

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**



TESIS

**DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE LAMINILLAS DE
DESINTEGRACIÓN ORAL CON APLICACIÓN CONTRA DIVERSOS
PATÓGENOS ORALES**

POR

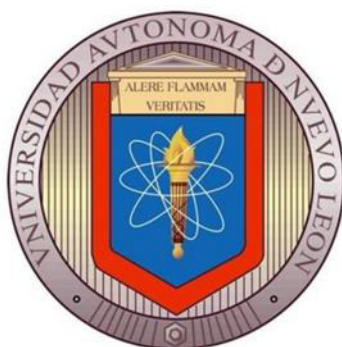
Q.F.B. EDUARDO LÓPEZ MARTÍNEZ

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN EN FARMACIA**

DICIEMBRE, 2016

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



**DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE LAMINILLAS DE DESINTEGRACIÓN
ORAL CON APLICACIÓN CONTRA DIVERSOS
PATÓGENOS ORALES**

Por

Q.F.B. EDUARDO LÓPEZ MARTÍNEZ

**Como requisito parcial para obtener el GRADO de
MAESTRÍA EN CIENCIAS con orientación en
Farmacia**

Diciembre 2016

**DESARROLLO Y EVALUCIÓN DE LAMINILLAS DE DESINTEGRACIÓN
ORAL CON APLICACIÓN CONTRA DIVERSOS PATÓGENOS ORALES**

Aprobación de la tesis

Presidente

Secretario

Vocal

Dra. María Araceli Hernández Ramírez
Sub-Directora de Estudios de Posgrado

**DESARROLLO Y EVALUCIÓN DE LAMINILLAS DE DESINTEGRACIÓN
ORAL CON APLICACIÓN CONTRA DIVERSOS PATÓGENOS ORALES**

Revisión de la tesis

Dra. Patricia González Barranco
Director

Dra. Sandra Leticia Gracia Vásquez
Co- director

Dra. Ivonne Antonieta Camacho Mora
Comité tutorial

Dra. Patricia Cristina Esquivel Ferriño
Comité tutorial

Dra. Elizabeth Orozco Beltrán
Comité tutorial

Dra. María Araceli Hernández Ramírez
Sub-Directora de Estudios de Posgrado

Eduardo López Martínez
2016

Fecha de graduación: Diciembre

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Ciencias Químicas

Título del estudio: **DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE LAMINILLAS DE DESINTEGRACIÓN ORAL CON APLICACIÓN CONTRA DIVERSOS PATÓGENOS ORALES.**

Número de páginas: 115

de

Candidato para la obtención del grado

Maestría en Ciencias con Orientación en Farmacia

Área de estudio: **Tecnología Farmacéutica**

Las laminillas son un nuevo tipo de sistema para la administración de oral de fármacos que consiste en una matriz polimérica en forma de una tira delgada, que es colocada dentro de la boca, la saliva provocará que la laminilla se humedezca iniciando el proceso de desintegración de la misma junto con la liberación del fármaco a partir de la laminilla. Por otro lado, la cavidad oral es la primera porción del aparato digestivo, la cual comunica con el exterior, está formada por un conjunto heterogéneo de tejidos y de estructuras anatómicas. Este hecho es de suma importancia debido a que trae como consecuencia que no sea una cavidad aséptica, por el contrario, se encuentra tapizada de una variada flora microbiana comensal. En la presente tesis se elaboraron laminillas a partir de tres diferentes polímeros: pululano, pectina y almidón en, tres plastificantes: propilenglicol, glicerol y trietilacetilcitrato, y como ingredientes activos el aceite esencial del árbol del té y el compuesto terpinen 4-ol, compuesto mayoritario en el aceite mencionado y responsable de la actividad terapéutica, mediante dos métodos, vaciado en placa y electrohilado. Se llevó a cabo la incorporación del aceite esencial del árbol del té y el terpinen 4-ol a las mejores formulaciones base por medio del uso de agentes solubilizadores, junto con la respectiva evaluación farmacotécnica. Finalmente, se llevó a cabo la evaluación *in vitro* de las laminillas con los ingredientes activos por medio del método de difusión en disco con la finalidad de conocer el grado de inhibición del crecimiento bacteriano que proporcionan las lamillas que incorporaron los ingredientes activos.

De las diferentes formulaciones base que se elaboraron por medio la técnica de vaciado en placa, las formulaciones de pectina y pululano en combinación con el plastificante propilenglicol junto con la formulación a base de almidón y glicerol fueron las que obtuvieron los mejores resultados en la evaluación farmacotécnica. Solamente las formulaciones de pectina y pululano logran incorporar el aceite esencial y el terpinen 4-ol a través del uso de dos agentes solubilizadores: alcohol etílico 85%v/v y Tween 80. La evaluación farmacotécnica de estas laminillas arrojó excelentes resultados destacando rápidos tiempos de desintegración, bajo índice de hinchamiento y alto grado de erosión de la matriz polimérica en las formulación de pectina y pululano que incorporaron ambos ingredientes activos La obtención de laminillas por medio de electrohilado no fue posible debido a que las formulaciones sometidas a esta técnica presentaron una pobre capacidad de formación película con las condiciones alcanzadas por el equipo empleado. En la evaluación *in vitro* de las laminillas se utilizaron dos microorganismos de estudio, *Candida albicans* y *Staphylococcus aureus*, donde se encontró que ninguna de las formulaciones sometidas mostró tener actividad frente a las dos cepas de estudio.

FIRMA DEL ASESOR DE TESIS:

Dra. Patricia González Barranco

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero y profundo agradecimiento a mis padres y mi hermana por todo el apoyo que siempre me han brindado en cada una de las etapas y metas que me he propuesto realizar en mi vida.

A la Dra. Patricia González Barranco y a la Dra. Sandra Leticia Gracia Vásquez, directora y co-directora de tesis respectivamente, por todos sus consejos y experiencias adquiridas de ellas. Así como a la Dra. Ivonne Antonieta Camacho Mora, Dra. Patricia Cristina Esquivel Ferriño y la Dra. Elizabeth Orozco Beltrán miembros de mi Comité de Tesis, por sus valiosas sugerencias y apoyo en la realización y revisión del presente trabajo.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), así como a la Universidad Autónoma de Nuevo León, la Facultad de Ciencias Químicas y la Facultad de Ciencias Biológicas por el apoyo tanto económico como en infraestructura para la realización de mis estudios de posgrado. Igualmente agradezco al Centro de Investigación en Química Aplicada (CIQA) por el apoyo brindado para realización del presente trabajo.

A los estudiantes de QFB que participaron en la realización de este proyecto, Alejandro Castillo Maldonado y Evelyn Martínez Mora por todo el apoyo brindado.

A la Dra. Graciela González Cantú mi eterno agradecimiento y reconocimiento no solo por todo lo que tuvo a bien enseñarme tanto en lo académico como en lo personal cuando fui su estudiante en la Unidad de aprendizaje de Química durante mis estudios de bachillerato, sino también por su apoyo para la culminación del presente trabajo de investigación y por haberme dado la oportunidad junto con el M.C. Carlos Torres González de poder servir tanto a la UANL como a la Preparatoria 22 ahora como Docente y es algo que nunca olvidaré y dejaré de reconocerle y agradecerle.

A mi amigo Víctor Manuel Rodríguez Pérez mi más sincero, eterno y profundo agradecimiento por su valiosa amistad, sus buenos consejos, su tiempo y apoyo incondicional en todo momento y de quien siempre aprendo algo nuevo no solo en el campo de la ciencia sino también como persona y quien día a día me ayuda y motiva a seguir creciendo y luchando por lo que quiero.

A mis amigos Tadeo Ismael Martínez Leal, Hugo David Medrano Martínez, Oziel Romero Rangel, Aldo Alan Franco Salas y Carlos José Calvillo por su amistad y por todo el apoyo incondicional que siempre me han brindado a lo largo de los años.

A mis amigos y compañeros de generación de la Maestría en Ciencias con Orientación en Farmacia: Annel Cruz Iztetzi, Alejandra Gabriela Ortega

Meléndez, Silvana Abigail Vázquez Rodríguez y Jorge Armando Yáñez González

A mis amigos del Laboratorio de Fotocatálisis y Electroquímica Ambiental: Sandra Yadira Mendiola Álvarez, Héctor Hugo Vigil Castillo, Javier Cahuich Ramírez, Rafael Roberto Segundo Coronado Castañeda y Dalau Elizarragaz de la Rosa por su amistad y por todos los momentos que vivimos juntos durante nuestros estudios de posgrado.

A todos y cada uno de los profesores que me impartieron clase durante mis estudios de posgrado mi más sincero aprecio y agradecimiento por todos sus valiosos conocimientos, sus consejos y por todo el apoyo brindado durante mi estancia en la División de Estudios de Posgrado.

Dedicatoria

A mis padres, mi hermana y mi sobrino

Por su apoyo incondicional, motivación y aliento al permitirme no solo lograr alcanzar mi superación personal y profesional, sino también lograr cumplir uno de los muchos objetivos que hace tiempo tracé para mi vida.

A mis amigos Tadeo, Oziel, Hugo David, José, Rolando y Víctor

Mi gratitud infinita por todo lo que a bien han tenido brindarme; por su amistad, su confianza, su apoyo, sus consejos, su tiempo y enseñanzas.

A la Dra. Patricia González Barranco

Mi profundo agradecimiento por su amistad, por haberme permitido realizar mis estudios de posgrado bajo su excelente dirección y de quien aprendí mis primeros conocimientos de Tecnología Farmacéutica

Muchas gracias y siga teniendo la misma pasión para enseñar.

Dedico a ustedes

Con todo mi aprecio y agradecimiento

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo	Página
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Laminillas de desintegración oral.....	4
1.1.1. Polímeros.....	8
1.1.1.1. Origen.....	9
1.1.1.2. Tipo de monómero.....	10
1.1.1.3. Reacción de polimerización.....	10
1.1.1.4. Estructura.....	11
1.1.1.5. Comportamiento térmico.....	12
1.1.1.6. Comportamiento mecánico.....	13
1.1.1.7. Propiedades de los polímeros.....	14
1.1.1.7.1. Polímeros amorfos y cristalinos.....	15
1.1.1.7.2. Temperatura de fusión.....	16
1.1.1.7.3. Temperatura de transición vítrea.....	17
1.1.1.8. Polímeros de uso farmacéutico en laminillas de desintegración oral	17
1.1.1.8.1. Pululano.....	19
1.1.1.8.2. Almidón.....	20
1.1.1.8.3. Pectina.....	22
1.1.2. Plastificantes.....	23
1.1.3. Agentes estimulantes de la salivación.....	24
1.1.4. Métodos generales de manufactura de laminillas.....	26
1.1.4.1. Vaciado en placa.....	26
1.1.4.2. Vaciado semisólido.....	27
1.1.4.3. Extrusión fundida en caliente.....	27
1.1.4.4. Método de rodillos.....	28
1.1.4.5. Electrohilado.....	29
1.2. Evaluación farmacotécnica de laminillas.....	31
1.2.1. Uniformidad de peso.....	31
1.2.2. Espesor.....	31
1.2.3. Resistencia al plegado.....	32
1.2.4. Tiempo de desintegración.....	33
1.2.5. Índice de hinchamiento y erosión.....	34
1.2.6. Resistencia a la tensión y elongación.....	35
1.3. Aceite esencial de la planta <i>Melaleuca alternifolia</i>	36
1.3.1. Mecanismo de acción.....	40
1.4. Enfermedades infecciosas de la cavidad bucal.....	41
1.4.1. Candidiasis.....	43
1.4.2. Tratamiento de infecciones bucales.....	44
1.5. Antecedentes.....	46
1.6. Hipótesis.....	51

1.7.	Objetivos.....	52
1.7.1.	Objetivo general.....	52
1.7.2.	Objetivos específicos.....	52
2.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	54
2.1.	Ubicación de desarrollo del proyecto.....	54
2.2.	Materia prima.....	55
2.3.	Equipo y materiales.....	56
2.4.	Métodos.....	56
2.4.1.	Selección de polímeros y excipientes para la formulación de laminillas base.....	56
2.4.2.	Método de formulación.....	57
2.4.2.1.	Vaciado en placa.....	57
2.4.3.	Evaluación farmacotécnica de laminillas base.....	58
2.4.3.1.	Espesor.....	58
2.4.3.2.	Resistencia al plegado.....	58
2.4.3.3.	Uniformidad de peso.....	59
2.4.3.4.	Tiempo de desintegración.....	59
2.4.3.5.	Índice de hinchamiento y erosión.....	59
2.4.4.	Incorporación del aceite esencial en laminillas base y terpinen 4-o...60	
2.4.4.1.	Métodos de formulación de laminillas con aceite esencial y terpinen 4-ol incorporado.....	61
2.4.4.1.1.	Vaciado en placa.....	61
2.4.4.1.2.	Electrohilado.....	62
2.4.5.	Evaluación farmacotécnica de laminillas con el aceite esencial y terpinen 4-ol incorporado.....	63
2.4.6.	Evaluación <i>in vitro</i> de laminillas con el aceite esencial y terpinen 4-ol incorporado.....	64
3.	RESULTADOS.....	65
3.1.	Formulación de laminillas base.....	65
3.2.	Evaluación farmacotécnica de laminillas base.....	69
3.3.	Incorporación del aceite esencial y terpinen 4-ol a las laminillas base seleccionadas.....	71
3.4.	Formulación de laminillas con aceite esencial y terpinen 4-ol por electrohilado.....	75
3.5.	Evaluación farmacotécnica de laminillas formuladas con aceite esencial y terpinen 4-ol.....	78
3.6.	Evaluación <i>in vitro</i> de laminillas formuladas con aceite esencial y terpinen 4-ol.....	84
4.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	85
4.1.	Formulación de laminillas base.....	85
4.2.	Evaluación farmacotécnica de laminillas base.....	90
4.3.	Incorporación del aceite esencial y terpinen 4-ol en las laminillas base seleccionadas.....	94

4.4.	Formulación de laminillas con aceite esencial y terpinen 4-ol por electrohilado.....	96
4.5.	Evaluación farmacotécnica de laminillas formuladas con aceite esencial y terpinen 4-ol	99
4.6.	Evaluación <i>in vitro</i> de la forma farmacéutica terminada.....	101
5.	Conclusiones.....	102
6.	Perspectivas.....	104
7.	Referencias.....	107
8.	Resumen autobiográfico.....	115

