto al resto de las formulaciones). Esto puede estar dado por las malas propiedades mecánicas que posee el pululan por si solo y como afecta este al estar en alto nivel en dichas formulaciones (F5 y F11) [30].

Por otro lado, también se puede observar que en la formulación F1 después de la impresión (F1IA) presenta irregularidad en su superficie que no está presente en su análogo antes de la impresión (F1A), lo que nos indica que la tinta generó una humectación de la superficie de la película polimérica.

Para las formulaciones de quitosano (anexo 1) se observa uniformidad en todas las superficies (Figura F15A, F17A, F19A, F13A, F13IA), y al igual que el caso de HPMC nos indica una mezcla homogénea de los polímeros con el glicerol y el tensoactivo. En cuanto a las secciones transversales de quitosano se puede ver una diferencia con respecto a las formulaciones de HPMC, ya que las formulaciones de quitosano tienden a verse escamosas y texturizadas, lo cual al aumentar la imagen se hace más evidente (Figuras F15C, F17C, F13IC). La textura irregular de la sección transversal se ve en formulación con y sin pululan, por lo que puede deberse a la estructura normal de una película de quitosano y podemos

inferir que la adición de pululan no genera una interacción evidente. Por otra parte, podemos observar que las superficies de quitosano se mantienen homogéneas después del proceso de impresión y no presentan ningún grado de humectación como es el caso de las películas de HPMC.

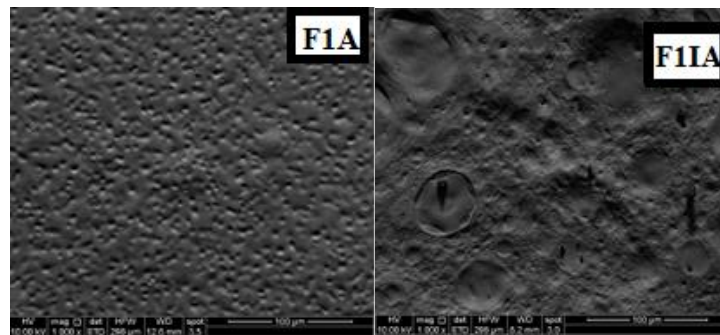


Figura 13: (F1A) corresponde a la superficie de F1 antes de la impresión con aumento de 1000x y (F1IA) corresponde a la superficie de F1 después de la impresión con aumento de 1000x.

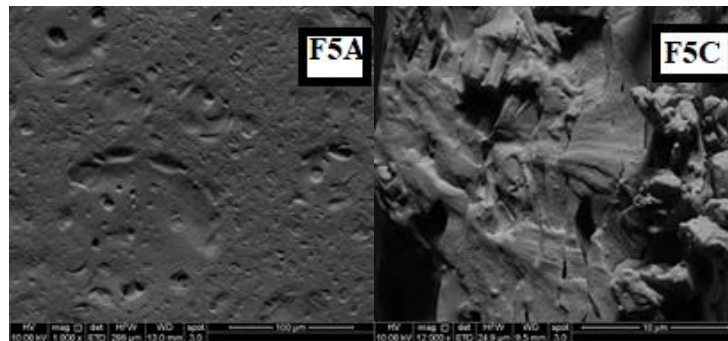


Figura 14: (F5A) corresponde a la superficie de F5 antes de la impresión con aumento de 1000x, (F5C) corresponde al corte transversal de F5 con aumento de 12000x.

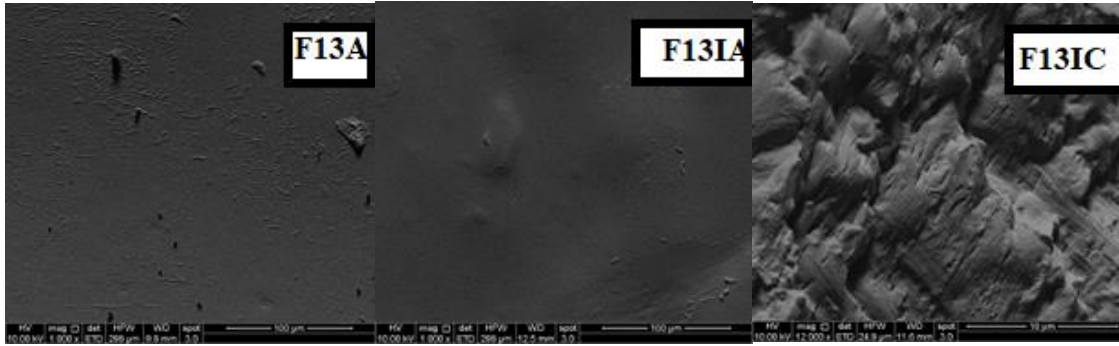


Figura 15: (F13A) corresponde a la superficie de F13 antes de la impresión con aumento de 1000x, F13 (F13IA) corresponde a la superficie de F13 después de la impresión con aumento de 1000x, (F13IC) corresponde al corte transversal de F13 con aumento de 12000x

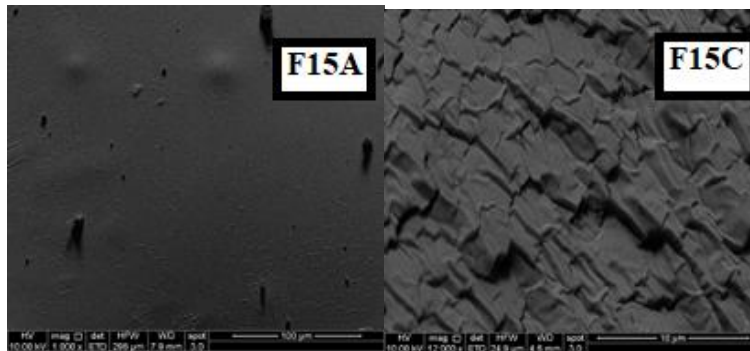


Figura 16: (F15A) corresponde a la superficie de F15 antes de la impresión con aumento de 1000x, (F15C) corresponde al corte transversal de F15 antes de la impresión con aumento de 12000x.

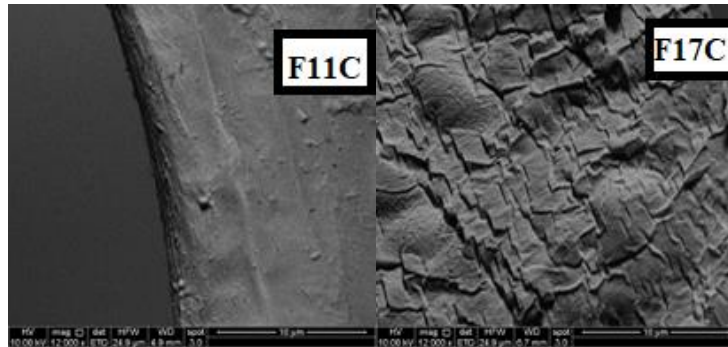


Figura 17: (F11C) corresponde al corte transversal de F11 con aumento de 12000x, (F17C) corresponde a la superficie de F17 antes de la impresión con aumento de 1000x.

### **7.3. Someter las películas poliméricas creadas en el paso 1 a impresión con tinta modelo.**

A continuación, se procedió a la impresión de películas generadas en el punto anterior con una tinta modelo, compuesta por un 70% de agua milliQ y un 30% de glicerol. Estos porcentajes se han descrito previamente como aceptables, pues mantienen una viscosidad y tensión superficial similar a la tinta original, evitando así, pérdidas por goteo [32, 51, 52]. El proceso de impresión se desarrolló sin problemas ni inconvenientes. Se esperaba que la hidrofilia de los polímeros utilizados (sobre todo pululan) pudiera interferir de alguna forma con el proceso de impresión; sin embargo, el proceso ocurrió de manera normal.

### **7.4. Caracterizar las nuevas películas impresas mediante mucoadhesión, microscopía electrónica de barrido, tiempos de desintegración, TGA.**

Se llevó a cabo la medición en las películas después de la impresión de las propiedades mecánicas, mucoadhesión, microscopía electrónica de barrido, tiempos de desintegración y TGA.

#### ***7.4.1. Propiedades mecánicas***

Los valores a continuación corresponden a las películas después de impresión con la solución descrita en 7.3. Las Figuras 18,19 y 20 corresponde a formulaciones de HPMC después de la impresión (F1 a F12), mientras las Figuras 21, 22 y 23 corresponden a las formulaciones de quitosano después de la impresión (F13 a F24). Al igual que en la



caracterización para las películas antes de la impresión, las propiedades mecánicas medidas fueron: módulo elástico, fuerza máxima y elongación al quiebre.

Los valores del módulo elástico (Figura 18) de las películas de HPMC tienen valores menores a los de las películas antes de la impresión, lo que nos indica que la impresión de tinta modelo tiene un impacto en su rigidez o en la deformación de la región elástica de la película. Como sabemos el módulo elástico es un indicador de la rigidez que posee una película polimérica y que a mayor valor de este, el material es más rígido, por lo tanto al obtener menores valores después de la impresión significa que, el proceso de impresión otorga una menor rigidez de las películas impresas. Esto se debe a las propiedades de aumentar el volumen libre entre las cadenas poliméricas que otorga el plastificante (mencionadas anteriormente).

Para HPMC los valores de fuerza máxima (Figura 19) también disminuyen en comparación a las películas antes de la impresión, indicando que estas últimas son más resistentes que aquellas que tienen la tinta modelo [23]. Esto puede deberse a que la tinta generó una humectación de la superficie de la película polimérica, conllevando a una irregularidad de grosor, por lo que se necesitó menor fuerza para la ruptura de la película.

Por último, se observa un aumento en la elongación al quiebre (Figura 20) de las formulaciones de F1 a F12 (HPMC) esto puede deberse al mayor contenido de agua (otorgado por la tinta) y su capacidad como plastificante [53]. El agua como plastificante tiene la capacidad de disminuir el punto de transición vítrea de los polímeros, haciéndolos maleables a temperaturas mucho más bajas [52], junto con esto la capacidad de generar enlaces de hidrogeno con las cadenas poliméricas hidrofílicas, aumentando el volumen libre y movilidad de estas cadenas [55].

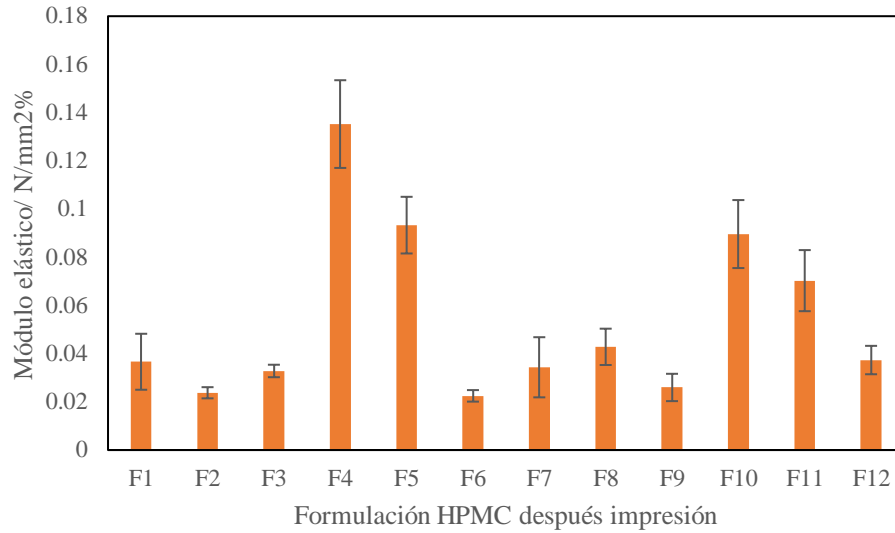


Figura 18. Promedios de todas las mediciones (n=6) para el módulo elástico expresado en N/mm<sup>2</sup> de las formulaciones de HPMC de F1 a F12 después de la impresión.