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1. Estructura del pululano.....	19
2. Estructura del almidón.....	20
3. Estructura de amilosa y amilopectina.....	21
4. Estructura de la pectina.....	22
5. Equipo especializado para la técnica de vaciado en placa.....	26
6. Equipo para el método de hot melt extrusion.....	28
7. Método de rodillos para la formulación de laminillas.....	29
8. Funcionamiento de un equipo de electrohilado.....	30
9. Micrómetro digital para la medición de espesor de laminillas.....	32
10. Equipo para prueba de desintegración.....	33
11. Fórmula para el cálculo de índice de hinchamiento.....	34
12. Fórmula para el cálculo de índice de erosión.....	35
13. Fórmula para el cálculo de la resistencia a la tensión.....	35
14. Fórmula para el cálculo de porcentaje de elongación.....	36
15. Planta <i>Melaleuca alternifolia</i>	37
16. Aceite esencial de <i>Melaleuca alternifolia</i> (árbol del té).....	38
17. Estructura del terpinen-4-ol	39
18. Paciente con cuadro de candidiasis oral.....	44

19. Formulación de pectina con el aceite esencial incorporado vía electrohilado.....	76
20. Formulación de pululano con el aceite esencial incorporado vía electrohilado.....	77
21. Formulación de pectina con el aceite esencial incorporado utilizando Tween 80 como solubilizante.....	80
22. Formulación de pectina con el aceite esencial incorporado utilizando alcohol etílico al 85% v/v como solubilizante.....	80
23. Formulación de pululano con el aceite esencial incorporado utilizando alcohol etílico al 85% v/v como solubilizante.....	81
24. Formulación de pectina con terpinen 4-ol incorporado utilizando Tween 80 como solubilizante.....	83
25. Formulación de pectina con terpinen-4ol incorporado utilizando etanol 85% v/v como solubilizante.....	83
26. Formulación de pululano con terpinen-4ol incorporado utilizando etanol 85% v/v como solubilizante.....	84

LISTA DE TABLAS

Tabla	Página
1. Excipientes y su función en la formulación de laminillas.....	6
2. Ventajas y desventajas de las laminillas como forma farmacéutica.....	7
3. Productos terapéuticos disponibles en el mercado mundial en presentación de laminillas.....	8
4. Factores que influyen en la temperatura de transición vítrea (Tg) de polímeros.....	16
5. Ejemplos de polímeros más empleados en la formulación de laminillas.....	18
6. Plastificantes utilizados en la formulación de laminillas de desintegración oral.....	24
7. Agentes estimulantes de la salivación utilizados en la formulación de laminillas de desintegración oral.....	25
8. Composición del aceite esencial de <i>Melaleuca alternifolia</i>	38
9. Enfermedades odontogénicas y no odontogénicas, con su respectivo agente etiológico.....	42
10. Tipos de candidiasis oral.....	43
11. Ejemplos de diversos agentes antimicrobianos utilizados en el tratamiento de infecciones de la cavidad bucal.....	45

12. Criterios para la selección de tratamiento farmacológico en pacientes que presentan enfermedades infecciosas en la cavidad bucal.....	45
13. Materia prima utilizada en la formulación de laminillas.....	55
14. Reactivos utilizados para la formulación de laminillas.....	55
15. Equipo utilizado para el desarrollo del proyecto.....	56
16. Composición de las formulaciones base de pululano y capacidad de formación de película.....	66
17. Composición de las formulaciones base de pectina y capacidad de formación película.....	67
18. Composición de las formulaciones base de almidón y capacidad de formación de película.....	68
19. Evaluación de la apariencia visual de las formulaciones base.....	69
20. Resultados de la uniformidad de peso y espesor de laminillas base.....	70
21. Resultados de la prueba de resistencia al plegado, tiempo de desintegración, índice de hinchamiento y erosión.....	70
22. Resultados de las pruebas de solubilización con SPAN 80.....	72
23. Resultados de las pruebas de solubilización con Tween 80.....	72
24. Resultados de las pruebas de solubilización con alcohol etílico al 85% v/v.....	73
25. Evaluación de la incorporación del aceite esencial a las laminillas base seleccionadas.....	73

26. Evaluación de la incorporación del terpinen 4-ol a las laminillas base seleccionadas.....	74
27. Composición de las formulaciones con los ingredientes activos incorporados para el proceso electrohilado.....	75
28. Condiciones de electrohilado de las formulaciones.....	75
29. Resultados de la uniformidad de peso y espesor de laminillas con aceite esencial, utilizando Tween 80 como agente solubilizador.....	78
30. Resultados de la prueba de resistencia al plegado, tiempo de desintegración, índice de hinchamiento y erosión de laminillas con aceite esencial utilizando Tween 80 como agente solubilizador.....	78
31. Resultados de la uniformidad de peso y espesor de laminillas con aceite esencial, utilizando etanol al 85% v/v como agente solubilizador.....	79
32. Resultados de la prueba de resistencia al plegado, tiempo de desintegración, índice de hinchamiento y erosión de laminillas con aceite esencial utilizando alcohol etílico 85% v/v como agente solubilizador....	79
33. Resultados de la uniformidad de peso y espesor de laminillas con terpinen 4-ol, utilizando etanol al 85% v/v como agente solubilizador.....	81
34. Resultados de la prueba de resistencia al plegado, tiempo de desintegración, índice de hinchamiento y erosión de laminillas con terpinen 4-ol utilizando alcohol etílico 85% v/v como agente solubilizador.....	82
35. Resultados de la uniformidad de peso y espesor de laminillas con terpinen 4-ol, utilizando Tween 80 como agente solubilizador.....	82
36. Resultados de la prueba de resistencia al plegado, tiempo de desintegración, índice de hinchamiento y erosión de laminillas con terpinen 4-ol utilizando Tween 80 como agente solubilizador.....	82

ABREVIATURAS

PVA Alcohol polivinílico

AI Almidón

AINES Anti inflamatorios no esteroideos

HLB Balance hidrofílico lipofílico

CMC Carboximetilcelulosa

CMC-Na Carboximetilcelulosa sódica

cm Centímetros

PVC Cloruro de polivinilo

GS Croscarmelosa sódica

DS Desviación estándar

FEUM Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

GGs Glucolato almidón sódico

HPMC Hidroxipropilmetilcelulosa

HR Humedad relativa

kV kiloVolts

Log P Coeficiente de partición

mg Miligramos

mL Mililitros

mL/h Mililitros por hora

mm Milímetros

mm² Milímetros cuadrados

PR Pectina

PAM Pectina de alto metoxilo

PBM Pectina de bajo metoxilo

PA Poliadicción

PC Policondensación

PES Poliestireno

PE Polietileno

PVP Polivinilpirrolidona

TEAC Trietilacetilcitrate

Tween 80 Polioxietilen monooleato de sorbitán

PG Propilenglicol

PL Pululano

s Segundos

Span 80 Monooleato de sorbitán

T_m Temperatura de fusión

T_g Temperatura de transición vítrea

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

La cavidad oral es la primera porción del aparato digestivo, la cual comunica con el exterior, está formada por un conjunto heterogéneo de tejidos y de estructuras anatómicas. Este hecho es de suma importancia debido a que trae como consecuencia que no sea una cavidad aséptica, por el contrario, se encuentra tapizada de una variada flora microbiana comensal (microflora), que incluye tanto microorganismos aerobios como anaerobios que se encuentran en un equilibrio dinámico con el huésped. Bajo determinadas circunstancias, esta microflora puede comportarse de manera oportunista, dando lugar a infecciones endógenas caracterizadas por ser polimicrobianas y mixtas (flora aerobia y anaerobia) (Rodríguez-Alonso *et al.*, 2009).

Las infecciones de la cavidad bucal pueden ser causadas por bacterias, virus o por hongos. Las infecciones bacterianas y por hongos pueden surgir si un paciente está bajo de defensas o débil, porque su sistema inmunológico no se encuentra desde el punto de vista fisiológico funcionando con normalidad, lo cual puede deberse a la presencia de alguna enfermedad crónica, o al uso de

fármacos como los esteroides o los antibióticos durante un periodo prolongado. Las infecciones virales más comunes son las úlceras de boca que a menudo suceden cuando el paciente está estresado o débil. El herpes de la boca normalmente surge alrededor de la misma, y hay personas que son especialmente dadas a padecerlo (Rodríguez-Alonso *et al.*, 2009).

En años recientes, el uso de productos naturales con potencial actividad antimicrobiana se ha convertido en un área importante de estudio que ha permitido avanzar y proponer nuevas alternativas terapéuticas para diferentes tipos de patologías, incluidas las infecciones microbianas que se presentan en la cavidad bucal (Ninomiya *et al.*, 2012).

No basta solamente con lograr obtener productos de origen natural que nos ayuden a combatir las infecciones microbianas, además se requiere fabricar los vehículos adecuados (formas farmacéuticas) (Ninomiya *et al.*, 2012).

La tecnología farmacéutica juega un papel muy importante no solo en la mejora de las formas farmacéuticas ya existentes, sino que también se encarga del diseño de nuevas formas farmacéuticas que permiten administrar de una mejor manera los distintos agentes terapéuticos que ya existen en el mercado o las nuevas opciones que se han ido incorporando, con el objetivo de alcanzar una óptima eficacia terapéutica (Katragadda *et al.*, 2015)

Tomando en cuenta las ideas anteriores, para este proyecto de investigación se ha optado por utilizar el aceite esencial de la planta *Melaleuca alternifolia* (planta del árbol del té) como agente activo para el tratamiento de infecciones

de la cavidad bucal, mediante el diseño de laminillas de desintegración oral, como forma farmacéutica que facilite su administración y permita convertirse en una alternativa a los tratamientos ya existentes.

El árbol del té australiano (*Melaleuca alternifolia*) es utilizado desde hace milenios por los aborígenes con fines medicinales. Actualmente se utiliza su aceite esencial que destaca por sus propiedades antibacterianas y antifúngicas. Su aplicación clínica deriva principalmente de esta última propiedad, especialmente frente a *Candida albicans* (Carson *et al.*, 2006; Villa *et al.*, 2006).

Las laminillas de desintegración oral pueden convertirse en un futuro en la forma farmacéutica más atractiva después de otras formas de dosificación sólidas como tabletas y cápsulas debido a que ofrecen mayor comodidad al paciente, ya que no requieren agua para su administración, siendo especialmente útiles en el caso de poblaciones de pacientes pediátricos y geriátricos que presentan dificultad para deglutir o masticar las otras formas farmacéuticas. Proporcionan rápida absorción y biodisponibilidad inmediata de los fármacos debido al alto flujo sanguíneo y permeabilidad de la vía de administración además de que se evita el efecto de primer paso (Arun *et al.*, 2010).

Actualmente en nuestro país, no se dispone de formulaciones comerciales que incluyan un agente terapéutico dentro de las laminillas y además que se encuentre destinado al tratamiento de las infecciones de la cavidad bucal; los productos que se comercializan están destinados únicamente para limpieza de

la cavidad bucal, por lo que en el presente trabajo de investigación se desarrolló un prototipo de esta nueva forma farmacéutica destinado al tratamiento de infecciones de la cavidad bucal.

1.1. Laminillas de desintegración oral

Los recientes avances en el campo de la tecnología farmacéutica han derivado en el desarrollo de nuevas alternativas para la dosificación de fármacos vía oral para poblaciones especiales tales como: pacientes pediátricos, geriátricos, postrados en cama o que simplemente presentan aversión a las formas sólidas convencionales de dosificación oral (Galgatte *et al.*, 2013; Ghorwade *et al.*, 2011; Katragadda *et al.*, 2015).

La vía bucal se ha convertido últimamente en una importante vía de administración de fármacos, por lo que se han desarrollado diversas formas farmacéuticas, por ejemplo, las formas bioadhesivas entre las se pueden encontrar: tabletas adhesivas, geles, ungüentos, parches y, más recientemente, el uso de películas para la liberación de fármacos en la cavidad bucal a partir de una matriz cuya base está constituida por polímeros ha cobrado gran relevancia en el campo de la tecnología de nuevas formas farmacéuticas, a este tipo de nueva forma farmacéutica se le ha denominado “laminillas de desintegración oral” (Basu *et al.*, 2013)

Las laminillas son un nuevo tipo de sistema para la administración oral de fármacos y parte de su desarrollo se dio a partir de la tecnología aplicada por los parches transdérmicos. El fundamento bajo el cual operan las laminillas

consiste básicamente en una matriz en forma de una tira delgada, misma que es colocada dentro de la boca ya sea sobre la lengua o en cualquier otra estructura propia de la mucosa bucal; una vez colocada, la saliva provocará que la laminilla se humedezca, por lo que inmediatamente comenzará el proceso de desintegración de la misma junto con la liberación del fármaco a partir de la laminilla y su consiguiente disolución (Galgatte *et al.*, 2013; Goutam *et al.*, 2015).

Una laminilla puede ser definida como una película delgada con una superficie de 5 a 20 cm² que contiene un principio activo y su rápida disolución en agua o saliva se alcanza a través de una matriz especial elaborada a base de polímeros hidrosolubles (Lade *et al.*, 2013). La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) define laminilla como: una preparación sólida en forma de película constituida generalmente de polímeros naturales o sintéticos, que contiene el o los fármacos y aditivos, destinada a ser disuelta en la boca (FEUM, 2014).

Los principales excipientes de las laminillas son polímeros, plastificantes y agentes estimulantes de la salivación, sin embargo, existen otros excipientes necesarios para su formulación. En la tabla 1 se enlistan los excipientes utilizados y la función de cada uno de ellos (Arun *et al.*, 2010; Jyoti *et al.*, 2011; Keshari *et al.*, 2014; Lade *et al.*, 2013).

Tabla 1. Excipientes y su función en la formulación de laminillas.

Excipiente	Función
Polímeros hidrosolubles	Son los responsables de formación de la película. Los polímeros hidrosolubles permiten además lograr una rápida desintegración, con la consecuente liberación del fármaco, además de una agradable sensación en la boca una vez colocada la laminilla.
Plastificantes	Tienen un papel fundamental en las propiedades mecánicas de las laminillas tales como la resistencia a la tracción y el porcentaje de elongación.
Surfactantes	Se utilizan como agentes solubilizantes o humectantes de modo que la laminilla se disuelva en cuestión de segundos y libere el principio activo inmediatamente. Además, pueden utilizarse para incorporar a la formulación principios activos que no sean solubles en agua.
Principio activo	Es el responsable de la acción terapéutica deseada según sea el caso, se han formulado laminillas con diversos principios activos que posee actividad farmacológica tales como: antihistamínicos, antitusivos, AINES (antiinflamatorios no esteroideos), broncodilatadores, entre otros.
Estimulantes de la salivación	Favorecen la secreción de saliva por lo que permiten llevar a cabo más rápido el proceso de desintegración de la laminilla en la cavidad bucal.
Saborizantes	Enmascaran sabores desagradables provenientes principalmente del principio activo o de algún excipiente de la formulación.
Colorantes	Mejoran el aspecto visual del producto terminado.

Como toda forma farmacéutica presenta ventajas y desventajas lo cual es importante considerar al momento de diseñar este tipo de forma farmacéutica como vehículo para la administración de fármacos de acción local o sistémica; en la tabla 2 se enlistan cada una de ellas (Jyoti *et al.*, 2011; Khatoon *et al.*, 2013; Lade *et al.*, 2013).

Tabla 2. Ventajas y desventajas generales de las laminillas como forma farmacéutica.

Ventajas	Desventajas
No se requiere agua para su administración	Solo se pueden incorporar bajas dosis de un principio activo, por lo que este debe poseer la característica de ser potente.
Se pueden administrar fármacos tanto para efectos locales como sistémicos.	Material de empaquetado es costoso.
Se evitan los efectos de primer paso hepático.	Algunos métodos para su fabricación requieren de equipo especializado.
Liberación rápida del principio activo.	
Mayor área de superficie para la desintegración de la laminilla y disolución del principio activo.	
Rápido inicio de acción del principio activo	
Disponibles en varias formas y tamaños.	
No se necesita masticarlas ni deglutirlas.	

En la actualidad no existe un gran número de productos comerciales en laminillas que incluyan un principio activo destinado al tratamiento de algún tipo de patología en particular (Jyoti *et al.*, 2011). En México se comercializan laminillas que están destinadas únicamente a la limpieza bucal, por otra parte, en los Estados Unidos sí existen algunas presentaciones comerciales de laminillas (tabla 3) que se prescriben para el tratamiento de algunas enfermedades (Kumar *et al.*, 2010; Lade *et al.*, 2013).

Tabla 3. Productos terapéuticos disponibles en el mercado mundial en presentación de laminillas.

Nombre comercial	Principio activo	Uso terapéutico
Benadryl	Difenhidramina	Antihistamínico
Gas-X	Simeticona	Agente antiflatulento
Melatonina PM	Melatonina	Tratamiento para el insomnio
Orajel kids	Benzocaína	Anestésico local
Suboxona	Buprenorfina/Naloxona	Tratamiento de síndrome de abstinencia a opioides
Subutex	Buprenorfina	Anestésico de acción central
Sudafed	Fenilefrina	Descongestionante nasal
Theraflu	Acetaminofén Clorfeniramina Dextrometorfano	Antipirético Antihistamínico Antitusivo

De los productos mostrados anteriormente, cabe desatacar que todos son de uso sistémico a excepción del Orajel kids el cual es un anestésico local que se aplica en la cavidad bucal, así mismo se observa que no existe actualmente algún producto que incluya un principio activo destinado al tratamiento de infecciones en esta cavidad ya sea de origen bacteriano o fúngico, lo cual, sin duda alguna representa una importante oportunidad de sentar un precedente de innovación en este tipo de forma farmacéutica para tratar infecciones de la boca (Kumar *et al.*, 2010; Lade *et al.*, 2013).

1.1.1. Polímeros

Los polímeros integran una clase muy importante de materiales que se encuentran a nuestro alrededor a diario, por ejemplo, el caucho, el plástico, las resinas, los adhesivos y específicamente, en el caso de productos

farmacéuticos, se pueden encontrar como excipientes de las distintas formas farmacéuticas utilizadas como vehículos para la administración de fármacos y como parte del material utilizado para la fabricación de envases primarios o secundarios de los productos mencionados. Se definen como macromoléculas cuya unidad química fundamental se conoce como monómero, mismo que se repite a lo largo de toda una cadena polimérica. Son moléculas gigantes de alto peso molecular, construidas por medio de la unión de un gran número de moléculas pequeñas (monómeros) (Fried *et al.*, 2014).

Los polímeros pueden clasificarse de diferentes maneras, y a su vez, esas clasificaciones, pueden subdividirse en otras, a continuación se presentan y describen las clasificaciones más representativas (Fried *et al.*, 2014).

1.1.1.1. Origen

Los polímeros naturales son todos aquellos que provienen de los seres vivos y, por lo tanto, dentro de la naturaleza se pueden encontrar una gran diversidad de ellos. Las proteínas, los polisacáridos, los ácidos nucleicos son todos polímeros naturales que cumplen funciones vitales en los organismos y por tanto se les llama biopolímeros. Otros ejemplos son la seda, el caucho, el algodón, la celulosa y la quitina entre otros (O dian, 2004; Fried *et al.*, 2014).

Los polímeros sintéticos son los que se obtienen por síntesis ya sea en una industria o en un laboratorio, y están conformados a base de monómeros naturales, mientras que los polímeros semisintéticos son resultado de la modificación de un monómero natural. El vidrio, la porcelana, el nylon, el rayón

y los adhesivos son ejemplos de polímeros sintéticos, mientras que la nitrocelulosa o el caucho vulcanizado, lo son de polímeros semisintéticos (O dian, 2004; Fried *et al.*, 2014).

1.1.1.2. Tipo de monómero

Los homopolímeros son macromoléculas que están formadas por monómeros idénticos, la celulosa y el caucho son homopolímeros naturales, mientras que el cloruro de polivinilo (PVC) y el polietileno son sintéticos (O dian, 2004; Beltrán-Rico *et al.*, 2012).

Los copolímeros están constituidos por dos o más monómeros diferentes, como por ejemplo, la seda como copolímero natural, y la baquelita como sintético (O dian, 2004; Beltrán-Rico *et al.*, 2012).

1.1.1.3. Reacción de polimerización

Con base en el tipo de monómero que forman las cadenas poliméricas se puede tener homopolímeros y copolímeros, mismos que se obtienen mediante reacciones químicas específicas llamadas reacciones de polimerización, de manera general se suelen dividir las reacciones de polimerización en dos grupos: reacciones de adición y reacciones de condensación (O dian, 2004).

Las reacciones de adición o poliadición (PA) son aquellas en que las moléculas de monómero se activan por efecto de la temperatura, presión o un catalizador, lo cual desencadena la rotura de dobles enlaces y permite la unión entre los monómeros dando origen a la cadena polimérica, esto siempre que

existan electrones libres en la parte terminal de la cadena polimérica en crecimiento. Los polímeros obtenidos por este tipo de reacción se llaman polímeros de adición, algunos ejemplos son: cloruro de polivinilo, polietileno (PE) y poliestireno (PES) (Odián, 2004; Herrera-Castañeda, 2015).

El segundo grupo de reacciones de polimerización son las reacciones de condensación o policondensación (PC), en las cuales las moléculas de monómero utilizadas para construir la cadena polimérica pierden átomos durante el proceso cuando pasan a formar parte del polímero. Por lo general, se pierde una molécula pequeña, por lo cual, en las polimerizaciones por condensación se generan subproductos. Los polímeros obtenidos por esta vía se denominan polímeros de condensación, algunos ejemplos son: poliéster, policarbonatos y nylon 66 (poliamida) (Odián, 2004; Herrera-Castañeda, 2015).

1.1.1.4. Estructura

Los monómeros al unirse pueden dar diferentes formas de polímeros, lo que influye en sus propiedades, por ejemplo, el material blando y moldeable tiene una forma lineal con cadenas unidas por interacciones débiles, mientras que un polímero rígido y frágil tiene una estructura ramificada (Odián, 2004; Beltrán-Rico *et al.*, 2012).

Los polímeros de estructura lineal se forman cuando el monómero que lo origina tiene dos puntos de “ataque” (de unión), de modo que la polimerización ocurre en una sola dirección, pero en ambos sentidos (Beltrán-Rico *et al.*, 2012).

Los polímeros ramificados, se forman debido a que, a diferencia de los polímeros de estructura lineal, estos tienen tres o más puntos de “ataque”, de tal forma que la polimerización ocurre en forma tridimensional, en las tres direcciones del espacio. Dentro de los polímeros ramificados se encuentran tres: los que tienen forma de estrella, de red y de dendritas (Beltrán-Rico *et al.*, 2012).

1.1.1.5. Comportamiento térmico

Los termoplásticos son materiales rígidos a temperatura ambiente, pero se vuelven blandos y moldeables al elevar la temperatura, por lo que se pueden fundir y moldear varias veces, sin que por ello cambien sus propiedades, esto los hace reciclables. Son termoplásticos debido a que sus cadenas, sean lineales o ramificadas, no están unidas, es decir, no presentan entre sus cadenas “fuerzas” intermoleculares, que se debilitan con un aumento en la temperatura, provocándose el reblandecimiento. Se encuentran presentes en este grupo el PES, PE, la seda, la lana, el algodón (fibras naturales), el poliéster y la poliamida (fibras sintéticas) (Velásquez-Carrasquero, 2004)

Los termoestables son materiales rígidos, frágiles y con cierta resistencia térmica. Una vez que son moldeados no se pueden volver a cambiar en lo que a forma respecta, porque no se ablandan cuando se calientan, volviéndolos no reciclables. Son termoestables porque sus cadenas están interconectadas por medio de ramificaciones que son más cortas que las cadenas principales. La energía calórica es la principal responsable del entrecruzamiento que da una

forma permanente a este tipo de plásticos y es por esto que no pueden volver a procesarse. Se encuentran la baquelita, PVC y el plexiglás (Odián, 2004; Velásquez-Carrasquero, 2004).

1.1.1.6. Comportamiento mecánico

Los plásticos son polímeros que durante alguna etapa fabricación son llevados al estado líquido para moldearse por calor o presión en un molde. Una vez que las piezas se solidifican el material es químicamente muy estable bajo condiciones ambientales normales. Ejemplos de estos materiales son: PE, polipropileno (PP), PES (Velásquez-Carrasquero, 2004; Beltrán-Rico *et al.*, 2012).

Los elastómeros son materiales poliméricos de origen natural o sintético. Los cauchos se caracterizan por su capacidad de recuperar la forma original rápidamente después de sufrir una deformación bajo la acción de una fuerza; además, conservan esta propiedad aún con deformaciones grandes (mayores al 100 %) aplicadas por tiempos prolongados. Ejemplos de estos materiales son: poli butadieno, caucho nitrílico, poli(estireno-co-butadieno) (Velásquez-Carrasquero, 2004; Beltrán-Rico *et al.*, 2012).

Las fibras son materiales que tienen una relación longitud/diámetro muy grande. Las fibras están constituidas frecuentemente por macromoléculas lineales orientadas longitudinalmente. Ejemplo de fibras son: poliésteres, poliamidas y poliacrilonitrilo (Velásquez-Carrasquero, 2004; Beltrán-Rico *et al.*, 2012).

1.1.1.7. Propiedades de los polímeros

1.1.1.7.1. Polímeros amorfos y cristalinos

Los polímeros exhiben diferentes propiedades térmicas, físicas y mecánicas en función de su estructura, peso molecular, linealidad y de acuerdo al tipo de interacciones intra e intermoleculares que presentan. Si la estructura es cristalina, las cadenas del polímero se empaquetan juntas en matrices regulares, si se presenta un aumento de temperatura, los cristales comienzan a fundirse y posteriormente toda la masa polimérica se funde a una temperatura específica. Por encima de dicho valor de temperatura, las moléculas de polímero se encuentran en movimiento continuo y libre, por lo que las moléculas pueden deslizarse una sobre otra (Fried *et al.*, 2014; Sinko *et al.*, 2011).

Existen otros casos en los cuales, la estructura que presentan los polímeros no posee un arreglo ordenado o cristalino como el que se expuso en un principio. La estructura de un polímero puede también llegar a ser muy irregular, por lo que la formación de cristales no es termodinámicamente factible. Los polímeros que exhiben este tipo de comportamiento se conocen como polímeros amorfos o no cristalinos. La estructura amorfa puede tener su origen debido a un rápido proceso de enfriamiento de la masa polimérica fundida, en la cual se evita que ocurra el proceso de cristalización. La capacidad de rotación alrededor de los enlaces sencillos de las cadenas poliméricas se vuelve muy difícil a bajas temperaturas. Por lo tanto, las moléculas de polímero adoptan forzosamente un estado desordenado, que finalmente da origen a la estructura amorfa (Fried *et al.*, 2014; Sinko *et al.*, 2011).

El conocimiento acerca del estado cristalino o amorfo que presentan los polímeros es muy importante ya que tiene repercusiones en las propiedades de los mismos. Por ejemplo, la resistencia y rigidez de los polímeros aumenta con la cristalinidad, debido al aumento de las interacciones intermoleculares que dan origen al arreglo o estado cristalino. El aumento de la cristalinidad, también tiene efecto sobre las propiedades ópticas de un polímero, que pueden ir desde transparentes (amorfo) a opacos (semicristalino), debido a las diferencias en los índices de refracción de los dominios amorfos y cristalinos, que conducen finalmente a diferentes niveles de dispersión de la luz (Sinko *et al.*, 2011).

1.1.1.7.2. Temperatura de fusión

Los polímeros presentan transiciones térmicas que pueden ocurrir en diferentes órdenes, generalmente suelen ser de dos tipos, de primer y segundo orden. Cuando un cristal es fundido, el volumen del polímero aumenta significativamente a medida que va ocurriendo el cambio de estado, desde un sólido hasta llegar a líquido. En otras palabras, el volumen de un polímero puede cambiar con la temperatura (Sinko *et al.*, 2011).

La temperatura de fusión (T_m) se define como la temperatura a la cual un polímero pasa de un estado sólido a un estado líquido o fundido y tal comportamiento sólo se presenta en polímeros cristalinos (Fried *et al.*, 2014).

La temperatura de fusión es un parámetro que representa una transición térmica de primer orden en los polímeros. Por otro lado, el volumen de un polímero amorfo cambia gradualmente sobre un amplio rango de temperatura y

a tal comportamiento se le conoce como transición vítrea. El comportamiento de transición vítrea que presentan los polímeros amorfos representa una transición térmica de segundo orden. En resumen, ambas transiciones térmicas reflejan el movimiento estructural de las regiones cristalinas y amorfas de una cadena de polímero (Sinko *et al.*, 2011).

1.1.1.7.3. Temperatura de transición vítrea

La temperatura de transición vítrea (T_g) se define como la temperatura a la cual un polímero cambia de un estado rígido y quebradizo a otro blando y maleable, está presente sólo en polímeros amorfos y es diferente para cada polímero. Es una expresión de movimiento molecular que depende de muchos factores (tabla 4). Por lo tanto, no es una propiedad absoluta de un material y está influenciada por los factores que afectan el movimiento de las cadenas de polímero (Sinko *et al.*, 2011).

Tabla 4. Factores que influyen en la temperatura de transición vítrea (T_g) de los polímeros.

Longitud de la cadena polimérica	Flexibilidad de la cadena polimérica
Grupo lateral de la cadena polimérica	Ramificación de la cadena polimérica
Enlaces cruzados entre cadenas poliméricas	Grado de procesamiento de los polímeros
Uso de plastificantes	

Cuando los polímeros amorfos se encuentran a temperaturas muy por debajo de la temperatura de transición vítrea, son generalmente duros, rígidos,

y brillantes, aunque no necesariamente pueden ser frágiles. Por otra parte, a temperaturas muy superiores a la temperatura de transición vítrea, los polímeros son generalmente elásticos y tiene la capacidad de fluir (Sinko *et al.*, 2011).