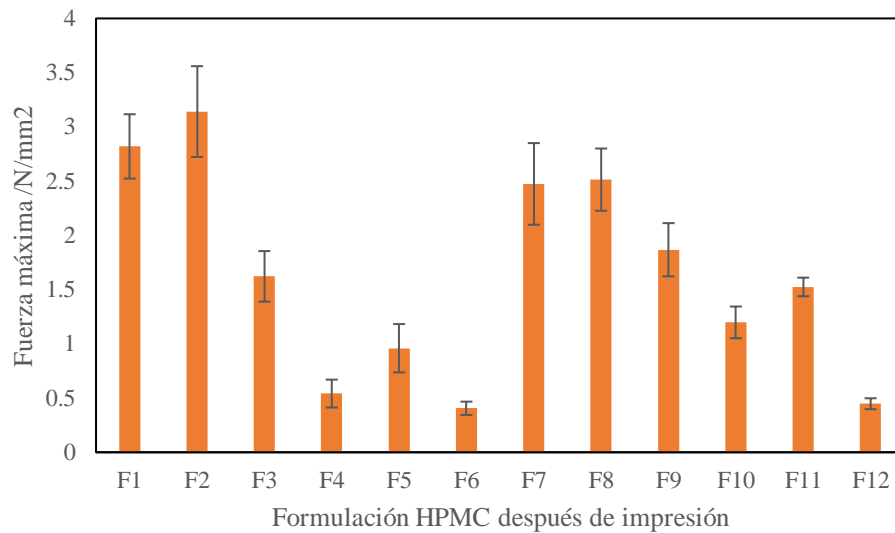


Figura 19. Promedios de todas las mediciones (n=6) para la fuerza máxima expresada en N/mm<sup>2</sup> de las formulaciones de HPMC de F1 a F12 después de la impresión.

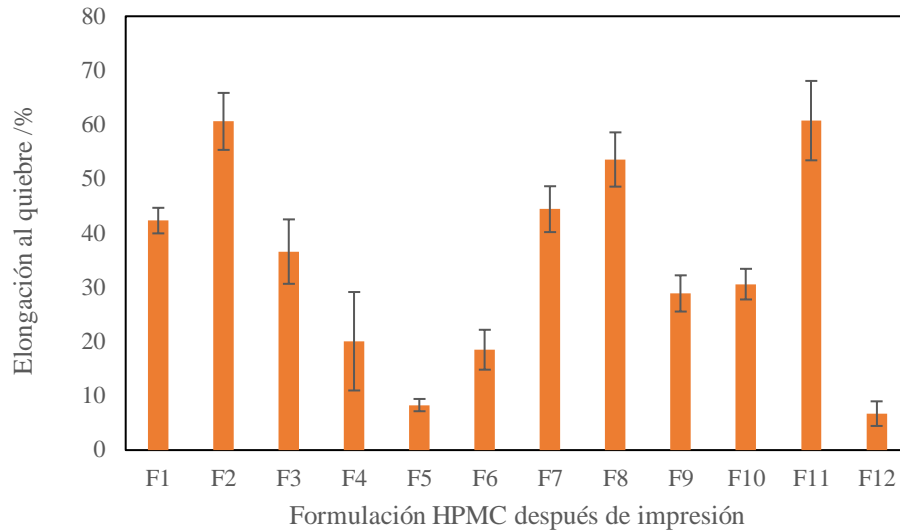


Figura 20. Promedios de todas las mediciones expresado en % de las formulaciones de HPMC de F1 a F12 después de la impresión.

El módulo elástico (Figura 21) no se ve alterado en las formulaciones de quitosano de F13 a F18, pero si se ve una disminución para las formulaciones restantes, por lo que, al igual que en las formulaciones de HPMC, la tinta podría estar ejerciendo un cambio sobre la rigidez o en la deformación de la región elástica de la película.

La fuerza máxima (Figura 22) tiende a aumentar, lo que quiere decir que luego del proceso de impresión las películas poliméricas se vuelven más rígidas, esto puede deberse a que el almacenamiento de las películas no fue el correcto en cuanto a temperatura o humedad generando una excesiva evaporación del agua contenida en estas (el test mecánico de las películas después de la impresión se realizó meses después de que fueron moldeadas).

En general se puede observar como tendencia un aumento en la elongación al quiebre (Figura 23) para la mayoría de las formulaciones de quitosano, como es para el caso de HPMC, puede explicarse por el mismo fenómeno, al imprimirse la película con la tinta

modelo, agregamos plastificante extra (glicerol presente en la tinta), el cual aumenta la flexibilidad de las cadenas poliméricas [53].

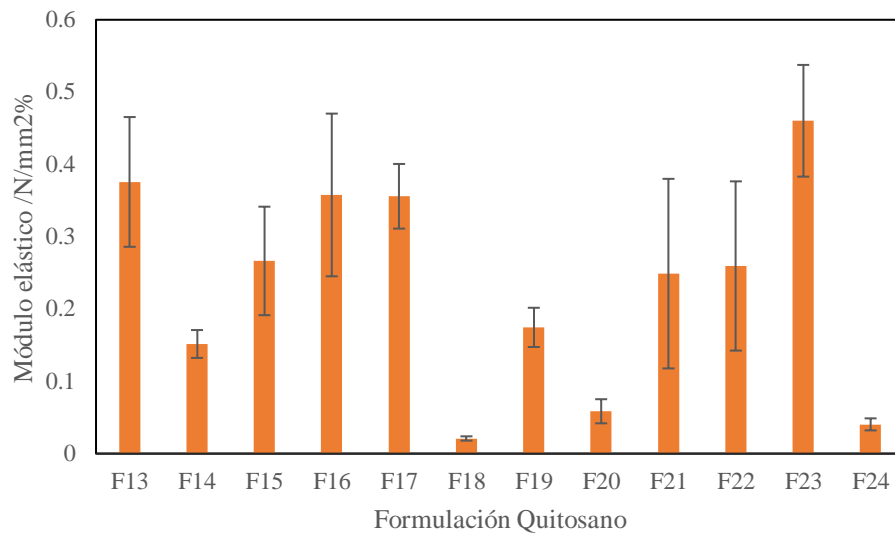


Figura 21. Promedios de todas las mediciones (n=6) para módulo elástico expresado en N/mm<sup>2</sup> de las formulaciones de quitosano de F13 a F24 después de la impresión.

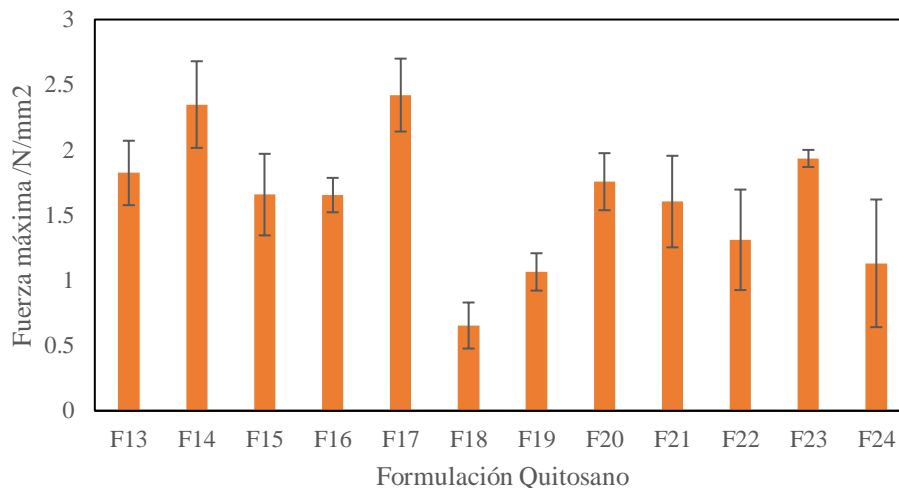


Figura 22. Promedios de todas las mediciones (n=6) para la fuerza máxima expresada en N/mm<sup>2</sup> de las formulaciones de quitosano de F13 a F24 después de la impresión.

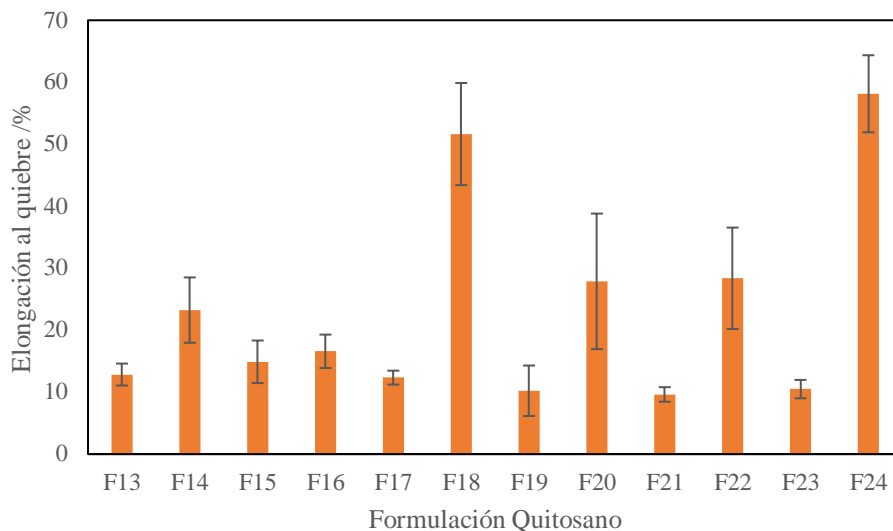


Figura 23. Promedios de todas las menciones (n=6) para la elongación al quiebre expresado en % de las formulaciones de quitosano de F13 a F24 después de la impresión.

Como se mencionó anteriormente, además de las propiedades mecánicas convencionales se calcularon 3 parámetros adicionales para obtener una mayor información, estos parámetros son: La fuerza máxima con respecto al módulo ( $FT/MY$ ) que es una medida del nivel del estrés interno de la película. Por otro lado, la energía superficial relativa ( $FT^2/2xMY$ ) es la energía necesaria para romper los enlaces intermoleculares dando lugar a una superficie, es usada para estimar la resistencia al quiebre de las películas. Finalmente, el índice de dureza ( $2xFTxEQ/3$ ) que es una estimación de la energía absorbida por unidad de volumen de la película bajo estrés, con este índice podemos evidenciar que película es más o menos rígida.

Para las propiedades mecánicas derivadas de HPMC se observó que, la comparación de los valores antes y después de la impresión de la fuerza máxima con relación al módulo ( $FT/ME$ ) (Figura 24), tiende a disminuir luego del proceso de impresión, esto quiere decir

que luego de la impresión la resistencia a la ruptura disminuye drásticamente [36], puede deberse a la humectación otorgada por el plastificante que posee la tinta. Para la energía superficial relativa ( $FT^2/2xMY$ ) (Figura 25), se observa que también disminuye luego del proceso de impresión, por lo que las interacciones superficiales de la película disminuyen luego del proceso de impresión, esto puede asociarse a la irregularidad en la superficie que se produce al hidratarse la película polimérica post impresión. Finalmente, el índice de dureza ( $2xFTxEQ/3$ ) (Figura 26), aumenta para todas las formulaciones de HPMC lo que nos indica que las películas luego de la impresión se vuelven mucho más elásticas y, por lo tanto, menos rígidas.

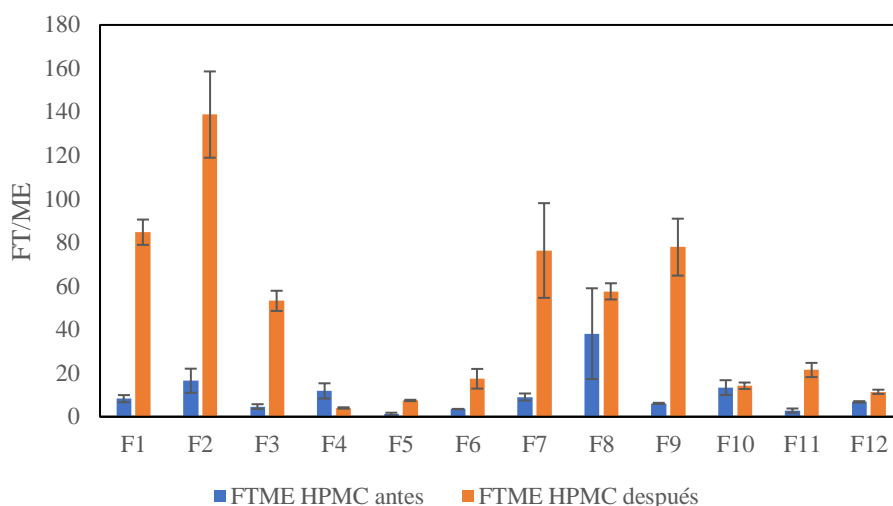


Figura 24. Promedios de todas las mediciones de FT/ME de las formulaciones de HPMC de F1 a F12 antes y después de la impresión.