1.1.1.8. Polímeros de uso farmacéutico en laminillas de desintegración oral

Existen una variedad de polímeros disponibles para la formulación de laminillas (tabla 5). El uso de polímeros como agentes formadores de película para su administración por vía oral ha llamado importantemente la atención dentro del área farmacéutica. La correcta selección del polímero es, sin duda alguna, el parámetro más importante y crítico para el exitoso desarrollo de una formulación de laminillas (Ranji *et al.*, 2013).

Tabla 5. Ejemplos de polímeros más empleados en la formulación de laminillas.

Tipo de polímero	Ejemplos
Naturales	Pululano, almidón, gelatina, pectina, alginato de sodio, maltodextrinas.
Sintéticos	Hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico (PVA).

Los polímeros pueden ser utilizados solos o en combinación para obtener una película con propiedades o características adecuadas. La película obtenida debe ser lo suficientemente resistente como para que no sufra ningún daño durante la manipulación o durante la transportación. La robustez de la tira

depende del tipo y cantidad de polímero en la formulación, siendo este último el excipiente en mayor proporción dentro de la formulación con relación a otros (Kumar *et al.*, 2010; Ranji *et al.*, 2013).

Como todo excipiente utilizado en la fabricación de alguna forma farmacéutica, los polímeros no están exentos de cumplir con ciertas características particulares, a continuación se enlistan algunas de ellas (Ranji *et al.*, 2013).

- a) No tóxicos e irritantes
- b) Libre de todo tipo de impurezas
- c) No deben retardar el tiempo de desintegración de la laminilla
- d) Insípidos
- e) Poseer buenas propiedades de humectación
- f) Presentar suficiente fuerza a la tracción y al corte
- g) Accesibles
- h) Baratos
- i) Que posean suficiente duración
- j) No deben provocar infecciones secundarias en la mucosa bucal o en las regiones dentales

En lo que respecta a este proyecto de investigación y a partir de estudios previos se seleccionaron tres polímeros: pululano, almidón y pectina rápida.

1.1.1.8.1. Pululano

El pululano es un biopolímero único con muchos rasgos y cientos de aplicaciones patentadas útiles. Es un polisacárido soluble en agua de estructura lineal que consiste en unidades de maltotriosa unidas por medio de enlaces α -1, 6 (figura 1). Es un exopolisacárido producido a partir de almidón por el hongo *Aureobasidium pullulans* (Yogyata *et al.*, 2013).

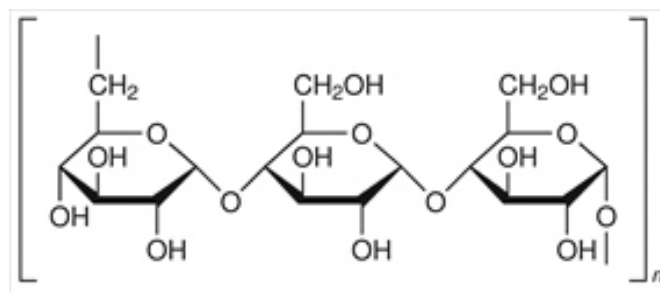


Figura 1. Estructura del pululano

(Yogyata *et al.*, 2013).

Posee propiedades importantes tales como: ser impermeable al oxígeno, no higroscópico, fácilmente soluble en agua caliente y fría, biodegradable y no tóxico (Yogyata *et al.*, 2013).

Las laminillas elaboradas a partir de este polímero poseen características importantes como: alta solubilidad en agua, insípidas, transparentes, incoloras, flexibles, excelentes propiedades mecánicas y debido a que el polímero presenta impermeabilidad al oxígeno como ya se mencionó, esto hace que las laminillas formuladas a partir de pululano sean útiles para proteger de la oxidación a macromoléculas como los lípidos o vitaminas (Yogyata *et al.*, 2013).

1.1.1.8.2. Almidón

El almidón es probablemente, el polímero natural más abundante y de menor costo. El almidón es el principal reservorio energético de las plantas. Desde el punto de vista químico el almidón es un polisacárido formado por monómeros de glucosa (figura 2) unidos por enlaces *alfa*-glucosídicos (Sharma *et al.*, 2015).

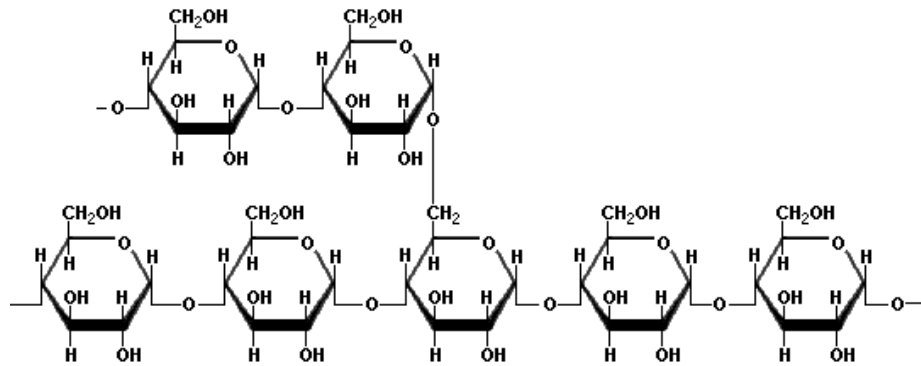


Figura 2. Estructura del almidón.

(Sharma *et al.*, 2015).

El almidón está integrado por dos fracciones (amilosa y amilopectina). Los gránulos de almidón contienen cada uno típicamente varios millones de moléculas de amilopectina, que son monómeros de glucosa unidos de manera lineal por enlaces *alpha*-1,4-glucosídicos y posee además ramificaciones unidas a la cadena principal por enlaces *alpha*-1,6-glucosídicos. De manera natural, las moléculas de amilopectina siempre van acompañadas por un número mucho mayor de moléculas de amilosa, la segunda fracción que integra el almidón; químicamente son monómeros de glucosa ordenados de manera lineal y unidos por medio de enlaces *alpha*-1,4- glucosídicos (figura 3). La amilosa es responsable

de la capacidad de formación de película del almidón (Kadajji *et al.*, 2011; Sharma *et al.*, 2015)

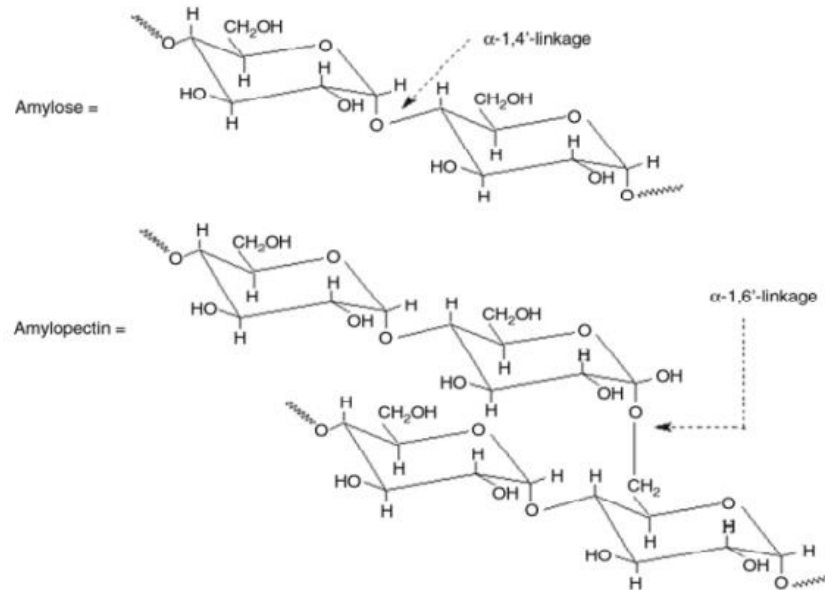


Figura 3. Estructura de la amilosa y amilopectina
(Sharma *et al.*, 2015)

Desde el punto de vista farmacéutico el almidón tiene aplicaciones como agente aglutinante, diluyente, disgregante y también para la liberación sostenida de fármacos a partir de sistemas matriciales (Kadajji *et al.*, 2011).

El almidón se utiliza comúnmente para producir películas biodegradables con el fin de sustituir de manera parcial o total al plástico en la elaboración de materiales de empaque usados en la protección de productos como los alimentos. Las películas formadas a partir de almidón son transparentes, insípidas e incoloras. Sin embargo, la aplicación de películas a base de almidón está limitada, esto debido a que no presentan adecuadas propiedades mecánicas y no son una barrera eficaz para la incorporación de compuestos de

baja polaridad, por lo que para abatir dichos comportamientos es necesario combinarlo con otros excipientes que proporcionen las características adecuadas para su uso en la formulación de laminillas (Yogyata *et al.*, 2013).

1.1.1.8.3. Pectina

Es un polisacárido complejo de origen natural de alto peso molecular, compuesto de unidades de ácido galacturónico con uniones β -1,4, en el que los grupos carboxilos del ácido urónico (figura 4) se encuentran parcial o totalmente esterificados, de ahí que existan dos grupos de pectinas, las de bajo grado de metoxilo (PBM) y las de alto grado de metoxilo (PAM) siendo la pectina rápida integrante de este último grupo. La pectina se encuentra de manera natural en frutas y verduras, además de preparados elaborados a partir de la piel de cítricos y la pulpa de la manzana (Sharma *et al.*, 2015).

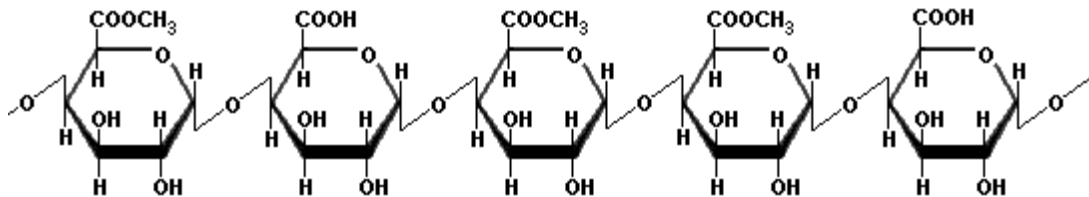


Figura 4. Estructura de la pectina.

(Sharma *et al.*, 2015).

Las pectinas poseen una buena capacidad de formación de película, además de una capacidad para transportar fármacos y son particularmente adecuadas para aplicaciones a pH bajos. La solubilidad de las películas elaboradas a partir de pectinas depende del peso molecular del polímero, pero generalmente se disuelven lentamente en la cavidad oral (Yogyata *et al.*, 2013).

La pectina ha sido utilizada en la industria farmacéutica en una amplia gama de aplicaciones: pura y estandarizada se ha utilizado como un agente aglutinante en la formulación de tabletas. La pectina de alto grado de metoxilo (PAM) se utiliza como sistema bioerosionable monolítico en la formulación de comprimidos por el método de compresión directa junto con la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Por otra parte, la pectina de bajo grado de metoxilo (PBM) se utiliza para formular perlas por medio de la técnica de gelificación ionotrópica para la administración de fármacos de liberación sostenida utilizando perlas de gel de pectinato de calcio. La cubierta de comprimidos también puede prepararse utilizando una combinación de pectina de alto grado de metoxilo y una dispersión acuosa de etil celulosa o mediante mezclas de pectina de alto o bajo grado de metoxilo con quitosano (Kadajji *et al.*, 2011).

Una característica importante de las pectinas es poder ser utilizadas como matriz para el atrapamiento y/o entrega de una variedad de fármacos, además de macromoléculas como las proteínas e incluso células (Kadajji *et al.*, 2011).

1.1.2. Plastificantes

Los plastificantes son además de los polímeros uno de los principales excipientes utilizados en la formulación de laminillas de desintegración oral (tabla 6), debido a que impactan de manera importante sobre las propiedades mecánicas de las películas tales como resistencia a la tracción y elongación (Keshari *et al.*, 2014; Thakur *et al.*, 2013).

La función principal de los plastificantes es mejorar la flexibilidad y procesado de los polímeros a través de la disminución de la temperatura de transición vítrea (Tg). Los plastificantes son resinas o líquidos de bajo peso molecular que interaccionan por medio de enlaces secundarios, por ejemplo, fuerzas de Van der Waals, con las cadenas poliméricas aumentando el volumen o espacio libre entre ellas. Por lo tanto, los plastificantes al reducir las fuerzas (Van der Waals) que mantienen unidas entre sí a las cadenas de polímero, provocan una mayor movilidad de las mismas, lo cual da como resultado un material más fácilmente manipulable y resistente mecánicamente (Juluru *et al.*, 2013).

Tabla 6. Plastificantes utilizados en la formulación de laminillas de desintegración oral.

Glicerol	Trietilacetilcitrato (TEAC)
Propilenglicol	Dimetil ftalato
Polietilenglicol 200, 400, 600	Dibutil ftalato
Sorbitol	Aceite de castor

1.1.3. Agentes estimulantes de la salivación

Los agentes estimulantes de la salivación son generalmente de naturaleza ácida, concretamente se trata de ácidos orgánicos (tabla 7) cuya función consiste en estimular la producción de saliva en la cavidad bucal, en consecuencia, promueven la desintegración de las laminillas (Irfan *et al.*, 2015; Keshari *et al.*, 2014; Thakur *et al.*, 2013).

Tabla 7. Agentes estimulantes de la salivación utilizados en la formulación de laminillas.

Ácido cítrico	Acido tartárico
Ácido ascórbico	Ácido láctico
Ácido málico	

1.1.4. Métodos generales de manufactura de laminillas

1.1.4.1. Vaciado en placa

Es el método más ampliamente utilizado para la elaboración de laminillas, en el cual los agentes formadores de película son humedecidos en un solvente adecuado, por otra parte, el principio activo y otros excipientes necesarios para llevar a cabo la formulación de laminillas son añadidos y mezclados de manera adecuada en la solución, puede ser necesario aplicar calor a las soluciones para ayudar a solubilizar los excipientes (Keshari *et al.*, 2014). Una vez obtenida la solución, es vertida sobre moldes adecuados que van desde sencillas cajas Petri hasta placas de vidrio, en donde se lleva a cabo el proceso de secado para obtener la película (Jyoti *et al.*, 2011; Keshari *et al.*, 2014).

La elección del solvente depende del principio activo que se desea incorporar a las laminillas. Además, deben tomarse en cuenta las propiedades del principio activo tales como: la sensibilidad al calor, la forma polimórfica y la compatibilidad de este con el solvente y la película, debido a que son puntos críticos a la hora de realizar formulaciones de laminillas (Lade *et al.*, 2013).

Un aspecto importante del método de vaciado en placa es que puede emplear un sistema de calentamiento (figura 5) tanto para lograr la disolución de los excipientes utilizados en la formulación como para poder llevar a cabo el secado de las películas lo cual reduce de manera importante los tiempos de fabricación, debido a que normalmente estas son secadas a temperatura ambiente (Jangra *et al.*, 2014).

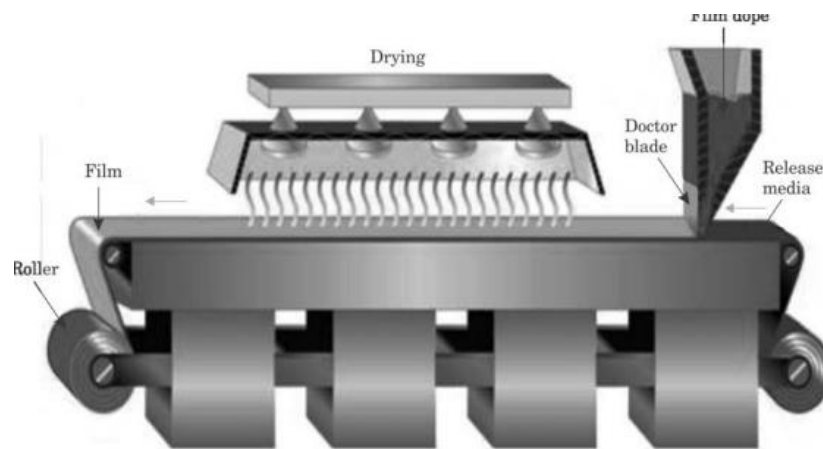


Figura 5. Equipo especializado para la técnica de vaciado en placa.

(Jangra *et al.*, 2014).

Durante el proceso de mezclado de los excipientes puede ocurrir la formación de burbujas de aire, lo cual tiende a producir películas no uniformes, esto puede evitarse utilizando métodos como filtración a vacío o ultrasonido antes de vaciar la solución en los moldes para que por medio de la cavitación todas las burbujas sean eliminadas y así obtener una solución homogénea, que permita obtener películas uniformes (Jangra *et al.*, 2014).

1.1.4.2. Vaciado semisólido

En este método se elabora una solución a base de polímeros hidrosolubles, a la cual se añaden polímeros insolubles en ácido tales como acetato ftalato de celulosa y acetato butirato de celulosa, para poder prepararla es necesario agregar hidróxido de amonio o sodio. Se agrega una cantidad excedente de plastificante que llevará a la formación de un gel, el cual será vaciado, para finalmente dejarlo secar y obtener la película de la cual se cortarán las laminillas según las dimensiones deseadas (Jangra *et al.*, 2014)

1.1.4.3. Extrusión fundida en caliente

Este método es normalmente utilizado para la preparación de gránulos, tabletas de liberación sostenida y sistemas de liberación transdérmicos. Esta técnica involucra transformar un polímero en una película mediante un proceso de calentamiento en lugar de emplear el método tradicional de vaciado en placa: el principio activo y otros excipientes son mezclados en un ambiente seco, posteriormente son llevados a un proceso de calentamiento y entonces extruídos en un estado fundido. Estos procesos se llevan a cabo sin el uso de solvente. La masa fundida que se obtiene es utilizada para moldear la película. Finalmente, la película es enfriada y cortada para obtener las laminillas del tamaño deseado (figura 6) (Jangra *et al.*, 2014; Lade *et al.*, 2013).

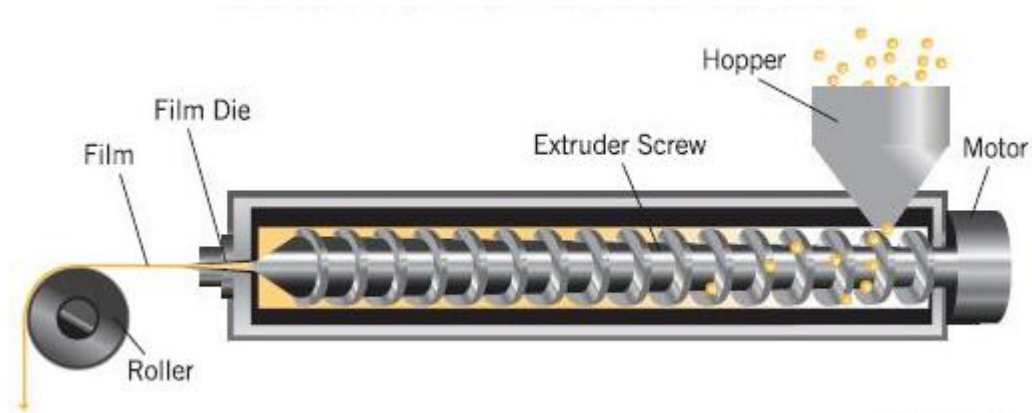


Figura 6. Equipo para el método de extrusión fundida en caliente
(Jangra *et al.*, 2014)

Este proceso no es adecuado para principios activos que presentan la característica de ser termolábiles; debido a que se trabaja con altas temperaturas, por lo cual este tipo de principios activos pueden perder sus propiedades terapéuticas o ser destruidos durante el proceso de formulación, por lo cual es muy importante seleccionar un principio activo de carácter termoestable (Jangra *et al.*, 2014; Thakur *et al.*, 2013).

1.1.4.4. Método de rodillos

En este método se prepara una solución o suspensión del fármaco junto con el polímero formador de película y se hace pasar por unos rodillos (figura 7). La solución o suspensión que previamente se preparó debe poseer características reológicas específicas. El solvente utilizado es principalmente agua, sin embargo, también suele emplearse una mezcla de agua con alcohol. El proceso de secado de la película se lleva a cabo cuando la solución se hace pasar a través de los rodillos a los cuales se les aplica calor, para finalmente cortar las

laminillas de acuerdo con el tamaño que se desee (Jangra *et al.*, 2014; Thakur *et al.*, 2013).

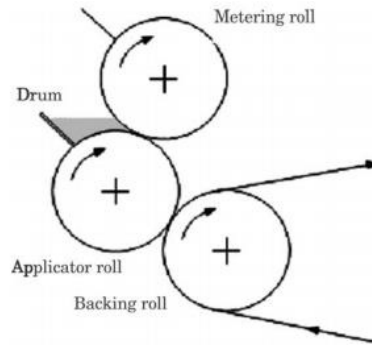


Figura 7. Método de rodillos para la fabricación de laminillas.

(Jangra *et al.*, 2014)

1.1.4.4. Electrohilado

En los últimos años ha destacado la investigación y desarrollo de nanoestructuras como sistemas de liberación de fármacos. Las investigaciones sobre el uso de nanofibras que permitan la incorporación de fármacos, han cobrado un gran interés tanto por parte de universidades como de la misma industria farmacéutica. Existe una técnica que se ha empleado en el campo de la química de los materiales, el electrospinning o electrohilado, que ha sido ampliamente estudiada durante los últimos años; este método permite la posibilidad de crear fibras a escalas micro y nanométrica para una gran variedad de aplicaciones entre ellas la biomedicina (Xiaoqiang *et al.*, 2013; Illangakoon *et al.*, 2014).

El electrospinning o electrohilado es una técnica electrostática, no mecánica, que involucra el uso de un campo eléctrico de alto voltaje para cargar la

superficie de una gota de la solución de polímero y por lo tanto inducir la expulsión de un volumen del líquido a través de un capilar para generar fibras ultra delgadas de una gran variedad de materiales que incluyen polímeros, compósitos y cerámicos, de manera sencilla y versátil (Xiaoqiang *et al.*, 2013).

En un sistema de electrospinning (figura 8) se bombea una solución polimérica a través de un capilar delgado con un diámetro interno de aproximadamente 100 micrómetros, este capilar puede servir simultáneamente como un electrodo al que se le aplica un campo eléctrico de 100 a 500 kV y el plato colector de las nanofibras electrohiladas es el contra electrodo. Por efecto de ese campo eléctrico aplicado al sistema, las fuerzas repulsivas dentro de la solución cargada son mayores que la tensión superficial, entonces, la solución sale expulsada por la punta de un capilar, se produce un estado de inestabilidad en las fuerzas electrostáticas, y estas sufren un proceso de estiramiento, resultando en la formación de fibras continuas. Al mismo tiempo que el solvente se evapora, el diámetro de las fibras es reducido hasta tamaños nanométricos (Xiaoqiang *et al.*, 2013; Illangakoon *et al.*, 2014).

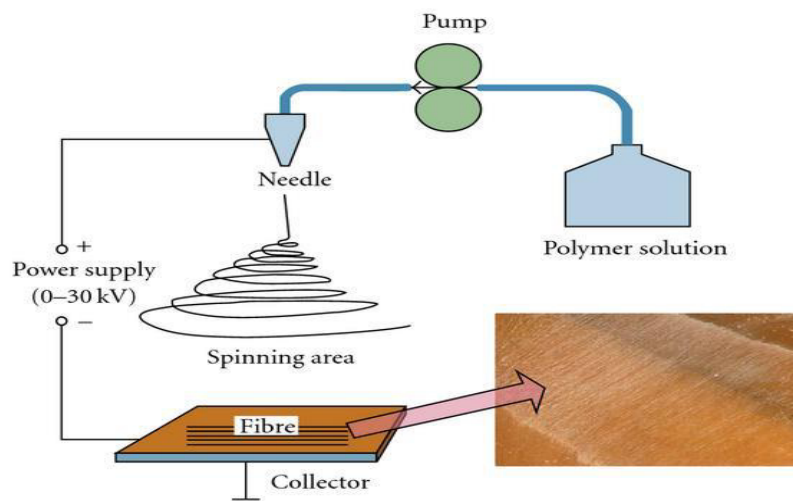


Figura 8. Funcionamiento de un equipo de electrohilado.
(Xiaoqiang *et al.*, 2013)

1.2. Evaluación farmacotécnica de laminillas

1.2.1. Uniformidad de peso

Se realiza utilizando diez laminillas, se determina el peso individual de cada laminilla a partir de cada uno de los distintos lotes fabricados. Finalmente se realiza el cálculo del promedio y la desviación estándar (DS) cuyo valor debe ser menor al 3% (Basu *et al.*, 2013; Goutam *et al.*, 2015; Poonam *et al.*, 2015)

1.2.2. Espesor

Se determina midiendo el espesor de diez laminillas mediante el uso de un micrómetro (figura 9) digital calibrado. Se realizan cinco lecturas en cada una de las laminillas de los lotes fabricados, esto es en las cuatro esquinas y el centro de cada laminilla y, posteriormente, se realiza el cálculo de la media y

desviación estándar (DS) cuyo valor debe ser menor al 5% (Amal *et al.*, 2015; Bansal *et al.*, 2013; Galgatte *et al.*, 2013; Poonam *et al.*, 2015).



Figura 9. Micrómetro digital para la medición de espesor de laminillas.

1.2.3. Resistencia al plegado

Es un procedimiento para estimar las propiedades mecánicas de una película. Se mide plegando varias veces una película en el mismo punto hasta que se comienza a fracturar y finalmente se rompe. Se realiza utilizando tres laminillas del lote (Amal *et al.*, 2015).

El valor numérico que arroja la resistencia al plegado es el número de veces que la película puede ser doblada sin romperse. Un valor elevado de resistencia al plegado representa la fuerza mecánica de una película, lo ideal es que el valor sea mayor a 100. Existe una relación directa entre la resistencia mecánica y la resistencia al plegado de la película (Bansal *et al.*, 2013).

La resistencia mecánica se rige con base en la concentración de plastificante por lo que la concentración de este también afecta indirectamente el valor de resistencia de plegado (Bansal *et al.*, 2013).

1.2.4. Tiempo de desintegración

Para esta prueba de control de calidad se utiliza el equipo de desintegración (figura 10) que se indica en las farmacopeas oficiales. El equipo que mayormente se utiliza es el reportado por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) para el control de calidad de comprimidos de liberación inmediata y como solvente se emplea agua desionizada (Jyoti *et al.*, 2011, Patel *et al.*, 2013). Normalmente, el tiempo de desintegración se encuentra en función de la composición de la película, por lo cual varía dependiendo de la formulación e idealmente debería encontrarse en un rango de 5 a 30 s. No se dispone aún de metodologías oficiales para la determinación del tiempo de desintegración de laminillas de desintegración oral (Ghorwade *et al.*, 2011; Jyoti *et al.*, 2011)



Figura 10. Equipo para pruebas de tiempo de desintegración.

1.2.5. Índice de hinchamiento y erosión

La determinación del índice de hinchamiento permite determinar el incremento de peso de la laminilla una vez que ha entrado en contacto con la

saliva. La prueba consiste en pesar tres laminillas de manera individual y colocarlas por separado en placas Petri que contienen una solución de buffer de fosfatos (pH= 6.8). La determinación se realiza a temperatura ambiente. Las laminillas se remueven de las placas Petri después de un determinado intervalo de tiempo; el exceso de solución superficial debe ser retirado cuidadosamente. Posteriormente las laminillas son pesadas individualmente y el procedimiento se repite hasta obtener peso constante. Finalmente, a través de una fórmula (figura 11) se realiza el cálculo del índice de hinchamiento, Idealmente se busca obtener un valor cercano al 0% de hinchamiento (Jangra *et al.*, 2014).

$$I. H. = \frac{Pt - Po}{Po}$$

I.H.: Índice de hinchamiento

Pt: Peso total

Po: Peso inicial

Figura 11. Fórmula para el cálculo del índice de hinchamiento

El índice de erosión ayuda a determinar si una vez que la laminilla ha sido introducida en la cavidad bucal después de pasado el tiempo, será capaz de dejar algún remanente de la matriz polimérica. Para esta prueba se utilizan las mismas tres laminillas empleadas para la determinación del índice de hinchamiento. Una vez que las laminillas han alcanzado el máximo grado de hinchamiento son llevadas a secar en estufa y pesadas a un determinado intervalo de tiempo. Cuando se alcanza un peso constante se procede a realizar

el cálculo del índice de erosión (figura 12) de las laminillas. Idealmente se busca obtener valores cercanos al 100% (Bhyan *et al.*, 2011).

$$I. E. = \frac{P_f}{P_f - P_o}$$

I.E.: Índice de erosión

Pf.: Peso final

Po.: Peso inicial

Figura 12. Fórmula para el cálculo del índice de erosión.