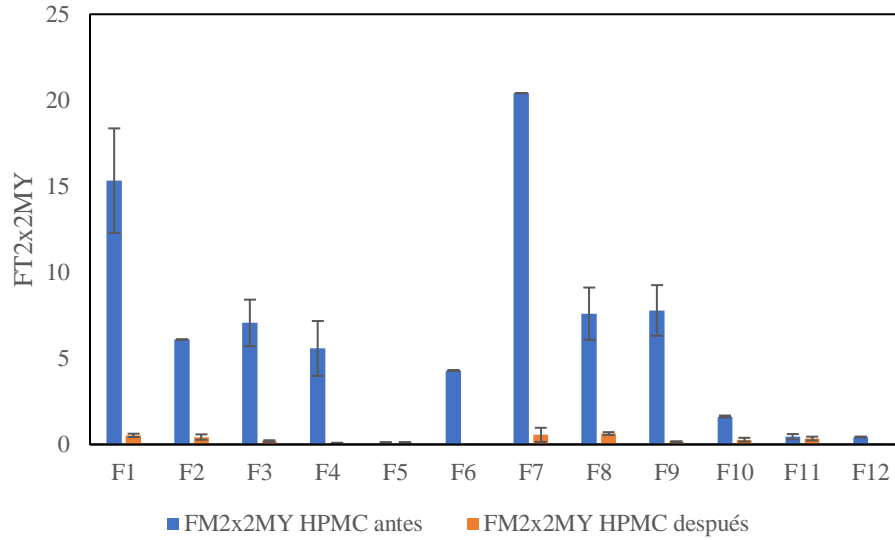


Figura 25. Promedios de todas las mediciones de  $2xFTxEQ/3$  de las formulaciones de HPMC de F1 a F12 antes y después de la impresión.

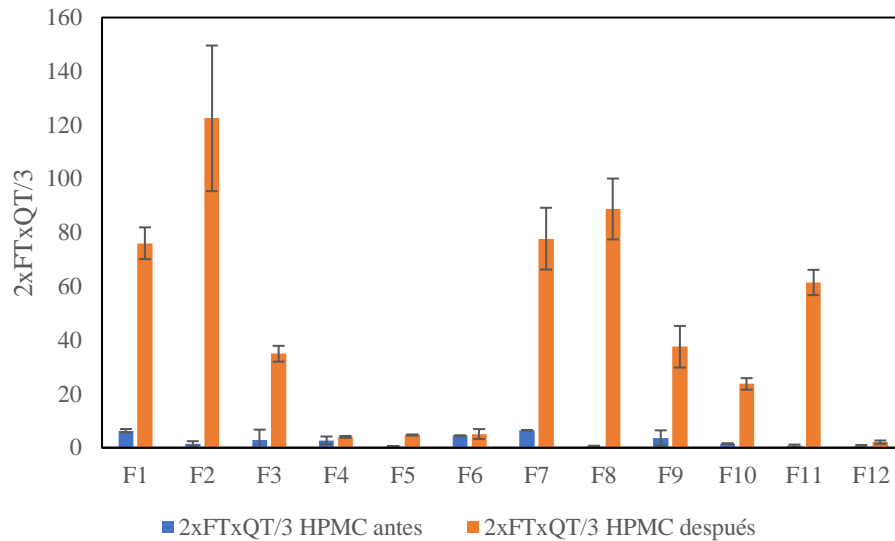


Figura 26. Promedios de todas las mediciones de  $FT^2/2xMY$  de las formulaciones de HPMC de F1 a F12 antes y después de la impresión.

Para las propiedades mecánicas derivadas de quitosano se observa que la comparación de los valores antes y después de impresión de la fuerza máxima con relación al módulo

(FT/ME) (Figura 27), tiende a aumentar luego del proceso de impresión, esto quiere decir que luego de la impresión el nivel de estrés aumenta y con esto la resistencia a la ruptura. Para la energía superficial relativa ( $FT^2/ 2xMY$ ) (Figura 28), se observa que también tiende a aumentar en la mayoría de los casos luego del proceso de impresión, por lo que las interacciones superficiales de la película aumentan luego del proceso de impresión, este aumento nos confirma el aumento en la resistencia a la ruptura obtenida en el punto anterior debido al aumento en las interacciones superficiales luego de la impresión. Finalmente, el índice de dureza ( $2xFTxEQ/3$ ) (Figura 29), tiende a aumentar para casi todas las formulaciones de quitosano, lo que nos indica que las películas luego de la impresión se vuelven mucho más elásticas y, por lo tanto, menos rígidas.

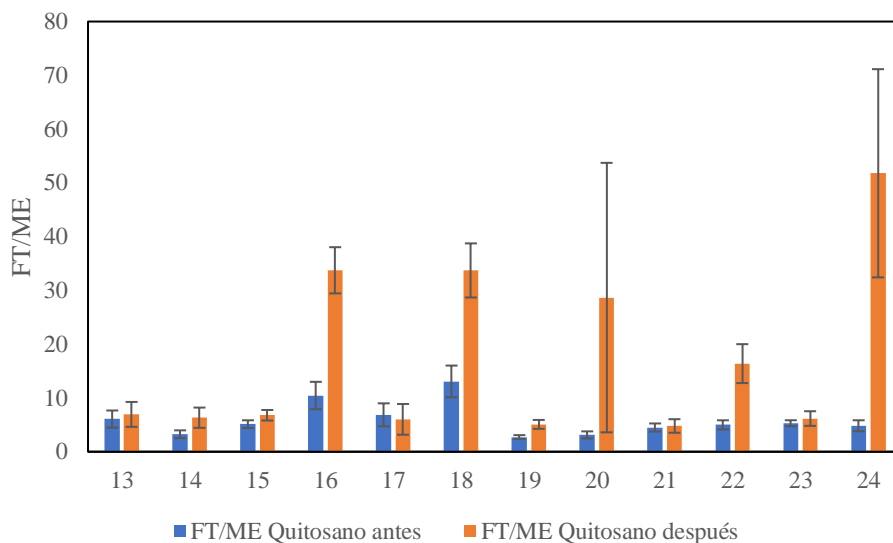


Figura 27. Promedios de todas las mediciones de FT/ME de las formulaciones de quitosano de F13 a F24 antes y después de la impresión.



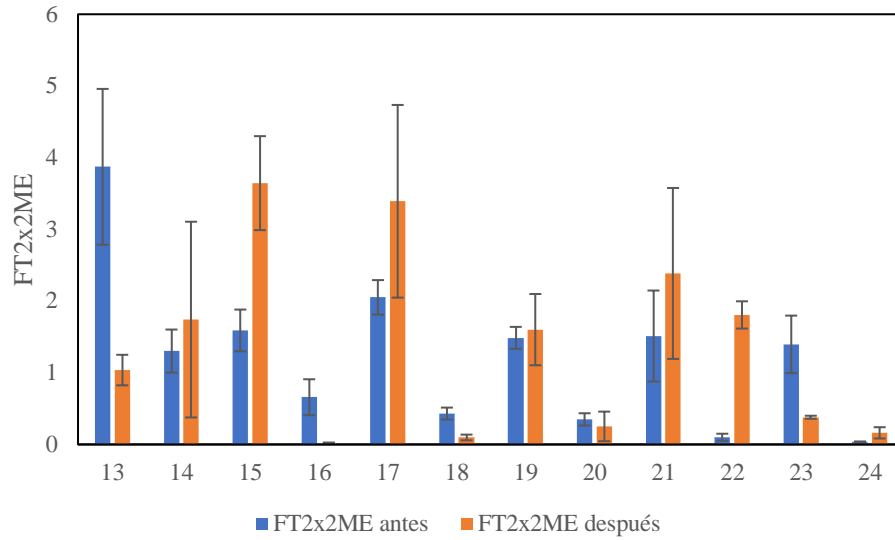


Figura 28. Promedios de todas las mediciones de FT<sup>2</sup>/ 2xMY de las formulaciones de quitosano de F13 a F24 antes y después de la impresión.

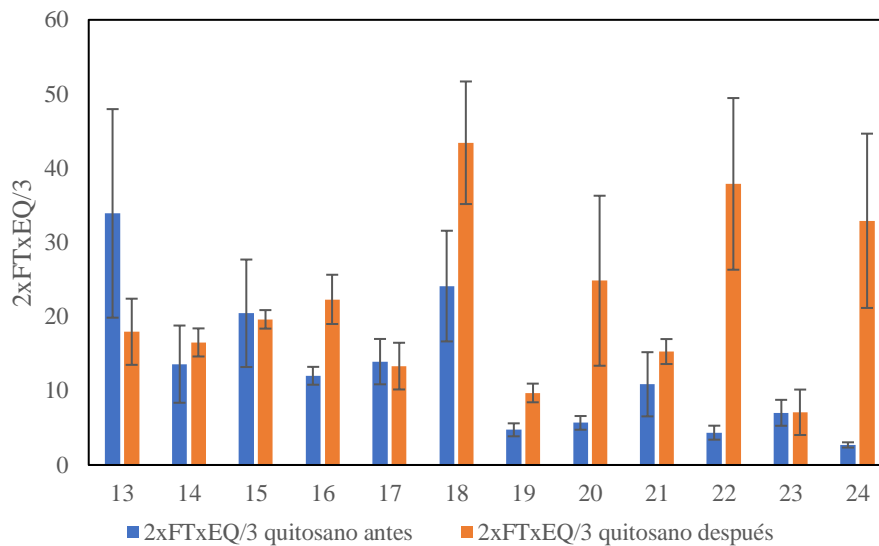


Figura 29. Promedios de todas las mediciones de 2xFTxEQ/3 de las formulaciones de quitosano de F13 a F24 antes y después de la impresión.

#### ***7.4.2. Mucoadhesión después de la impresión***

Los valores después de la impresión de F1 a F9 (Figura 30) tienen una disminución en comparación a la fuerza de mucoadhesión antes de la impresión. Podría deberse a que la tinta produjo una irregularidad de la superficie polimérica, debido a la humectación de la superficie de la película, así disminuyendo el área de contacto entre la superficie de la película y la superficie de la sonda. Al disminuir esta superficie de contacto efectiva, queda disponible una menor superficie viable para la formación de enlaces que sumen a la fuerza de mucoadhesión (este supuesto se corroboró con SEM). Las formulaciones de F10 a F12 obtuvieron un aumento en su mucoadhesividad, lo que puede deberse a que estas formulaciones son las que contienen un mayor % de polímeros, que al interactuar con la humedad de la tinta y la solución de mucina puede formar un mayor número de enlaces que suman fuerza a la mucoadhesión.

Para el caso de quitosano F13 a F24 (Figura 31) se observó una disminución en la mucoadhesión en comparación con las películas poliméricas antes de la impresión, pero que a su vez esta disminución no es tan drástica como es el caso de las películas de HPMC. Esto puede deberse a que la humectación del quitosano fue menor que aquella presentada por HPMC causando un menor o nulo grado de irregularidad en su superficie luego del proceso de impresión.

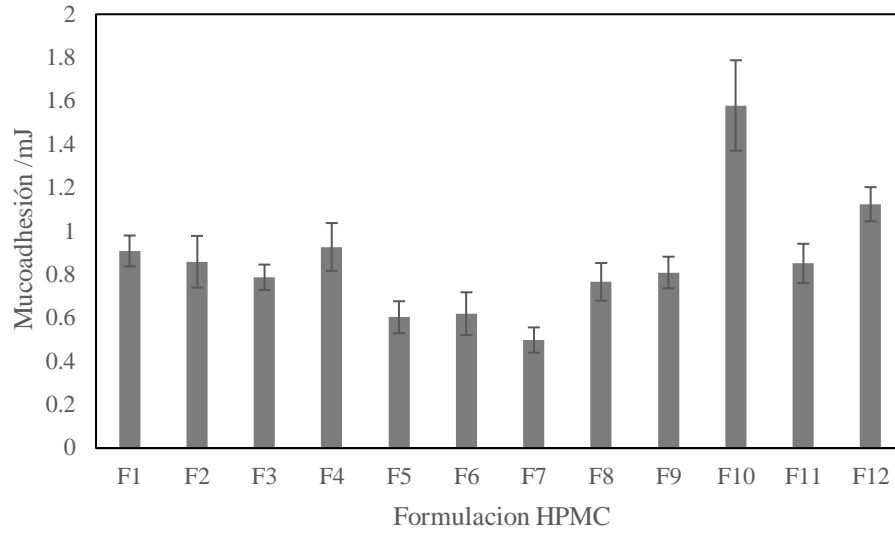


Figura 30. Promedios de todas las mediciones (n=6) para la mucoadhesión expresado en milijoule (mJ) de las formulaciones de HPMC de F1 a F12 después de la impresión.

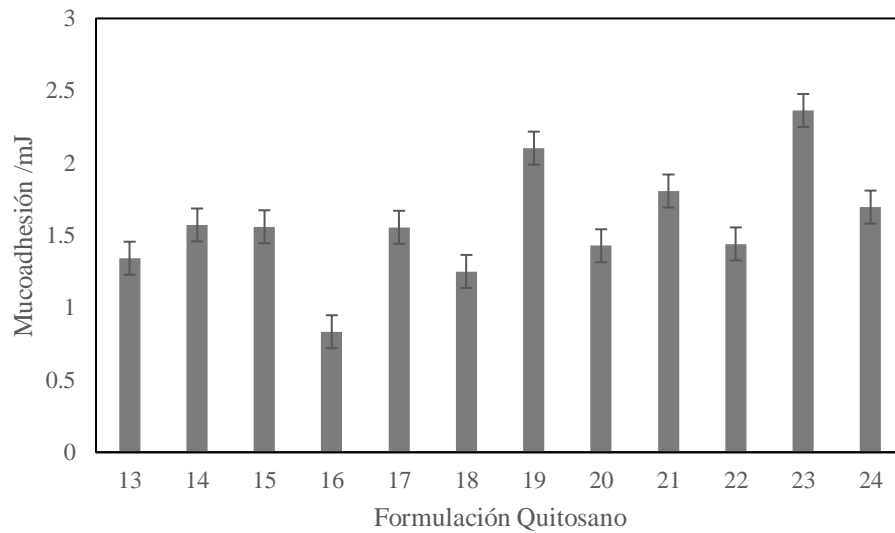


Figura 31. Promedios de todas las mediciones (n=6) para la mucoadhesión expresado en milijoule (mJ) de las formulaciones de quitosano de F13 a F24 después de la impresión.

### 7.4.3. TGA (análisis comparativo antes y después de la impresión)

El análisis termogravimétrico se llevó a cabo en las películas mediante una rampa de 10°C hasta alcanzar los 150°C, los cambios observados en la masa de nuestras muestras los atribuimos a la pérdida de agua (humedad). Las muestras seleccionadas para ser sometidas a este análisis fueron para HPMC F1, F3 y F11 antes y después de la impresión. Estas muestras fueron elegidas debido a que cada una representa un grupo con distinta composición polimérica: F1 HPMC sin pululan, F3 HPMC nivel bajo de pululan, F11 HPMC nivel alto de pululan. En la Figura 32 se observa el cambio de peso en función de la temperatura para F1 antes de la impresión (película de HPMC). Se mide la pérdida de peso a los 100 °C (temperatura de ebullición del agua) y podemos afirmar que un 5,913% del peso total de la muestra se ha perdido al alcanzar la temperatura de 100C, por lo tanto, un 5,913% corresponde al porcentaje de agua de la muestra.

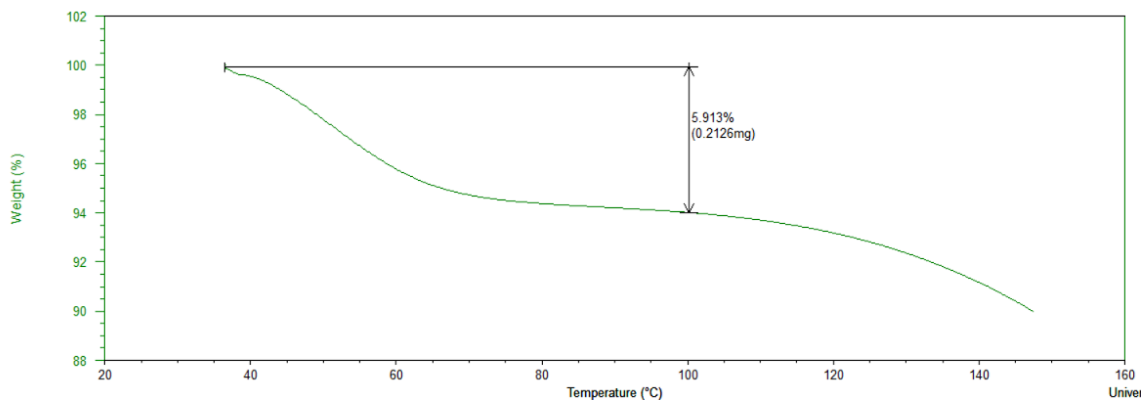


Figura 32. TGA para F1 antes de la impresión HPMC.

En la Figura 33 se observa el cambio de peso en función de la temperatura para F1 después de la impresión (HPMC), como es de esperar, luego de la impresión el porcentaje de humedad perdido por la película es mayor, debido al agua incorporada en la tinta. Este

porcentaje ronda en un 0,7% más que la humedad obtenida en la película antes de la impresión.

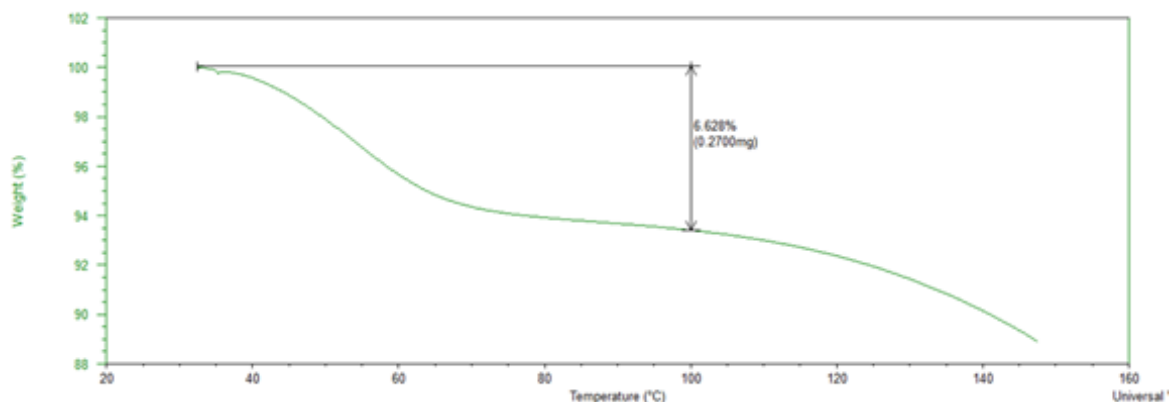


Figura 33. TGA para F1 después de la impresión HPMC.

En la Figura 34 se observa el cambio de peso en función de la temperatura para F3 antes de la impresión (HPMC), la cual posee un 4,862% de humedad inicial (porcentaje correspondiente al peso perdido cuando la temperatura es 100°C).

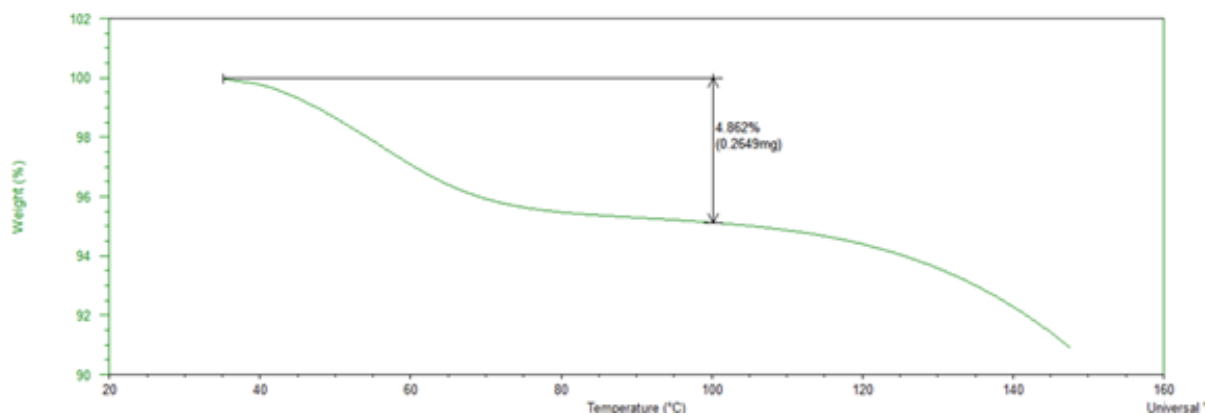


Figura 34. TGA para F3 antes de la impresión HPMC.

La Figura 35 corresponde al cambio de peso en función de la temperatura para F3 después de la impresión (HPMC), esta película impresa al llegar a los 100°C pierde un 5,816% de su peso concordando con la muestra anterior (un mayor % de humedad perdido en la muestra después de la impresión, atribuible al agua que contiene la tinta).

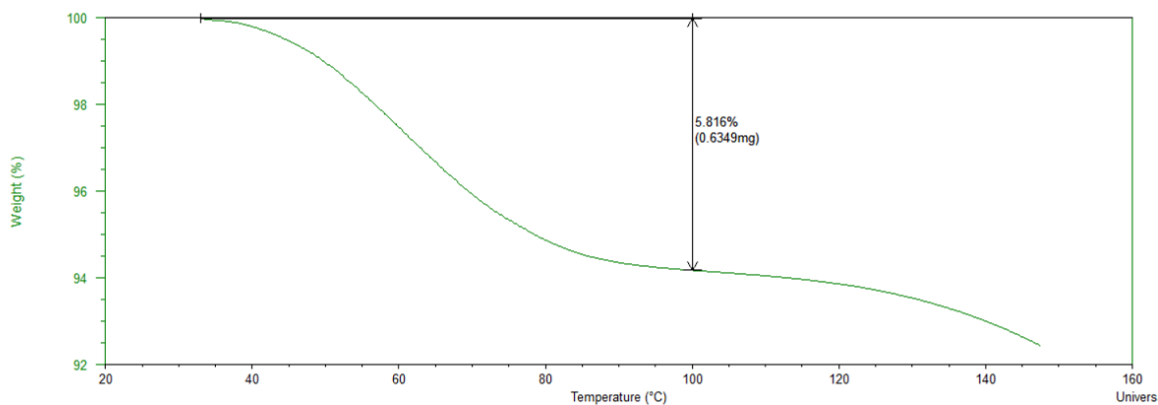


Figura 35. TGA para F3 después impresión HPMC.

La Figura 36 corresponde al cambio de peso en función de la temperatura para F11 antes de la impresión (HPMC), el peso perdido a los 100°C corresponde a un 7,162%, porcentaje de humedad inicial de la muestra.

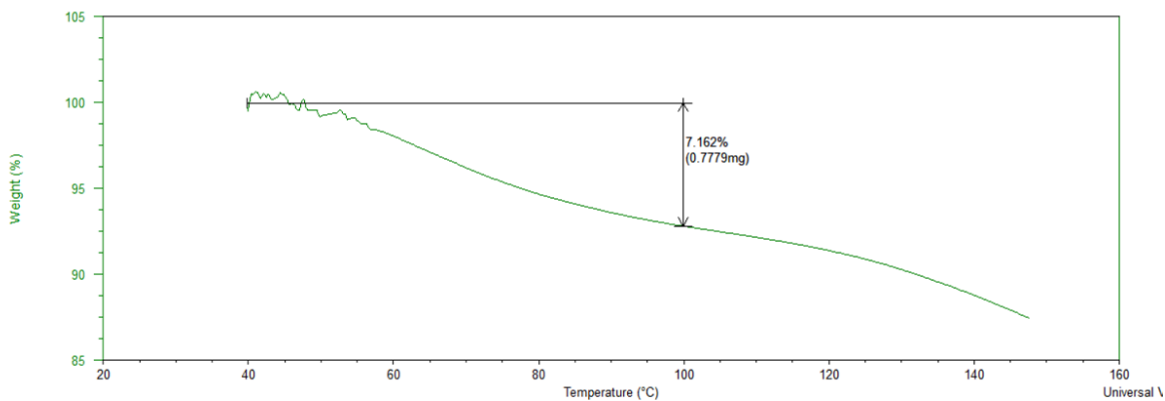


Figura 36. TGA para F11 antes de la impresión HPMC.

La Figura 37 corresponde al cambio de peso en función de la temperatura para F11 después de la impresión (HPMC), esta película impresa al llegar a los 100°C pierde un 11,06% de su peso, porcentaje mayor con respecto a su formulación antes de la impresión.

Por lo tanto, para los casos analizados por TGA de HPMC, podemos concluir que se ve una clara tendencia al aumento de humedad una vez impresa la película esto debido al contenido de agua en la formulación de la tinta modelo usada. Esto además está alineado con el efecto plastificante que el agua podría tener sobre las películas poliméricas y que se manifestó en los experimentos de Ismail *et al*, discutidos más arriba [54].