1.2.6. Resistencia a la tensión y elongación

Las propiedades mecánicas de las laminillas son un aspecto muy importante no solo para que puedan ser manipuladas de manera adecuada, sino también desde el punto de vista del acondicionamiento del producto (Nagendrakumar *et al.*, 2015; Nalluri *et al.*, 2013). La prueba de tensión o resistencia a la tensión se realiza para conocer la fuerza y elasticidad (figura 13) que obtendrán las laminillas y se define como el máximo estrés que aplicado a un punto de una película o laminilla cause la ruptura de la misma (Basu *et al.*, 2013, Poonam *et al.*, 2015).

$$\text{Resistencia a la tensión} = \frac{\text{Ruptura de la tira}}{\text{Espesor de la tira (Ancho de la tira)}} \times 100$$

Ruptura de la tira: Newtons

Espesor de la tira: mm

Ancho de la tira: cm

Figura 13. Fórmula para el cálculo de la resistencia a la tensión.

Por otra parte, el porcentaje de elongación o también llamado elongación final, se define como la tensión que se aplica a un material cuando se rompe y es un indicativo de la tenacidad o dureza del mismo y de su capacidad de estiramiento antes de que se rompa (figura 14). El estiramiento es básicamente la deformación de la película dividida entre la dimensión original de la muestra (Basu *et al.*, 2013; Jyoti *et al.*, 2011; Nagendrakumar *et al.*, 2015; Poonam *et al.*, 2015).

$$\text{Porcentaje de elongación} = \frac{\text{Incremento en la longitud de la tira}}{\text{Longitud inicial de la tira}} \times 100$$

Incremento en la longitud de la tira: mm²

Longitud inicial de la tira: mm²

Figura 14. Fórmula para el cálculo de porcentaje de elongación.

1.3. Aceite esencial de la planta *Melaleuca alternifolia*

La medicina complementaria y alternativa ha gozado de mayor popularidad en las últimas décadas. Se han realizado importantes esfuerzos para validar las propiedades terapéuticas de los diversos productos utilizados en este campo, ya sea en estudios *in vitro* o *in vivo* (Ninomiya *et al.*, 2012)

Uno de los productos que se emplea comúnmente en la medicina alternativa es el aceite esencial del árbol de té, el cual se obtiene de la planta nativa de Australia *Melaleuca alternifolia*. Ha sido empleado en gran parte por sus propiedades antimicrobianas, por lo que se ha incorporado como ingrediente activo en muchas formulaciones tópicas usadas para tratar infecciones de tipo cutáneo. Está ampliamente disponible y su venta no requiere receta médica en Australia, Europa y en América del Norte. (Hammer *et al.*, 2012; Ninomiya *et al.*, 2012)

El árbol, una vez maduro, puede llegar a alcanzar 10 metros de altura, posee flores de color blancas y hojas finas y pequeñas (figura 15). Para la obtención de su aceite esencial se utilizan las hojas de este alto árbol cuya corteza es blanca y esponjosa (Vila *et al.*, 2006).



Figura 15. Planta *Melaleuca alternifolia* o árbol del té

El aceite esencial del árbol de té es un líquido incoloro a amarillo pálido (figura 16) que se obtiene por destilación en corriente de vapor de las ramas y hojas tiernas; está constituido por aproximadamente un centenar de

componentes de los cuales, diez de ellos suman casi el 90% del aceite esencial (Tighen *et al.*, 2013).



Figura 16. Aceite esencial de *Melaleuca alternifolia* (Árbol del té)

El aceite esencial del árbol del té se compone principalmente de hidrocarburos terpénicos, principalmente monoterpenos, sesquiterpenos y sus alcoholes asociados (tabla 8). Los terpenos son hidrocarburos aromáticos volátiles, y derivados del isopreno, que tienen la fórmula C_5H_8 (Vila *et al.*, 2006).

Tabla 8. Composición del aceite esencial de *Melaleuca alternifolia*.

Componente	Porcentaje
Terpinen-4-ol	30
γ-Terpineno	10- 28
α-Terpinenol	5
1,8-Cineol	13-15
Terpinoleno	1.5-5
p-Cemireno	0.5-1.2

<i>α</i>-Pinineno	1.6
Aromadendreno	1.5-8
<i>α</i>-Terpinenol	Trazas-7
<i>α</i>-Cadineno	Trazas-8
Limoneno	0.5-4
Sabineno	Trazas-3
Globulol	Trazas-1.5

El aceite esencial del árbol del té posee como principal componente al mono terpeno terpinen-4-ol (30%) (figura 17), al cual se le atribuye ser el responsable de la actividad antibacteriana y antifúngica del aceite esencial, además no se han reportado efectos de sinergia o potenciación entre el terpinen-4-ol y el resto de los terpenos para este efecto terapéutico (Tighen *et al.*, 2013).

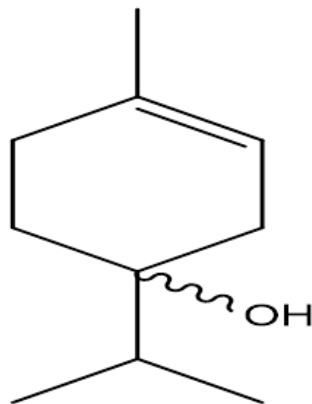


Figura 17. Estructura del terpinen-4-ol

Además de sus propiedades como antibacteriano y antifúngico, posee otras propiedades como antiviral, antiprotozoario, antiinflamatorio y antioxidante. El aceite esencial actúa mayoritariamente como bactericida, si bien a

concentraciones bajas puede actuar como bacteriostático (Hammer *et al.*, 2012; Tighen *et al.*, 2013).

1.3.1. Mecanismo de acción

El mecanismo de acción que ejerce el aceite esencial del árbol del té contra las bacterias ha sido elucidado parcialmente. Anteriormente se pensaba que su mecanismo de acción se debía únicamente de manera general a su estructura hidrocarbonada y lipofilidad, lo cual le permitía interactuar con las membranas biológicas y alterar las funciones vitales que cumplen para la supervivencia de las bacterias. Sin embargo, se ha encontrado una inhibición significativa del consumo respiratorio de oxígeno en cultivos de *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* tras ser expuestos al aceite esencial, esto debido a que las enzimas y cofactores que participan directamente en la cadena de transporte de electrones forman parte de las membranas de bacterias (Carson *et al.*, 2006).

El mecanismo de acción antifúngico del aceite esencial del árbol del té fue estudiado utilizando como modelo a *Candida albicans* utilizando concentraciones de aceite esencial en el rango de 0.03 a 0.5%. Se encontró que afecta la permeabilidad y fluidez de la membrana celular, además de tener también efectos inhibitorios sobre la respiración celular (Carson *et al.* 2006). Otro aspecto importante relacionado con su mecanismo de acción antifúngico, es el efecto que presenta al inhibir la acidificación del medio inducida por glucosa. La acidificación del medio se produce debido a la expulsión de

protones (H^+) por actividad de la enzima H^+ -ATPasa presente en la membrana plasmática, una enzima esencial que juega un papel crucial en la regulación del pH interno y que utiliza como sustrato adenosin trifosfato (ATP) producido en el interior de la mitocondria. La inhibición de la función de la enzima H^+ -ATPasa sugiere que las membranas plasmáticas y mitocondriales son afectadas de manera adversa, lo cual es indicativo de que han sufrido daños en su funcionamiento biológico normal (Carson *et al.*, 2006).

Con relación al mecanismo antifúngico también se encontró que inhibe la formación de tubos germinativos en *Candida albicans* en un periodo de cuatro horas, lo anterior trae como consecuencia que el proceso de morfogénesis en el cual están involucrados los tubos germinativos sea inhibido específicamente. Adicionalmente se encontró que la inhibición de la formación de tubos es un proceso reversible y se ha observado que la formación de los mismos continúa una vez que se retira el aceite. Además se observó un retraso en la formación de tubos germinativos, lo cual indica que el aceite esencial produce un efecto post antifúngico a un rango de concentración de 0.12% a 0.25% (Carson *et al.*, 2006).

1.4. Enfermedades infecciosas de la cavidad bucal

La presencia de enfermedades infecciosas de origen bacteriano, viral y micótico, son muy frecuentes en la cavidad oral (Fernández *et al.*, 2014; Velasco *et al.*, 2012)

La cavidad oral es una de las zonas de nuestro organismo que presenta un gran número y variedad de bacterias aerobias y anaerobias que interactúan entre sí y con el medio oral, creando un ecosistema dinámico. Se pueden clasificar a las infecciones bacterianas en dos grandes grupos: odontogénicas y no odontogénicas (Fernández *et al.*, 2014; Velasco *et al.*, 2012).

Las infecciones odontogénicas son la caries dental, pulpitis, absceso periapical, gingivitis, periodontitis, pericoronaritis, osteítis e infecciones de los espacios aponeuróticos e involucran a diversos agentes bacterianos. Las no odontogénicas son infecciones de la mucosa oral y de las glándulas salivales (tabla 9) (Velasco *et al.*, 2012).

Tabla 9. Enfermedades odontogénicas y no odontogénicas con su respectivo agente etiológico.

Infecciones odontogénicas	Microorganismo asociado	Infecciones no odontogénicas	Microorganismo asociado
Caries dental	<i>Streptococcus mutans</i> , <i>Lactobacillus spp</i>	Sialodentitis	<i>Staphylococcus aureus</i>
Pulpitis	<i>Porphyromonas endotalis</i> , <i>Prevotella intermedia</i> , <i>Fusobacterium nucleaum</i>	Quelitis angular	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Candida spp</i>
Absceso dentoalveolar agudo	<i>Actinomyces spp</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Porphyromonas</i> , y <i>Fusobacterium spp</i>	Actinomicosis cervicofacial	<i>Actinomyces spp</i>
Gingivitis inducida por placa	<i>Actinomyces spp</i> , <i>Capnocytophaga spp</i>		
Periodontitis	<i>Porphyromonas gigivalis</i> , <i>Bacteroides forysthus</i> , <i>Prevotella intermedia</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i>		

Pericoronaritis	<i>Prevotella intermedia,</i> <i>Fussobacterium,</i> <i>Agregatibacter,</i> <i>Actinomycetemcomitans</i>		
-----------------	---	--	--

1.4.1. Candidiasis oral

La candidiasis es la infección micótica más común en la cavidad oral, es causada por *Candida albicans* (tabla 10); este hongo es parte de la flora habitual de la cavidad oral y es mantenido sin provocar enfermedad por el sistema inmunitario y por los otros gérmenes. Sin embargo, cuando el sistema inmunitario está comprometido, por ejemplo, cuando se administran esteroides o quimioterapia o hay infección con VIH, entre otras, puede aparecer; así mismo suele ser común en los lactantes, siempre y cuando no dure más de dos semanas (Otero-Rey *et al.*, 2015).

Tabla 10. Tipos de candidiasis oral

Clasificación	Descripción
Candidiasis aguda	
Pseudomembranosa	Las lesiones son placas típicas, blandas y su desprendimiento deja una superficie eritematosa, erosionada y con úlceras.
Atrófica	Ocurre desprendimiento y atrofia generalizada.
Candidiasis crónica	
Hipertrófica hiperplásica	Afecta al dorso de la lengua produciendo glositis romboidal media
Formas mucocutáneas	
Localizada	Afecta el área bucal, fácil, cuero cabelludo y uñas.
Familiar	Se presenta un cuadro de endocrinopatía en el 50% de los pacientes.

Su cuadro clínico es variado, ya que puede ser agudo o crónico y se caracteriza por úlceras en la boca y en la lengua, entre otras características clínicas. Las lesiones son de aspecto aterciopelado y blanquecino en la boca y en la lengua (figura 18). Debajo de este material blanquecino, hay tejido enrojecido que puede sangrar fácilmente. Las lesiones pueden aumentar lentamente en número y tamaño (Otero-Rey *et al.*, 2015).



Figura 18. Paciente con un cuadro de candidiasis oral

1.4.2. Tratamiento de infecciones bucales

De manera general en la práctica clínica el uso de agentes antimicrobianos (tabla 11) es la primera línea de batalla para combatir la(s) infección(es) bucal(es). Un aspecto muy importante que debe ser tomado en cuenta antes de indicar un tratamiento farmacológico con antimicrobianos, es identificar el microorganismo que produce la enfermedad en cuestión y con base en ello seleccionar el agente terapéutico adecuado (Espinosa-Meléndez, 2012).

Tabla 11. Ejemplos de diferentes agentes antimicrobianos utilizados en el tratamiento de infecciones de la cavidad bucal

	<i>Streptococcus oralis</i>	<i>Peptostreptococcus spp</i>	<i>Prevotella spp</i>	<i>Porphyromonas spp</i>
Penicilina G	+	+	+/-	+/-
Amoxicilina	+		+/-	+/-
Amoxicilina/ Ácido clavulánico	+	+	+	+
Doxiciclina	+/-	+/-	+/-	+/-
Clindamicina	+	+	+	+
Metronidazol	0	+	+	+
Macrólidos	+/-	+/-	+/-	+/-
Sensible (+), Resistente (-), Intermedio (+/-)				

La terapia farmacológica de las infecciones de la cavidad oral deberá individualizarse para cada caso concreto, atendiendo a las circunstancias particulares de cada paciente (tabla 12), así como evaluarse de manera adecuada la necesidad de tomar medidas combinadas, por ejemplo, el uso de antibióticos de acuerdo al agente etiológico, combinado a su vez con procedimientos médicos como el drenaje de los abscesos (Velasco *et al.*, 2012).

Tabla 12. Criterios para la sección del tratamiento farmacológico en pacientes que presentan enfermedades infecciosas en la cavidad bucal.

Edad	Patología de base
Farmacocinética	Distribución en tejidos de los agentes antimicrobianos administrados
Espectro de acción del agente antimicrobiano	Valoración de los posibles efectos adversos causados por la terapia farmacológica seleccionada
Administración de otros fármacos que pudieran interferir con el tratamiento	Enfermedades intercurrentes

Un aspecto muy importante en la terapia farmacológica para el tratamiento de las infecciones de la cavidad bucal es la duración del tratamiento, lo cual

dependerá del tipo de infección, de la extensión del proceso, de la opción terapéutica elegida y de las características propias de cada caso en particular. De manera general se recomienda que el tratamiento sea por un periodo de cinco a diez días, y además se recomienda continuar por tres o cuatro días después de que las manifestaciones clínicas de la infección hayan desaparecido (Espinosa-Meléndez., 2012).

1.5. Antecedentes

En 2010, Murata y colaboradores prepararon laminillas de desintegración a partir de polímeros naturales como: pululano, quitosano y alginato de sodio, como principios activos se utilizaron clorhidrato de pilocarpina, clorhidrato de lidocaína, dexametasona y lactoferrina. En este estudio se concluyó que los polisacáridos naturales empleados poseen una buena capacidad de formación de película. Los espesores y formas de superficie de las películas se vieron afectados por la concentración de los polímeros utilizado para la formación de la película. Algunas películas fueron capaces de incorporar los principios activos bajo estudio y todas las laminillas obtenidas a partir de las películas se desintegraron rápidamente en solución. Concluyeron que las laminillas son formas de dosificación útiles, especialmente para el tratamiento de infecciones localizadas en la cavidad oral. Además, las laminillas constituyen una forma de dosificación útil para los pacientes con enfermedades que causan hiposalivación, tales como el síndrome de Sjögren o diarrea, debido a su alta solubilidad, incluso en una cantidad restringida de saliva (Murata *et al.*, 2010).

En 2013, Xiaoqiang y colaboradores formularon laminillas de desintegración oral a base de nanofibras de alcohol polivinílico (PVA) por medio de la técnica de electrohilado, estas laminillas contenían rivoflavina y cafeína. La evaluación farmacotécnica de estas laminillas arrojó como resultados: tiempo de desintegración promedio de 4.5 s, tiempo de disolución de los activos de 1.5 s y un perfil de liberación a partir de la matriz de nanofibras para la cafeína de 100% en 60 s, mientras que para la rivoflavina en el mismo tiempo fue de 40%. Se concluyó que las nanofibras formuladas a partir de la técnica de electrohilado podrían ser utilizadas como sistemas de administración de fármacos de rápida disolución, debido a que poseen una estructura altamente porosa que puede desintegrarse instantáneamente cuando se colocan en la cavidad oral (Xiaoqiang *et al.*, 2013).

En 2013, Kathpalia y colaboradores llevaron a cabo la formulación y evaluación de laminillas de desintegración oral a partir de almidón modificado (Lycoat RS 720) y pululano como polímeros formadores de película, sorbitol y propilenglicol como plastificantes y finalmente clorhidrato de tramadol como principio activo. Se evaluó la capacidad de formación de película obteniéndose películas delgadas y suaves a concentraciones de 25% v/v y 2% v/v respectivamente, el contenido de fármaco para ambas películas fue de 98%, los estudios de estabilidad indicaron que las laminillas eran estables a condiciones de 25°C/60% humedad relativa (HR) y 40°C/75% HR y el tiempo de desintegración de las laminillas fue de 30 segundos. Concluyeron que las laminillas formuladas representan una mejor opción para la administración de

tramadol en pacientes que sufren dolor moderado a severo a causa de diferentes patologías o procedimientos médicos y además permitirán obtener un mejor cumplimiento de la terapia por parte del paciente debido a la facilidad y comodidad para la administración de las laminillas, a diferencia de las formas de dosificación sólidas convencionales para la vía oral (Kathpalia *et al.*, 2013).

En 2013, Galgatte y colaboradores formularon laminillas de desintegración oral a partir de diferentes polímeros solos o en combinación tales como propilenglicol y polietilenglicol 400 (PG 400), glicolato almidón sódico (SSG) y croscarmelosa sódica (GS) como superdisgregantes. Las formulaciones elaboradas solamente a base de pululano e hidroxipropilmetilcelulosa E15 (HMPC E15) combinada con pectina, utilizando como plastificante propilenglicol (PG) fueron las que obtuvieron la mejor capacidad de formación de película. La formulación de HPMC E15 combinada con pectina presentó buenas propiedades mecánicas, fácil manipulación y resistencia, además de una sensación agradable al ser colocada en la cavidad bucal y obtuvo un tiempo de desintegración de 45 segundos. Concluyeron que la formulación de HPMC E15 combinada con pectina, propilenglicol como plastificante, SSG y GS como superdisgregantes, posee las características adecuadas para ser empleada como vehículo para la incorporación de principios activos (Galgatte *et al.*, 2013).

En 2014, Illangakoon y colaboradores formularon una serie de fibras de polivinilpirrolidona (PVP) con paracetamol y cafeína como principios activos, utilizando la técnica de electrospinning y exploraron su aplicación como laminillas de desintegración oral. La evaluación arrojó los siguientes resultados:

espesor de 120-130 μm , resistencia al plegado mayor a 20, tiempo de desintegración promedio de 0.5 segundos y un tiempo de liberación de los principios activos de 150 segundos. Concluyeron que las fibras de paracetamol/cafeína formuladas a partir de la técnica de electrohilado son excelentes candidatas para utilizarse como parte de laminillas de desintegración oral y que además podrían ser especialmente útiles para niños y pacientes con dificultad para deglutir (Illangakoon *et al.*, 2014).

En 2015, Amal y colaboradores formularon y evaluaron laminillas de desintegración oral elaboradas a partir de HPMC y carboximetil celulosa sódica (CMC-Na) como polímeros responsables de la formación de película, croscarmelosa (5%) y crospovidona (10%) como agentes superdisgregantes, propilenglicol (PG) como plastificante y clorhidrato de metoclopramida como principio activo. Desde el punto de vista de la apariencia, todas las películas preparadas eran lisas y delgadas, además presentaban facilidad de manipulación y buena resistencia al plegado. La formulación que contenía carboximetil celulosa sódica y crospovidona (10%) se consideró la mejor fórmula dentro del estudio, ya que mostró un tiempo de desintegración rápido, el cual fue 13 s, un porcentaje y velocidad de disolución altos, 101.41% en 100 s y finalmente se evaluó la permeación *in vitro*, utilizando como modelo la membrana mucosa de ovejas, obteniéndose un valor de 101.95% del fármaco impregnado después de 15 minutos. Concluyeron que las laminillas de disolución oral cargadas con clorhidrato de metoclopramida pueden prepararse mediante la técnica de vaciado en placa (solvent casting) y pueden utilizarse

para el tratamiento de náuseas y vómitos debido a que presentan alta velocidad de disolución, y con potencial de mejorar el cumplimiento de la terapia por parte de paciente (Amal *et al.*, 2015).

1.6. HIPÓTESIS

El diseño de laminillas de desintegración oral a partir de distintos polímeros hidrosolubles que contengan como ingrediente activo el aceite esencial de la planta *Melaleuca alternifolia* permitirá obtener una formulación que pueda utilizarse en el tratamiento de infecciones en la cavidad bucal.

1.7. OBJETIVOS

1.7.1. OBJETIVO GENERAL

Desarrollar una formulación de laminillas de desintegración oral utilizando polímeros hidrosolubles, que contenga como principio activo el aceite esencial del árbol del té y evaluar *in vitro* su aplicación como forma farmacéutica en el tratamiento de infecciones de la cavidad oral.

1.7.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Desarrollar una formulación base de laminillas de desintegración oral mediante el método de vaciado en placa.
2. Evaluar las características farmacotécnicas de las formulaciones para verificar que cumplan con las especificaciones necesarias como forma farmacéutica.

3. Incorporar a la(s) formulación(es) elegida(s) el aceite esencial del árbol del té y evaluar si la(s) formulación(es) cumplen con las especificaciones para esta forma farmacéutica.
4. Formular la(s) laminilla(s) activa(s) mediante el método de electrohilado y comparar los resultados contra el método de vaciado en placa.
5. Realizar pruebas *in vitro* para evaluar su efecto contra patógenos habituales de la cavidad oral.

CAPÍTULO 2

MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. UBICACIÓN DEL DESARROLLO DEL PROYECTO

La realización de este proyecto de tesis, se llevó a cabo en el Laboratorio de Biofarmacia, de la Facultad de Ciencias Químicas (FCQ), de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL).

También participaron en la parte experimental de este proyecto de investigación: Instituto de Biotecnología, Facultad de Ciencias Biológicas, UANL y el Centro de Investigación en Química Aplicada (CIQA).

2.2. Materia prima y reactivos

Tabla 13. Materia prima utilizada en la formulación de laminillas.

Nombre	No. CAS	Proveedor
Almidón	9005-25-8	Desarrollo de Especialidades Químicas S.A. de C.V,
Pectina rápida	9000-69-5	Desarrollo de Especialidades Químicas S.A. de C.V,
Pululano	9057-02-7	Desarrollo de Especialidades Químicas S.A. de C.V,
Propilenglicol	57-55-6	Desarrollo de Especialidades Químicas S.A. de C.V,
Glicerol	56-81-5	Desarrollo de Especialidades Químicas S.A. de C.V,
Trietilacetilcitrate	77-89-4	Sigma-Aldrich

Tabla 14. Reactivos utilizados en la formulación de laminillas.

Nombre	No. CAS	Proveedor
Acetona	67-64-1	Desarrollo de Especialidades Químicas S.A. de C.V.
Fosfato monobásico de potasio	7778-77-0	Desarrollo de Especialidades Químicas S.A. de C.V.
Alcohol etílico al 99.9%	64-17-5	Desarrollo de Especialidades Químicas S.A. de C.V.
Span 80	1338-43-8	Desarrollo de Especialidades Químicas S.A. de C.V.
Tween 80	9005-65-6	Desarrollo de Especialidades Químicas S.A. de C.V.
Aceite esencial del árbol del te	68647-73-4	Pacalli S.A. de C.V.
Terpinen 4-ol	562-74-3	Sigma-Aldrich

2.3. Equipo y materiales

Tabla 15. Equipo utilizado para el desarrollo del proyecto.

Nombre del equipo	Marca/modelo	Serie
Plancha de calentamiento	Thermoscientific sp 1313	C1768101032334
Plancha de calentamiento	Thermoscientific sp 1313	C1768101032322
Plancha de calentamiento	Thermoscientific sp 1313	C1768101032902
Balanza analítica	AND HR 200	12309042
Baño de ultrasonido	Branson/210-MRTH	RLB1001564D
Estufa aereada	Presisión	10AR-8
Desintegrador	Vankel 35-1000	20-992-1098
Micrómetro digital	CHESC05001	353006001274
Equipo de electrohilado	Cole Parmer/74905-02	EW-74905-02

2.4. Métodos

2.4.1. Selección de polímeros y excipientes para la formulación de laminillas base

Para la elaboración de las diferentes formulaciones de laminillas base se utilizaron tres polímeros: almidón, pectina rápida y pululano en tres diferentes concentraciones. Por otra parte, se utilizaron tres plastificantes: glicerol, propilenglicol, trietilacetilcitrato, manteniendo su concentración constante en cada una de las formaciones.

2.4.2. Método de formulación

Se seleccionó un método de formulación para la elaboración de las laminillas base: vaciado en placa (Jangra *et al.*, 2014; Jyoti *et al.*, 2011; Keshari *et al.*, 2014); debido a que es el método más ampliamente reportado en la literatura científica y además presenta la ventaja de que no se requiere de equipo altamente especializado.

2.4.2.1. Vaciado en placa

1. Se pesaron por separado cada uno de los excipientes de la formulación en vasos de precipitado de 50 mL.
2. Se añadieron cada uno de los excipientes de manera individual en matraces Erlenmeyer de 250 mL con 25 mL de agua desionizada y se adicionaron otros 25 mL de agua, durante todo el proceso se mantuvo agitación constante hasta obtener una solución homogénea.
3. Una vez obtenida la solución homogénea se vació sobre placas de vidrio previamente lavadas con agua desionizada y acetona. En caso de formación de burbujas, la mezcla fue sometida a sonicación para eliminarlas.
4. Las placas fueron colocadas dentro de una estufa de vacío y se dejaron secar por 24 horas a una temperatura de 60 °C.

5. Transcurridas las 24 horas se retiraron las placas de la estufa y se evaluó la capacidad de formación de película.
6. Se recuperaron las películas de las cuales se obtuvieron las laminillas para su posterior evaluación farmacotécnica.

2.4.3. Evaluación farmacotécnica de laminillas base

2.4.3.1. Espesor

El espesor de cada laminilla fue evaluado utilizando un micrómetro digital y una muestra de diez laminillas. Se realizó para cada laminilla de manera individual midiendo el espesor en cinco puntos: las cuatro esquinas y el centro, registrando los valores correspondientes. Finalmente se realizaron los cálculos de desviación estándar (DS) y coeficiente de variación (CV) (Amal *et al.*, 2015; Bansal *et al.*, 2013; Galgatte *et al.*, 2013; Poonam *et al.*, 2015).

2.4.3.2. Resistencia al plegado

Se midió de forma manual utilizando tres laminillas de cada lote realizando el doblez en el mismo punto varias veces hasta la aparición de grietas o la ruptura de la laminilla (Amal *et al.*, 2015).

2.4.3.3. Uniformidad de peso

Se realizó para 10 laminillas utilizando una balanza analítica. De cada lote de laminillas se determinó la uniformidad de peso registrando el peso individual de cada una de las laminillas (mg). Posteriormente se calculó la DS y CV (Basu *et al.*, 2012; Goutam *et al.*, 2015; Poonam *et al.*, 2015).

2.4.3.4. Tiempo de desintegración

Se determinó mediante un equipo para pruebas de desintegración para tabletas convencionales utilizando como medio para la desintegración agua desionizada a 37 °C. Se tomaron de cada lote seis laminillas mismas que fueron introducidas dentro de la canastilla del desintegrador y con un cronómetro se determinó el tiempo de desintegración de las laminillas (Ghorwade *et al.*, 2011, Jyoti *et al.*, 2011, Patel *et al.*, 2013).

2.4.3.5. Índice de hinchamiento y erosión

El índice de hinchamiento se estableció tomando de cada lote tres laminillas que fueron colocadas sobre rejillas de acero previamente taradas. Cada laminilla se colocó junto con la rejilla en una caja Petri de vidrio a la que se adicionaron 15 mL de buffer de fosfatos (pH 6.8). Cada cinco minutos se tomó la rejilla con la laminilla y se llevó a pesado en la balanza analítica repitiéndose la misma acción hasta obtener un peso constante. El aumento en el peso de la laminilla es proporcional al grado de hinchamiento (Jangra *et al.*, 2014).

El índice de erosión se determinó utilizando las mismas tres laminillas para el índice de hinchamiento. Una vez que las laminillas utilizadas para el índice de hinchamiento llegaron a peso constante se llevaron junto con la rejilla al interior de una estufa aereada a 40 °C por un periodo inicial de 30 minutos después de los cuales fueron guardadas en el interior de un desecador por 15 minutos para realizar la pesada correspondiente. Una vez pesadas se colocaron de nuevo en la estufa aereada ahora por un periodo de 15 minutos y se dejaron secar en el desecador por 10 minutos para ser nuevamente pesadas. Esto se repitió hasta obtener peso constante (Bhyan *et al.*, 2011).

2.4.4. Incorporación del aceite esencial y terpinen 4-ol en laminillas base

Para incorporar el aceite esencial de *Melaleuca alternifolia* y el terpinen 4-ol en las formulaciones base de laminillas se utilizaron los siguientes agentes solubilizadores: alcohol etílico al 85% v/v, Span 80 y Tween 80 en diferentes proporciones. La concentración de aceite y terpinen 4-ol se fijó en 0.5% y 0.25% respectivamente (European Commission 2008; Hammer *et al.*, 2012).