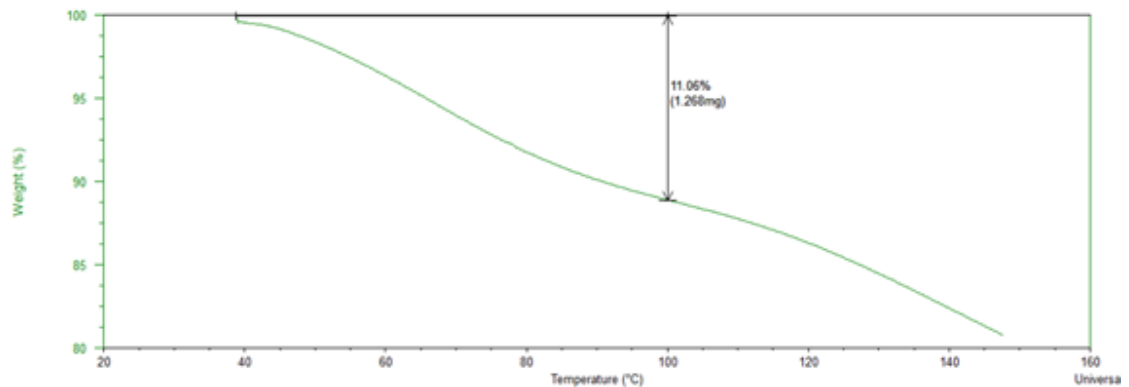


Figura 37. TGA para F11 después de la impresión HPMC.

Las formulaciones elegidas para quitosano fueron F17, F21 y F23 las cuales corresponden a cada grupo con distinta composición polimérica. Estas composiciones fueron F17 quitosano con alto pululan, F21 quitosano con bajo pululan, y F23 por ser alta en pululan y plastificante.

La Figura 38 corresponde a la formulación F17 de quitosano antes de la impresión y podemos observar que a los 100 °C perdió un 8,452% de su masa correspondiente a agua.

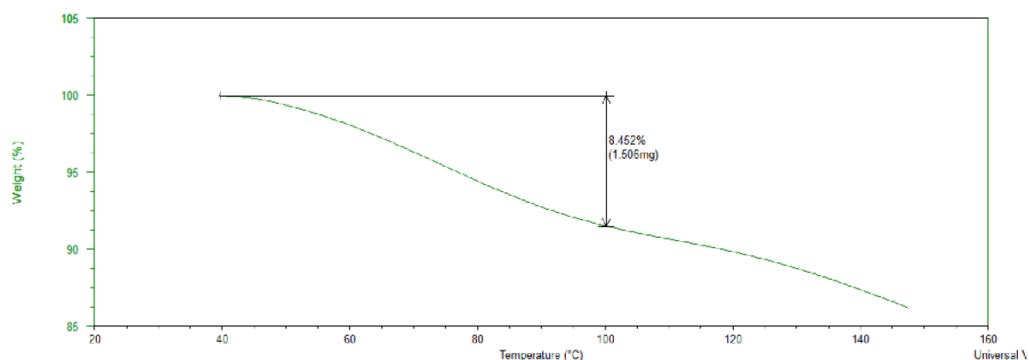


Figura 38. TGA para F17 antes de la impresión quitosano.

La Figura 39 corresponde a la formulación F17 de quitosano después de la impresión, podemos afirmar que la masa de agua perdida a los 100°C alcanza un 9,927%, siendo el porcentaje de humedad mayor que aquel mostrado en la formulación antes de la impresión.

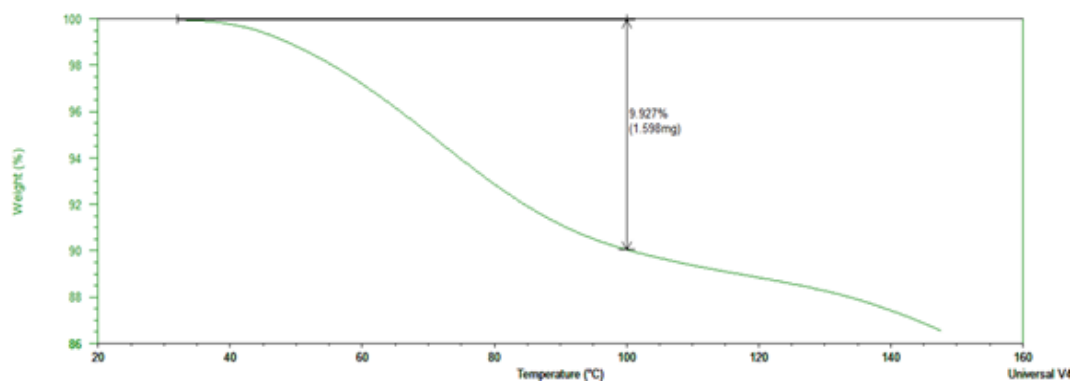


Figura 39. TGA para F17 después de la impresión quitosano.



La Figura 40 corresponde a la formulación F21 de quitosano antes de la impresión, se puede observar un porcentaje de 8,478% correspondiente al agua perdida al alcanzar los 100°C.

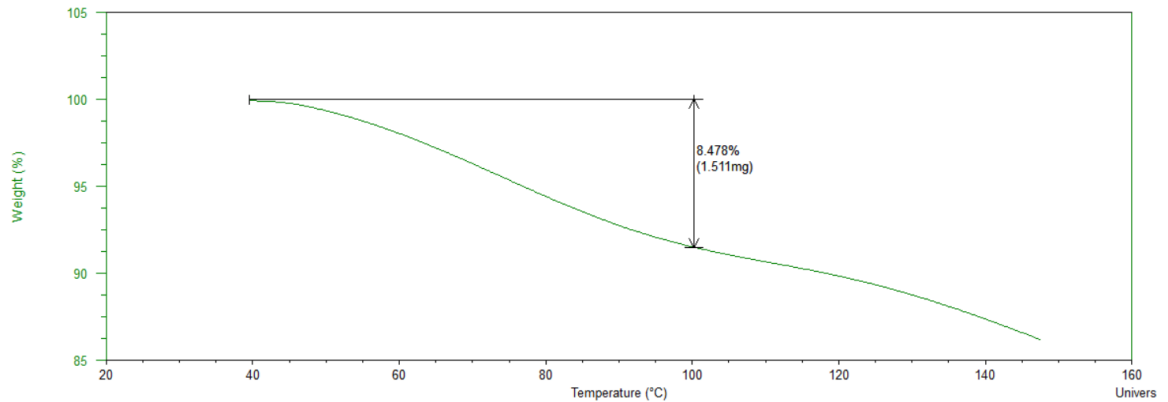


Figura 40. TGA para F21 antes de la impresión quitosano.

La Figura 41 corresponde a la formulación F21 de quitosano después de la impresión, se puede observar un porcentaje de 9,955% correspondiente a la masa perdida de agua a los 100°C, siendo este porcentaje mayor con respecto a su análogo antes de la impresión.

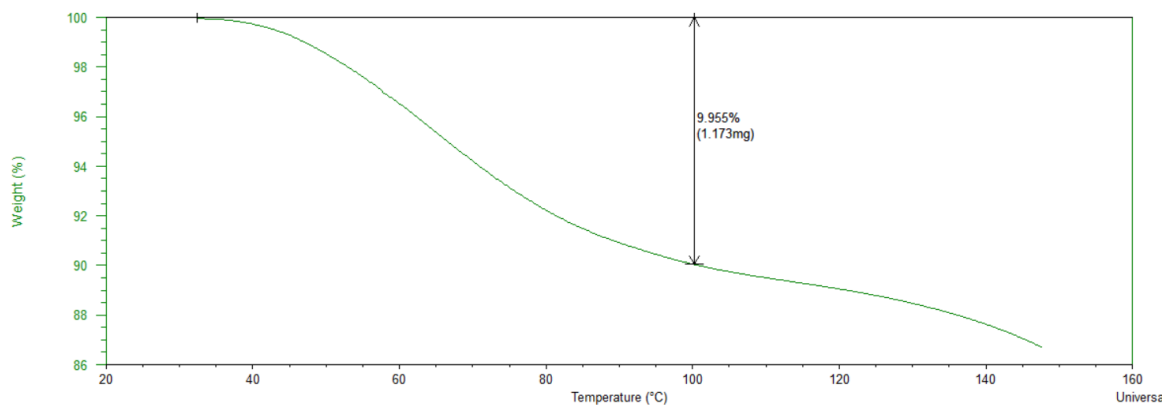


Figura 41. TGA para F21 después de la impresión quitosano.

La Figura 42 corresponde a la formulación F23 de quitosano antes de la impresión, se puede observar un porcentaje de 7,378% correspondiente a la pérdida de humedad cuando la muestra alcanza los 100°C.

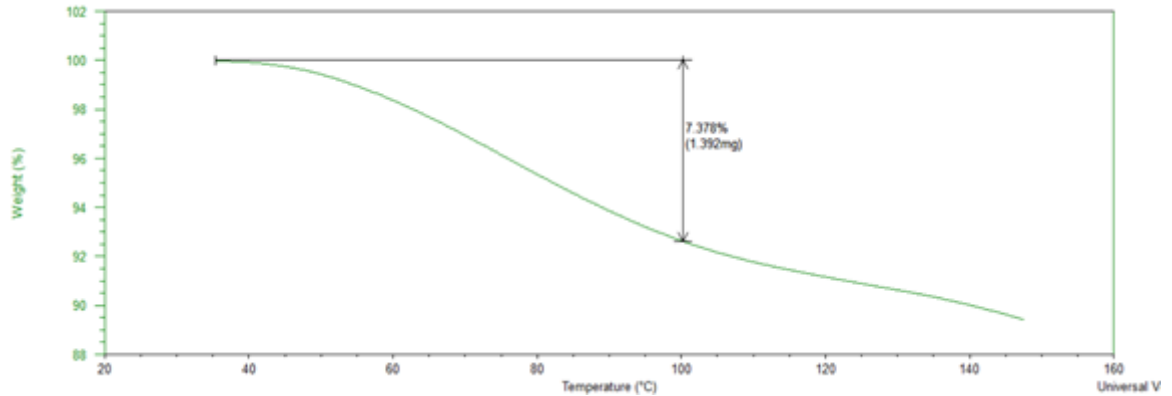


Figura 42. TGA para F23 antes de la impresión quitosano.

La Figura 43 corresponde a la formulación F23 de quitosano después de la impresión, se puede observar un porcentaje de 9,463% correspondiente a la masa perdida de agua al alcanzar los 100°C, siendo este porcentaje mayor que la película antes de la impresión.

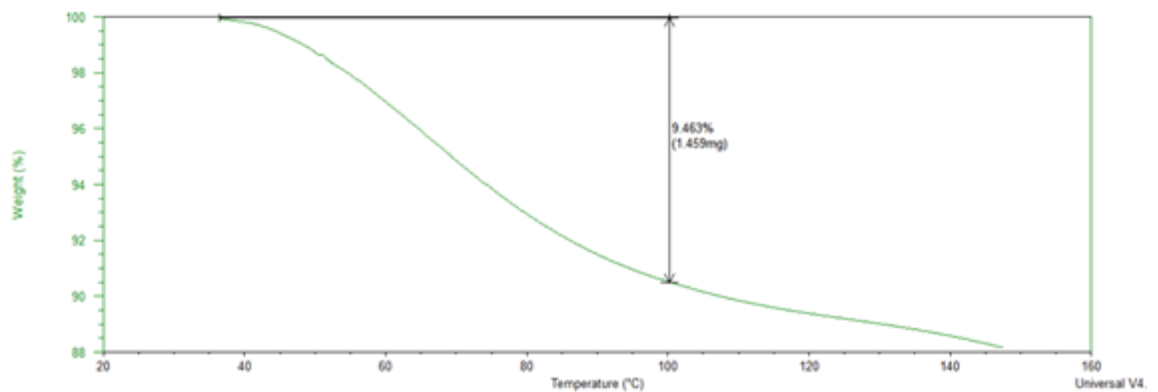


Figura 43. TGA para F23 después de la impresión quitosano.

Se concluye que para el caso de las muestras de quitosano sometidas a TGA tienen resultados concordantes a los de HPMC y todas las películas después del proceso de impresión que fueron analizadas obtienen un porcentaje de humedad mayor al de su análogo no impreso. Este fenómeno se debe a que la cantidad de agua presente en la composición de la tinta modelo es adsorbida por las cadenas poliméricas de quitosano [56].

#### ***7.4.4. Tiempos de desintegración***

Los tiempos de desintegración de las películas fueron determinados antes y después de la impresión. Las Figuras 44 y 45 muestran los promedios del tiempo de desintegración para cada formulación antes de la impresión (HPMC y quitosano respectivamente), las Figuras 46 y 47 representan los promedios de desintegración para las formulaciones después de la impresión (HPMC y quitosano respectivamente). Se puede observar que a medida que aumenta la concentración de pululan en la película, disminuye el tiempo de desintegración, siendo los dos mayores tiempos de desintegración correspondientes a las muestras que carecen de pululan. Este fenómeno ocurre debido a la alta hidrofilia del pululan que le otorga una rápida desintegración [30].

Con respecto al plastificante es de esperar que las formulaciones con mayor cantidad de este posean un tiempo de desintegración mayor que su formulación análoga, esto se debe a que a mayor concentración de plastificante este puede generar más enlaces de hidrogeno y otros enlaces no covalentes en el proceso de plastificación con las cadenas poliméricas. Esta

mayor cantidad de enlaces pueden interferir en el proceso de solubilización/desintegración [30], esta tendencia se respeta, excepto en los casos de F5, F6, F9 y F10 (comparativamente F5 con F6 y F9 con F10).

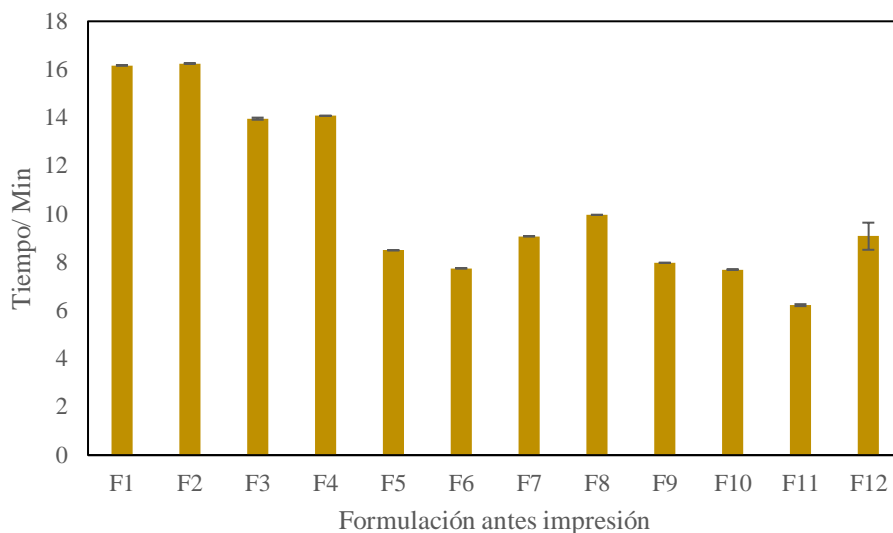


Figura 44. Representa los promedios de los tiempos de desintegración (n=6) en minutos para cada formulación de HPMC antes de la impresión.

Para el caso de las formulaciones de quitosano, el efecto del plastificante también posee excepciones como es F18 y F20, donde, como se explicó en el párrafo anterior, a mayor concentración de plastificante el tiempo de desintegración de la película debería ser mayor, (debido a las interacciones no covalentes del plastificante con las cadenas poliméricas) como es para el resto de los casos [44]. Los tiempos de desintegración de las formulaciones van disminuyendo a medida que la concentración de pululan aumenta tanto para la serie con menor porcentaje de polímeros como para la de alto porcentaje, lo que es explicado por la alta hidrofilia del pululan.

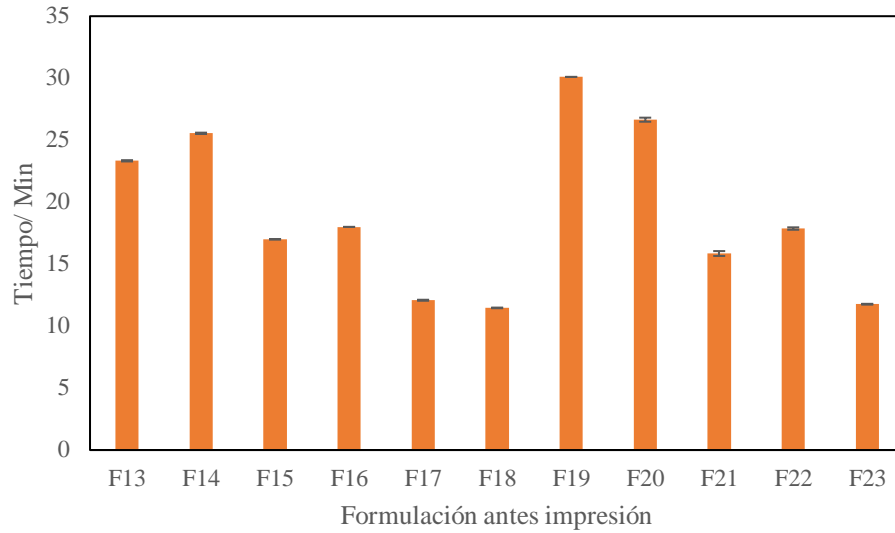


Figura 45. Representa los promedios de los tiempos de desintegración en minutos para cada formulación de quitosano antes de la impresión.

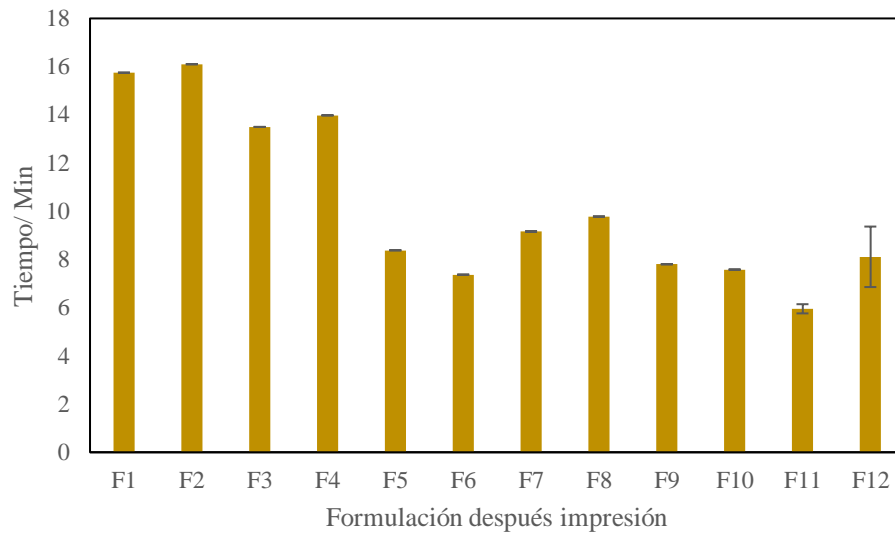


Figura 46: Representa los promedios de los tiempos de desintegración (n=6) en minutos para cada formulación de HPMC después de la impresión.

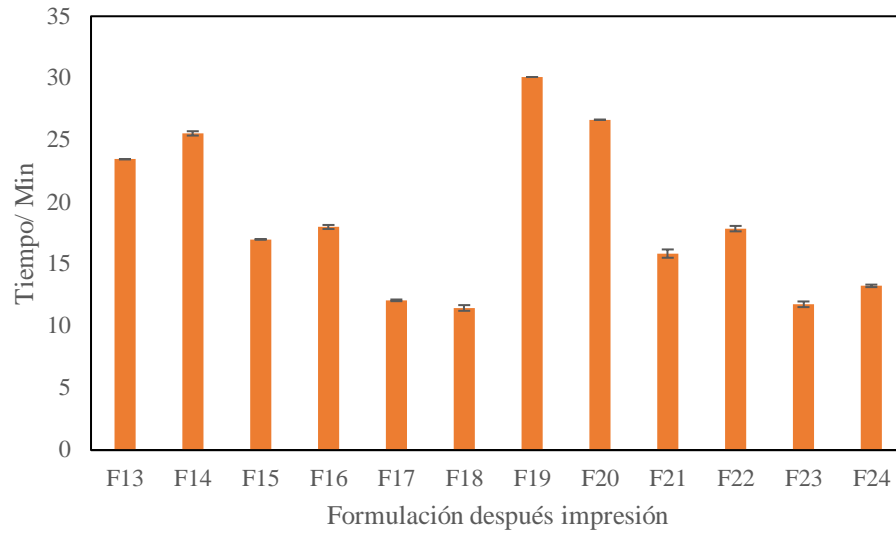


Figura 47: Representa los promedios de los tiempos de desintegración (n=6) en minutos para cada formulación de quitosano después de la impresión.

## 8. CONCLUSIONES

Este trabajo de investigación logró incorporar satisfactoriamente el uso del polímero pululan, dando un buen resultado en la formulación de las películas poliméricas con potencial para uso bucal. Con respecto a la caracterización de las películas poliméricas mediante propiedades mecánicas, se observa que los valores obtenidos de las películas que solo poseen un polímero (HPMC o quitosano) no tienen mayor diferencia a los valores obtenidos de aquellas formulaciones que poseen pululan (tanto para módulo elástico, elongación al quiebre y fuerza máxima). Esto puede decirnos que la incorporación de pululan no afecta drásticamente las propiedades físicas de las películas poliméricas.

En la medición de mucoadhesividad obtenemos parámetros importantes que permiten diferenciar entre aquellas películas con menor contenido de polímero y aquellas con un alto contenido, que es mucho más clara en el caso de quitosano.

El proceso de impresión fue exitoso sin ninguna desintegración del sustrato de impresión, a pesar de la alta hidrofilia del pululan y el alto contenido de agua de la tinta, esto debido a las precauciones para el secado, tanto la temperatura ambiente como el lugar donde se realizó el secado.

Finalmente, al medir los tiempos de desintegración se obtiene que la incorporación de pululan produce una disminución de los tiempos de desintegración de la muestra en la mayoría de los casos, esto debido a su hidrofilia. En los casos que esto no sucedió puede deberse a la falta de solubilidad del polímero formador de película y homogeneidad de pululan en la mezcla. Si encontramos agregados de polímero formador de película en nuestra forma farmacéutica tomará más tiempo la disolución de estos en la prueba de desintegración

(debido al pequeño volumen utilizado para la prueba) independiente de su alta/baja solubilidad.

Para finalizar se puede concluir satisfactoriamente que el uso de pululan genera películas poliméricas de una calidad similar que aquellas que no lo poseen y a su vez modifica los tiempos de desintegración de estas, pudiendo tener una futura importancia en formulaciones con una liberación acorde a la necesidad de cada paciente. Dentro de las películas analizadas, para HPMC se escoge como apta para ser usada como posible película bucal aquella que posee bajo nivel de pululan, HPMC y plastificante, correspondiente a F3, por sus propiedades mecánicas, sus características visuales, mucoadhesión y tiempos de desintegración. Por otra parte, para quitosano, se selecciona como posible película de uso bucal aquella formulación con bajo nivel de pululan, alto de quitosano y bajo de plastificante, correspondiente a F21, debido a sus propiedades mecánicas, sus características visuales, mucoadhesión y tiempos de desintegración.



## 9. REFERENCIAS

1. Abruzzo A, Bigucci F, Cerchiara T, Cruciani F, Vitali B, Luppi B (2012) Mucoadhesive chitosan/gelatin films for buccal delivery of propranolol hydrochloride. *Carbohydr Polym* 87:581–588
2. Kianfar F, Chowdhry BZ, Antonijevic MD, Boateng JS (2012) Novel films for drug delivery via the buccal mucosa using model soluble and insoluble drugs. *Drug Dev Ind Pharm* 38:1207–1220
3. Jenny K W Lam YX (2013) Oral Transmucosal Drug Delivery for Paediatric Use. *Advanced drug delivery reviews*. doi: 10.1016/j.addr.2013.08.011
4. Şenel S, Rathbone MJ, Cansız M, Pather I (2012) Recent developments in buccal and sublingual delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv* 9:615–628
5. Shojaei AH (1998) Buccal mucosa as a route for systemic drug delivery: a review. *J Pharm Pharm Sci* 1:15–30
6. Nanci A (2014) Oral Mucosa. In: Ten Cate's Oral Histology: Development, Structure, and Function, 8th Edition. Elsevier Health Sciences, pp 278–310
7. Montero-Padilla S, Velaga S, Morales JO (2017) Buccal Dosage Forms: General Considerations for Pediatric Patients. *AAPS PharmSciTech* 18:273–282
8. Harris D, Robinson JR (1992) Drug delivery via the mucous membranes of the oral cavity. *J Pharm Sci* 81:1–10
9. Wertz PW, Swartzendruber DC, Squier CA (1993) Regional variation in the structure and permeability of oral mucosa and skin. *Advanced Drug Delivery Reviews* 12:1–12
10. Prasanth VV, Puratchikody A, Mathew ST, Ashok KB (2014) Effect of permeation enhancers in the mucoadhesive buccal patches of salbutamol sulphate for unidirectional buccal drug delivery. *Res Pharm Sci* 9:259–268
11. Banga AK, Chien YW (1988) Systemic delivery of therapeutic peptides and proteins. *International Journal of Pharmaceutics* 48:15–50
12. Gandhi R, Robinson J (1992) Mechanisms of penetration enhancement for transbuccal delivery of salicylic acid. *International Journal of Pharmaceutics* 85:129–140
13. Matoltsy AG, Parakkal PF (1965) Membrane-coating granules of keratinizing epithelia. *J Cell Biol* 24:297–307
14. Squier CA, Hall BK (1984) The permeability of mammalian nonkeratinized oral epithelia to horseradish peroxidase applied in vivo and in vitro. *Arch Oral Biol* 29:45–50

15. Squier CA, Hall BK (1985) The permeability of hyperplastic oral epithelium. *J Oral Pathol* 14:357–362
16. Caon T, Jin L, Simões CMO, Norton RS, Nicolazzo JA (2015) Enhancing the buccal mucosal delivery of peptide and protein therapeutics. *Pharm Res* 32:1–21
17. Khutoryanskiy VV (2011) Advances in mucoadhesion and mucoadhesive polymers. *Macromol Biosci* 11:748–764
18. Morales JO, McConville JT (2011) Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *Eur J Pharm Biopharm* 77:187–199
19. Nicolazzo JA, Reed BL, Finnin BC (2005) Buccal penetration enhancers--how do they really work? *J Control Release* 105:1–15
20. Silva BMA, Borges AF, Silva C, Coelho JFJ, Simoes S (2015) Mucoadhesive oral films: The potential for unmet needs. *Int J Pharm* 494:537–551
21. Squier C, Wertz P (1996) Structure and Function of the Oral Mucosa and Implications for Drug Delivery. In: Rathbone M, Swarbrick J (eds) *Oral Mucosal Drug Delivery*. Marcel Dekker, Inc., New York, pp 1–26
22. Peh KK, Wong CF (1999) Polymeric films as vehicle for buccal delivery: swelling, mechanical, and bioadhesive properties. *J Pharm Pharm Sci* 2:53–61
23. Buanz ABM, Belaunde CC, Soutari N, Tuleu C, Gul MO, Gaisford S (2015) Ink-jet printing versus solvent casting to prepare oral films: Effect on mechanical properties and physical stability. *International Journal of Pharmaceutics* 494:611–618
24. Genina N, Fors D, Palo M, Peltonen J, Sandler N (2013) Behavior of printable formulations of loperamide and caffeine on different substrates--effect of print density in inkjet printing. *Int J Pharm* 453:488–497
25. Scoutaris N, Alexander MR, Gellert PR, Roberts CJ (2011) Inkjet printing as a novel medicine formulation technique. *J Control Release* 156:179–185
26. Derby B (2010) Inkjet Printing of Functional and Structural Materials: Fluid Property Requirements, Feature Stability, and Resolution. *Annual Review of Materials Research* 40:395–414
27. Rathbone M, Senel S, Pather I (2015) *Oral Mucosal Drug Delivery and Therapy*. Springer
28. Chen C-T, Chen K-I, Chiang H-H, Chen Y-K, Cheng K-C (2017) Improvement on Physical Properties of Pullulan Films by Novel Cross-Linking Strategy. *J Food Sci* 82:108–117

29. Hosny KM, Khames A, Elhady SSA (2013) Preparation and Evaluation of Orodispersible Tablets Containing Hydroxylbutyl-beta-Cyclodextrin-Simvastatin Solid Dispersion. *Trop J Pharm Res* 12:469–476
30. Vuddanda PR, Montenegro-Nicolini M, Morales JO, Velaga S (2017) Effect of plasticizers on the physico-mechanical properties of pullulan based pharmaceutical oral films. *Eur J Pharm Sci* 96:290–298
31. Michael Rathbone, Michael Roberts, Majella Lane (eds) (2008) *Modified-Release Drug Delivery Technology, Second Edition*. CRC Press
32. Montenegro-Nicolini M, Miranda V, Morales JO (2017) Inkjet Printing of Proteins: an Experimental Approach. *AAPS J* 19:234–243
33. Patrick B O'Donnell (2008) Mechanical Properties of Polymeric Films Prepared from Aqueous Dispersions. In: *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms, Third Edition*. CRC Press, pp 105–128
34. Prodduturi S, Manek RV, Kolling WM, Stodghill SP, Repka MA (2005) Solid-state stability and characterization of hot-melt extruded poly(ethylene oxide) films. *J Pharm Sci* 94:2232–2245
35. Cilurzo F, Cupone IE, Minghetti P, Selmin F, Montanari L (2008) Fast dissolving films made of maltodextrins. *Eur J Pharm Biopharm* 70:895–900
36. Morales JO, Su R, McConville JT (2013) The influence of recrystallized caffeine on water-swallowable polymethacrylate mucoadhesive buccal films. *AAPS PharmSciTech* 14:475–484
37. Okhamafe AO, York P (1985) Stress crack resistance of some pigmented and unpigmented tablet film coating systems. *J Pharm Pharmacol* 37:449–454
38. Garsuch V, Breitzkreutz J (2010) Comparative investigations on different polymers for the preparation of fast-dissolving oral films. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 62:539–545
39. Dixit RP, Puthli SP (2009) Oral strip technology: overview and future potential. *J Control Release* 139:94–107
40. Zhang L, Yu L, Liu H, Wang Y, Simon GP, Ji Z, Qian J (2017) Effect of processing conditions on microstructures and properties of hydroxypropyl methylcellulose/hydroxypropyl starch blends. *Food Hydrocolloids* 70:251–259
41. Tedesco MP, Monaco-Lourenço CA, Carvalho RA (2016) Gelatin/hydroxypropyl methylcellulose matrices - Polymer interactions approach for oral disintegrating films. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 69:668–674

42. Stukalin EB, Douglas JF, Freed KF (2010) Plasticization and antiplasticization of polymer melts diluted by low molar mass species. *The Journal of Chemical Physics* 132:084504
43. Sanyang ML, Sapuan SM, Jawaid M, Ishak MR, Sahari J (2016) Effect of plasticizer type and concentration on physical properties of biodegradable films based on sugar palm (*arenga pinnata*) starch for food packaging. *J Food Sci Technol* 53:326–336
44. Boyer RF (1949) The Compatibility, Efficiency and Permanence of Plasticizers. *Journal of Applied Physics* 20:540–552
45. Xu YX, Kim KM, Hanna MA, Nag D (2005) Chitosan–starch composite film: preparation and characterization. *Industrial Crops and Products* 21:185–192
46. Ahmed J, Mulla M, Arfat YA, Thai T LA (2017) Mechanical, thermal, structural and barrier properties of crab shell chitosan/graphene oxide composite films. *Food Hydrocolloids* 71:141–148
47. Charde S, Mudgal M, Kumar L, Saha R (2008) Development and Evaluation of Buccoadhesive Controlled Release Tablets of Lercanidipine. *AAPS PharmSciTech* 9:182–190
48. Boddupalli BM, Mohammed ZNK, Nath RA, Banji D (2010) Mucoadhesive drug delivery system: An overview. *J Adv Pharm Technol Res* 1:381–387
49. Khutoryanskiy VV (2011) Advances in mucoadhesion and mucoadhesive polymers. *Macromol Biosci* 11:748–764
50. Dubolazov AV, Nurkeeva ZS, Mun GA, Khutoryanskiy VV (2006) Design of mucoadhesive polymeric films based on blends of poly(acrylic acid) and (hydroxypropyl)cellulose. *Biomacromolecules* 7:1637–1643
51. Wickström H, Palo M, Rijckaert K, et al (2015) Improvement of dissolution rate of indomethacin by inkjet printing. *Eur J Pharm Sci* 75:91–100
52. Daly R, Harrington TS, Martin GD, Hutchings IM (2015) Inkjet printing for pharmaceuticals - A review of research and manufacturing. *Int J Pharm* 494:554–567
53. Karlsson A, Singh SK (1998) Thermal and mechanical characterization of cellulose acetate phthalate films for pharmaceutical tablet coating: effect of humidity during measurements. *Drug Dev Ind Pharm* 24:827–834
54. Ismail S, Mansor N, Majeed Z, Man Z (2016) Effect of Water and [Emim][OAc] as Plasticizer on Gelatinization of Starch. *Procedia Engineering* 148:524–529
55. Levine H, Slade L (1988) Water as a plasticizer: Physico-chemical aspects of low moisture polymeric systems. In: *Water Science Reviews*. pp 79–185

56. Corazzari I, Nisticò R, Turci F, Faga MG, Franzoso F, Tabasso S, Magnacca G (2015) Advanced physico-chemical characterization of chitosan by means of TGA coupled on-line with FTIR and GCMS: Thermal degradation and water adsorption capacity. *Polymer Degradation and Stability* 112:1–9
57. Sakellariou P, Hassan A, Rowe RC (1993) Interactions and partitioning of diluents/plasticizers in hydroxypropyl methylcellulose and polyvinyl alcohol homopolymers and blends. Part I: Diethylene glycol. *Colloid Polym Sci* 271:1083–1090

## Anexo 1



Figura A1. HPMC antes de la impresión F1 (F1A) corresponde a la superficie antes de la impresión con aumento de 1000x, (F1B) Y (F1C) corresponde al corte transversal de F1 con aumento de 6000x Y 12000x respectivamente.

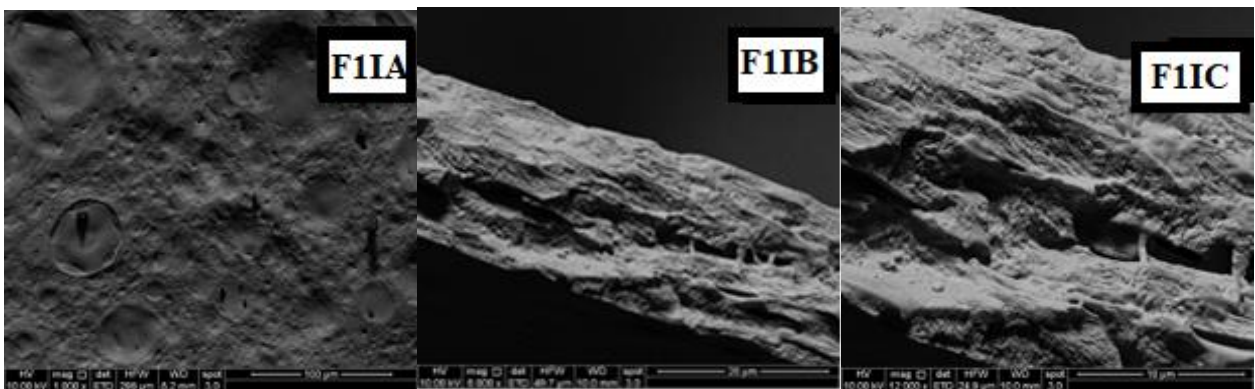


Figura A2. HPMC después de la impresión F1 (F1IA) corresponde a la superficie después de la impresión con aumento de 1000x, (F1IB) Y (F1IC) corresponde al corte transversal de F1 con aumento de 6000x Y 12000x respectivamente.

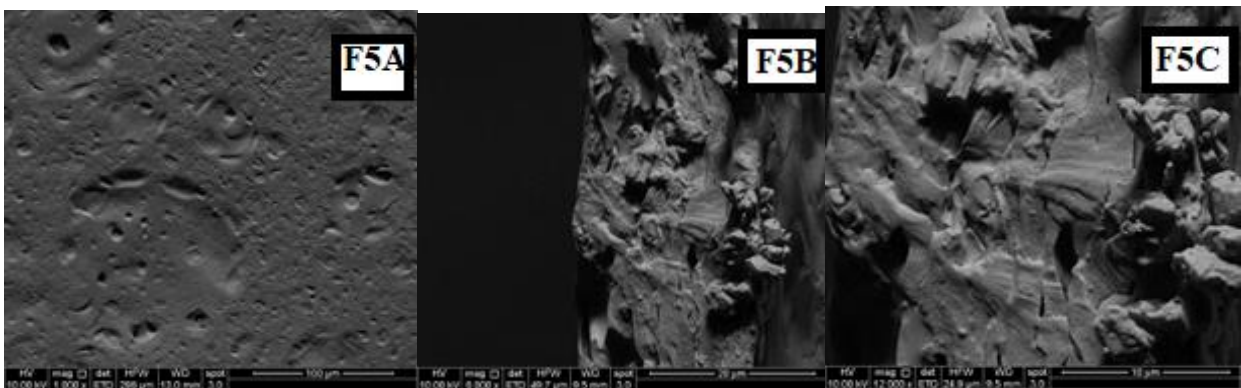


Figura A3 HPMC antes de la impresión F5 (F5A) corresponde a la superficie antes de la impresión con aumento de 1000x, (F5B) Y (F5C) corresponde al corte transversal de F5 con aumento de 6000x Y 12000x respectivamente.

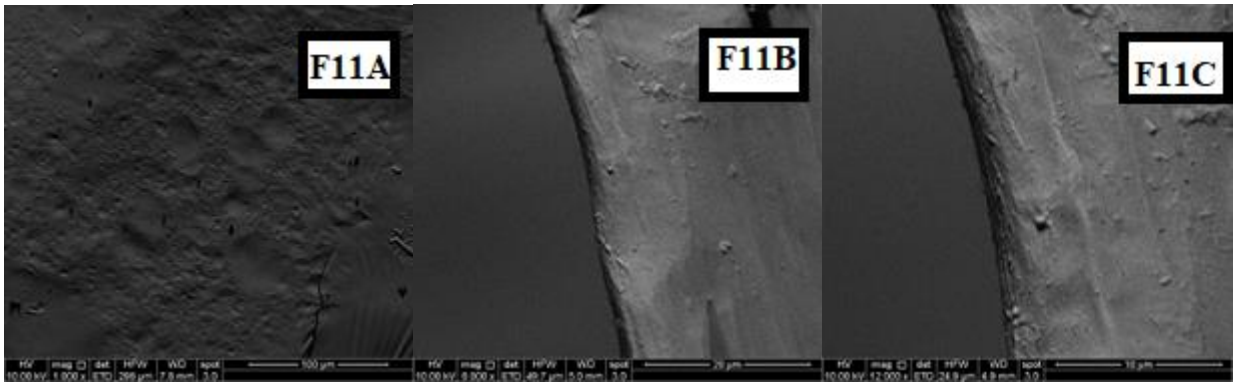


Figura A4 HPMC antes de la impresión F11 (F11A) corresponde a la superficie antes de la impresión con aumento de 1000x, (F11B) Y (F11C) corresponde al corte transversal de F11 con aumento de 6000x Y 12000x respectivamente.

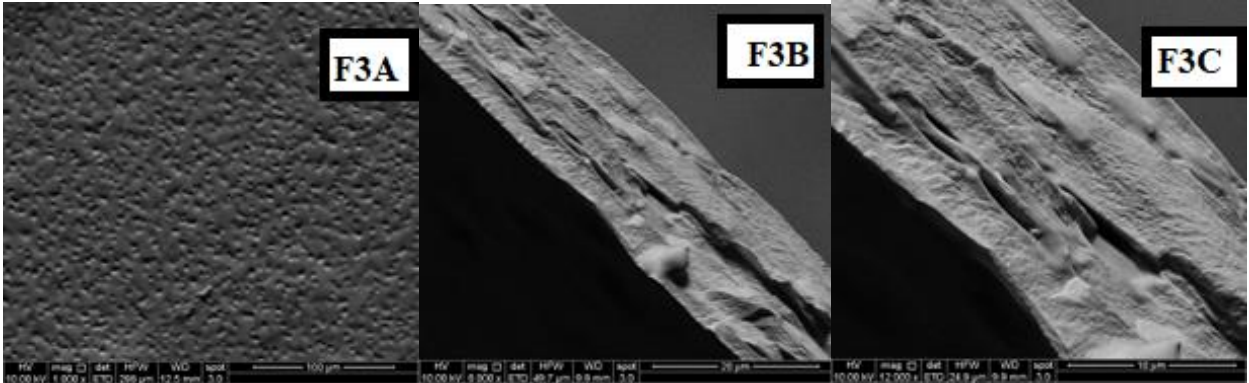


Figura A5 HPMC antes de la impresión F3 (F3A) corresponde a la superficie después de la impresión con aumento de 1000x, (F3B) Y (F3C) corresponde al corte transversal de F3 con aumento de 6000x Y 12000x respectivamente.

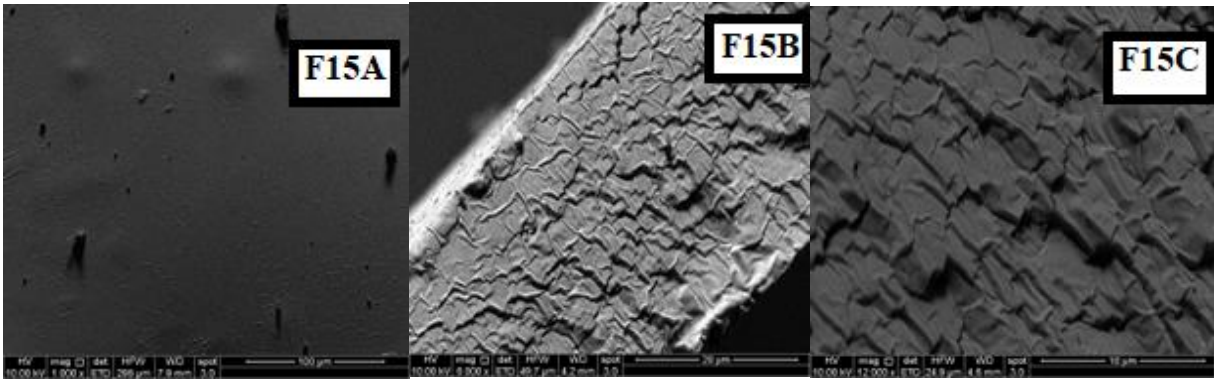


Figura A6 Quitosano antes de la impresión F15 (F15A) corresponde a la superficie antes de la impresión con aumento de 1000x, (F15B) Y (F15C) corresponde al corte transversal de F15 con aumento de 6000x Y 12000x respectivamente.

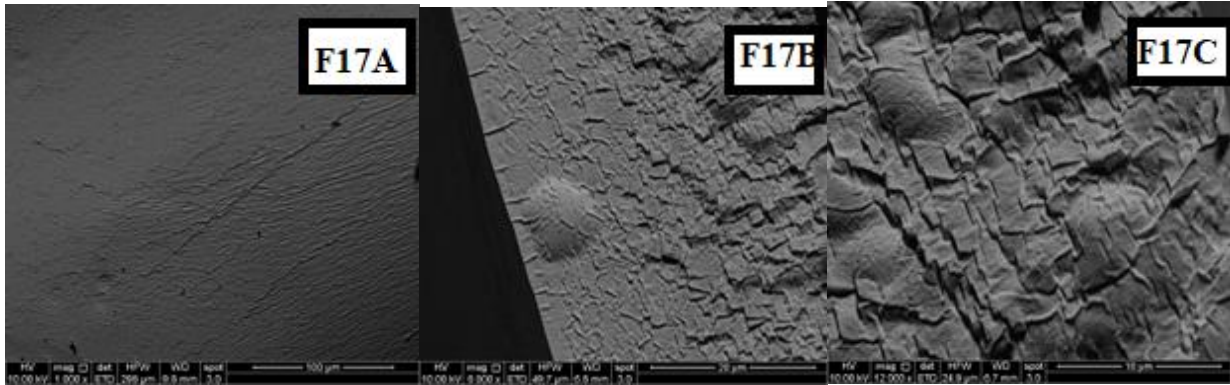


Figura A7 Quitosano antes de la impresión F17 (F17A) corresponde a la superficie antes de la impresión con aumento de 1000x, (F17B) Y (F17C) corresponde al corte transversal de F17 con aumento de 6000x Y 12000x respectivamente.

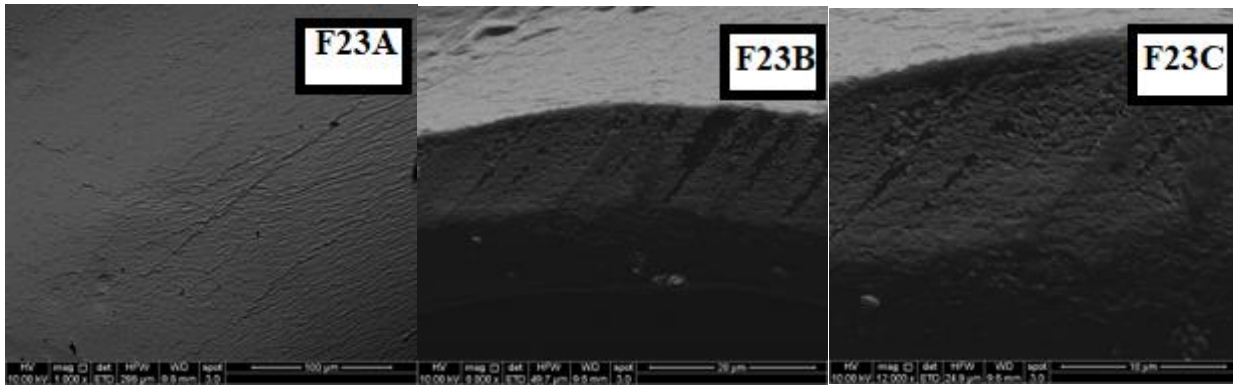


Figura A8 Quitosano antes de la impresión F23 (F23A) corresponde a la superficie antes de la impresión con aumento de 1000x, (F23B) Y (F23C) corresponde al corte transversal de F23 con aumento de 6000x Y 12000x respectivamente.

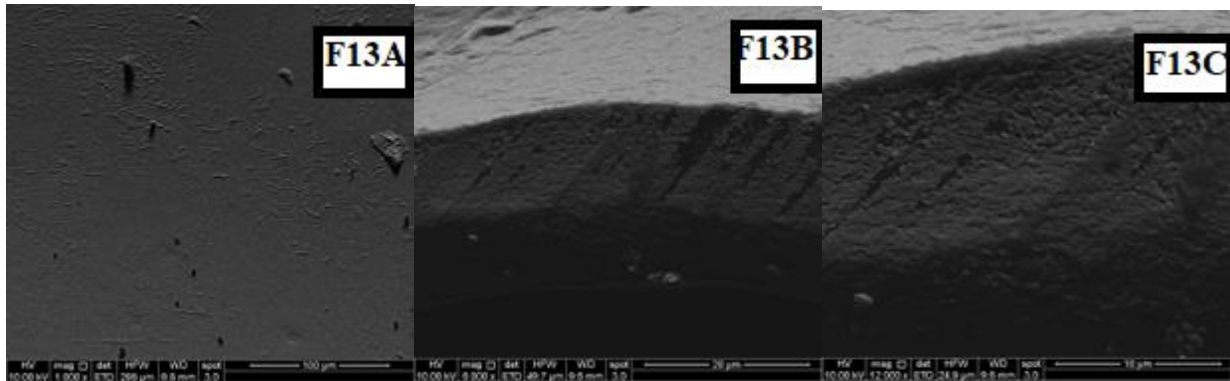


Figura A9 Quitosano antes de la impresión F13 (F13A) corresponde a la superficie de F13 antes de la impresión con aumento de 1000x, (F13B) Y (F13C) corresponde al corte transversal de F13 con aumento de 6000x Y 12000x respectivamente.



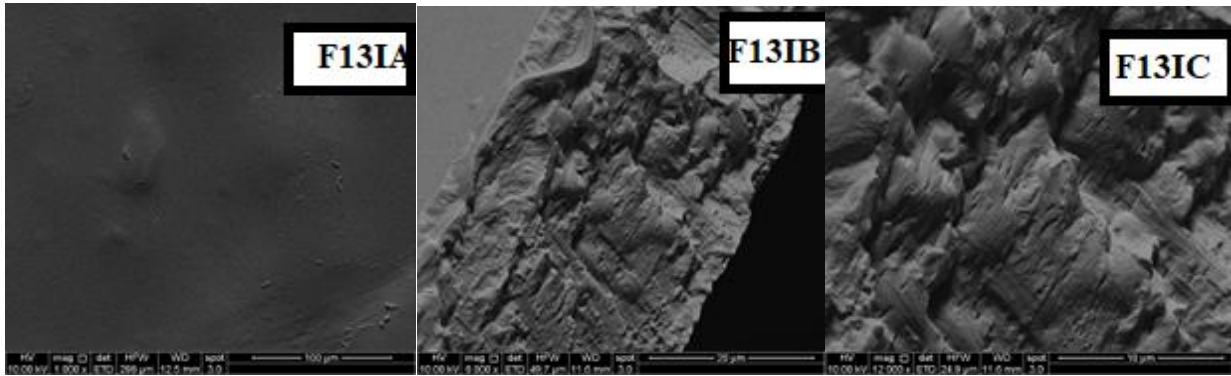


Figura A10 Quitosano después de la impresión F13 (F13IA) corresponde a la superficie después de la impresión con aumento de 1000x, (F13IB) Y (F13IC) corresponde al corte transversal de F13 con aumento de 6000x Y 12000x respectivamente.