1. En tubos de ensayo se pesaron cuidadosamente el aceite esencial y un agente solubilizante en diferente proporción. Se agitó la mezcla de manera manual hasta homogenizar.
2. De manera individual el contenido de cada tubo fue vaciado gota a gota en un matraz Erlenmeyer de 250 mL, que contenía 50 mL de

agua desionizada, manteniendo agitación constante con ayuda de un agitador magnético.

3. Las soluciones que se mantuvieron transparentes fueron aquellas que habían logrado incorporar el aceite esencial adecuadamente.

2.4.4.1. Métodos de formulación de laminillas con aceite esencial y terpinen 4-ol incorporado

Para la elaboración de las laminillas con el aceite esencial se seleccionaron dos métodos: vaciado en placa (Jangra *et al.*, 2014; Jyoti *et al.*, 2011; Keshari *et al.*, 2014) y electrohilado (Illangakoon *et al.*, 2014; Xiaoqiang *et al.*, 2013).

2.4.4.1.1. Método de vaciado en placa

1. Se pesaron cada uno de los excipientes hidrofílicos de la formulación.
2. En tubos de ensayo se pesaron cuidadosamente el aceite esencial, el terpinen 4-ol y los agentes solubilizantes a utilizar en distinta proporción o combinación: alcohol etílico al 85% v/v, Span 80, Tween 80 para obtener una solución de concentración de aceite al 0.5% y terpinen 4-ol al 0.25%. Se agitó de manera manual cada tubo con la mezcla hasta obtener una solución homogénea.

3. En matraces Erlenmeyer de 250 mL con 25 mL de agua desionizada se fueron añadiendo cada uno de los excipientes de carácter hidrofílico (polímero, plastificante y colorante) de manera individual y adicionando poco a poco los 25 mL de agua restante, se mantuvo agitación constante durante todo el proceso hasta obtener una solución homogénea. En caso de la formación o aparición de burbujas, la mezcla fue llevada a sonicación.

4. Una vez obtenidas las soluciones homogéneas de los excipientes hidrosolubles, se procedió a añadir a cada una el contenido de alguno de los tubos con la mezcla homogeneizada de aceite esencial o terpinen 4-ol y el agente solubilizador, gota a gota y manteniendo agitación constante.

5. Se siguieron los puntos 4, 5 y 6 del apartado 2.4.2.1.

2.4.4.2. Electrohilado

Las laminillas con el aceite esencial y el terpinen 4-ol incorporado fueron elaboradas mediante un segundo método llamado electrohilado para ello se llevaron a cabo los siguientes pasos:

1. Se prepararon las mezclas de acuerdo a lo previamente descrito en los puntos 1, 2 y 3 del apartado 2.4.2.1.

2. Se tomaron alícuotas de 5 mL de cada mezcla con ayuda de una jeringa para equipo de electrohilado.
3. La jeringa fue introducida dentro de un equipo de electrohilado y su contenido se hizo pasar a través de un capilar al cual se le aplicó un campo eléctrico de 25 kV.
4. Al salir del capilar, el solvente de la mezcla se evaporó y delgadas fibras poliméricas se depositaron sobre una placa de aluminio. El proceso continuó hasta la formación de una película sobre la placa.
5. Una vez formada la película, se procedió a realizar su evaluación farmacotécnica de acuerdo a lo descrito en el apartado 2.4.3.

2.4.5. Evaluación farmacotécnica de laminillas con el aceite incorporado

La evaluación farmacotécnica de las laminillas ya incorporando el aceite esencial se realizó de acuerdo a lo descrito en el apartado 2.4.3.

2.4.6. Evaluación *in vitro* de laminillas con el aceite y terpinen 4-ol incorporados

El método de difusión en disco o método de difusión en agar Kirby-Bauer es una prueba de susceptibilidad en la que un disco que contiene una cantidad específica de agente antimicrobiano o con potencial antimicrobiano, es aplicado a una superficie de agar inoculada con el microorganismo de estudio.

El antimicrobiano difunde desde el disco al medio de cultivo produciendo una zona de inhibición, en la cual una concentración crítica de antimicrobiano causa la inhibición del crecimiento bacteriano. La zona o halo de inhibición se mide y se relaciona con el grado de inhibición del crecimiento microbiano que produce el agente a evaluar. Para esta prueba se utilizaron dos cepas: *Candida albicans* y *Staphylococcus aureus* mediante el siguiente procedimiento:

- 1- Se depositaron 0.1 mL de inóculo en cajas Petri que contenían el medio de cultivo específico para cada cepa.
- 2- Se dispersó el inóculo para cubrir toda la caja Petri.
- 3- Se colocaron las laminillas con el aceite esencial con cuidado y de manera simétrica con ayuda de pinzas quirúrgicas estériles.
- 4- Las cajas se incubaron por 24 horas a 37 °C. Transcurrido el período de incubación indicado, se procedió a la observación y medición del halo de inhibición de crecimiento.

CAPÍTULO 3

RESULTADOS

3.1. Formulación de laminillas base

La tabla 16 muestra la composición de las formulaciones de laminillas a base de pululano como polímero formador de película, propilenglicol, glicerol y TEAC como plastificantes, las cantidades son expresadas como porcentaje peso/volumen (% p/v). La capacidad de formación de película puede clasificarse a través de la observación de las películas obtenidas de la siguiente forma: se dice que hay pobre capacidad de formación cuando después del proceso de secado la aparición o formación de la película es completamente nula. Por otra parte, se dice que es regular si ocurre la formación de una película posterior al proceso de secado y esta resulta ser frágil o quebradiza a la manipulación. Finalmente se habla de una buena a excelente capacidad de formación de película cuando concluido el proceso de secado, las laminillas son fáciles de recuperar y pueden manipularse sin problemas, es decir sin que sufran algún daño como rasgaduras o rupturas durante el proceso de manipulación de las mismas.

Tabla 16. Composición de las formulaciones base de pululano y capacidad de formación de película.

Clave	Polímero	Concentración	Plastificante 2%	Capacidad de formación de película
PL-1	Pululano	1%	Propilenglicol	Pobre
PL-2	Pululano	3%	Propilenglicol	Excelente
PL-3	Pululano	5%	Propilenglicol	Excelente
PL-4	Pululano	1%	Glicerol	Pobre
PL-5	Pululano	3%	Glicerol	Pobre
PL-6	Pululano	5%	Glicerol	Pobre
PL-7	Pululano	1%	TEAC	Pobre
PL-8	Pululano	3%	TEAC	Pobre
PL-9	Pululano	5%	TEAC	Pobre

La tabla 17 muestra la composición de las formulaciones de laminillas a base de pectina como polímero formador de película, propilenglicol, glicerol y TEAC como plastificantes y su capacidad de formación de película; las cantidades son expresadas como porcentaje peso/volumen (% p/v).

Tabla 17. Composición de las formulaciones base de pectina y capacidad de formación de película.

Clave	Polímero	Concentración	Plastificante 2%	Capacidad de formación de película
PR-1	Pectina	1%	Propilenglicol	Pobre
PR-2	Pectina	3%	Propilenglicol	Buena
PR-3	Pectina	5%	Propilenglicol	Buena
PR-4	Pectina	1%	Glicerol	Pobre
PR-5	Pectina	3%	Glicerol	Buena
PR-6	Pectina	5%	Glicerol	Buena
PR-7	Pectina	1%	TEAC	Pobre
PR-8	Pectina	3%	TEAC	Pobre
PR-9	Pectina	5%	TEAC	Regular

La tabla 18 muestra la composición de las formulaciones de laminillas base de almidón como polímero formador de película, propilenglicol, glicerol y TEAC como plastificantes y su capacidad de formación de película, las cantidades son expresadas como porcentaje peso/volumen (% p/v).

Tabla 18. Composición de las formulaciones base de almidón y capacidad de formación de película.

Clave	Polímero	Concentración	Plastificante 2%	Capacidad de formación de película
AL-1	Almidón	1%	Glicerol	Pobre
AL-2	Almidón	3%	Glicerol	Pobre
AL-3	Almidón	5%	Glicerol	Excelente
AL-4	Almidón	1%	Propilenglicol	Pobre
AL-5	Almidón	3%	Propilenglicol	Pobre
AL-6	Almidón	5%	Propilenglicol	Pobre
AL-7	Almidón	1%	TEAC	Pobre
AL-8	Almidón	3%	TEAC	Pobre
AL-9	Almidón	5%	TEAC	Pobre

Las formulaciones de laminillas que presentaron una capacidad de formación de película de excelente a buena, fueron sometidas a evaluación farmacotécnica, la única excepción fue la formulación PR-9 que presentó una capacidad de formación de película regular y fue la única de las que utilizó el plastificante TEAC que pudo recuperarse por lo que decidió incluirse dentro de la evaluación farmacotécnica.

En la tabla 19 se presentan los resultados de la apariencia visual de las formulaciones que tuvieron una capacidad de formación de película buena o excelente.

Tabla 19. Evaluación de la apariencia visual de las formulaciones base seleccionadas

Formulación	Apariencia visual
PL-2	Transparente
PL-3	Transparente
PR-2	Transparente
PR-3	Transparente
PR-5	Transparente
PR-6	Transparente
PR-9	Opaca
AL-3	Opaca

3.2. Evaluación farmacotécnica de las laminillas base

3.2.1. Laminillas formuladas por vaciado en placa

En la tabla 20 y 21 se presentan los resultados de la evaluación farmacotécnica; en primer lugar, se encuentran las pruebas de uniformidad de peso y espesor realizadas a las formulaciones base; posteriormente se presentan los resultados correspondientes a la resistencia al plegado, tiempo de desintegración e índice de hinchamiento y erosión.

Tabla 20. Resultados de la uniformidad de peso y espesor de laminillas base.

Formulación	Uniformidad de peso (mg)	CV (%)	Espesor (mm)	CV (%)
PL-2	1.82 ± 0.0167	0.20	0.221 ± 0.1064	48.10
PL-3	3.60 ± 0.0117	0.33	0.271 ± 0.1025	37.80
PR-2	6.84 ± 0.0119	0.17	0.111 ± 0.0552	49.70
PR-3	10.40 ± 0.1000	0.96	0.158 ± 0.0268	16.96
PR-5	40.90 ± 4.3330	10.60	0.162 ± 0.0123	7.60
PR-6	41.60 ± 3.6524	8.80	0.163 ± 0.0162	9.94
PR-9	33.90 ± 1.8422	5.40	0.212 ± 0.0535	25.12
AL-3	54.36 ± 0.0790	0.15	0.175 ± 0.0204	11.60

Con base en los resultados anteriores se puede observar que las formulaciones PL-2, PL-3, PR-2, PR-3 y AL-3 (CV < 3%) presentaron los mejores resultados en cuanto a uniformidad de peso. Ninguna de las formulaciones presentó una uniformidad de espesor adecuada (CV < 5%), por lo cual se propone hacer un ajuste a la metodología para poder lograr obtener valores más uniformes en este parámetro, como el uso de un implemento que facilite igualar el espesor de la capa formada.

Tabla 21. Resultados de las pruebas de resistencia al plegado, tiempo de desintegración, índice de hinchamiento y erosión.

Formulación	Plegado	Desintegración	Hinchamiento	Erosión
PL-2	>100	30.95 s	0.00 %	100 %
PL-3	>100	39.97 s	0.00 %	100 %

PR-2	>100	55.30 s	8.89 %	90.11 %
PR-3	>100	202.80 s	20.34 %	95.62 %
PR-5	>100	78.60 s	2.32 %	94.80 %
PR-6	>100	83.40 s	1.80 %	96.36 %
PR-9	<100	294.30 s	55.86 %	50.37 %
AL-3	>100	29.78 s	0.00 %	100 %

De las nueve formulaciones evaluadas, todas a excepción de PR-9, presentan excelente resistencia al plegado (>100). Por otra parte, las formulaciones PL-2, PL-3, PR-2 y AL-3 registraron los tiempos de desintegración (30-60 s) e índices de hinchamiento más bajos (0%) y el porcentaje de erosión más alto (100%).

De acuerdo con los resultados obtenidos en la evaluación farmacotécnica de laminillas base, se seleccionaron las formulaciones PL-2, PL-3, PR-2 y AL-3 como candidatas para la incorporación del aceite esencial de *Melaleuca alternifolia* y del terpinen-4-ol.

3.3. Incorporación del aceite esencial y terpinen 4-ol en laminillas base seleccionadas

Para incorporar el aceite esencial en las formulaciones PL-2, PL-3, PR-2 y AL-3 que fueron las que obtuvieron los mejores resultados en la evaluación farmacotécnica se utilizaron tres agentes solubilizantes: alcohol etílico 85% v/v, Span 80 y Tween 80 en diferentes proporciones mientras que la concentración

del aceite esencial se mantuvo constante (0.5%) y solo utilizando agua como medio de disolución sin incluir polímero, plastificante u otros excipientes de la formulación base.

En la tabla 22 se presenta los resultados de las pruebas de solubilización del aceite esencial utilizando el tensoactivo Span 80.

Tabla 22. Resultados de la prueba de solubilización con Span 80

Aceite/Span 80	Apariencia de la solución
1:1	Turbia
1:2	Turbia
1:3	Turbia
1:4	Turbia

En la tabla 23 se presenta los resultados de las pruebas de solubilización del aceite esencial utilizando el tensoactivo Tween 80.

Tabla 23. Resultados de la prueba de solubilización con Tween 80.

Aceite/Tween 80	Apariencia de la solución
1:1	Transparente
1:2	Turbia
1:3	Turbia
1:4	Turbia

En la tabla 24 se presentan los resultados de las pruebas de solubilización del aceite esencial utilizando alcohol etílico al 85% v/v como agente solubilizador.

Tabla 24. Resultados de la prueba de solubilización con alcohol etílico al 85% v/v

Aceite/etanol 85% v/v	Apariencia de la solución
1:1	Turbia
1:2	Transparente
1:3	Transparente
1:4	Transparente

Una vez encontradas las proporciones para solubilizar el aceite en agua se procedió a realizar la formulación de las laminillas base PL-2, PL-3, PR-2 y AL-3 con el aceite esencial utilizando cada uno de los agentes solubilizantes que dieron buenos resultados en la prueba de solubilidad para evaluar su comportamiento en las diferentes formaciones.

En la tabla 25 se muestran los resultados obtenidos de la incorporación del aceite esencial para cada una de las formulaciones seleccionadas.

Tabla 25. Evaluación de la incorporación del aceite esencial a las laminillas base seleccionadas.

Clave	Aceite/Tween 80	Recuperación de la película	Aceite/etanol 85% v/v	Recuperación de la película
PL-2	1:1	Pudo ser recuperada	1:2	No pudo ser recuperada
PL-3	1:1	Pudo ser recuperó	1:2	Fácilmente se recuperó
PR-2	1:1	Fácilmente se recuperó	1:2	Fácilmente se recuperó
AL-3	1:1	No pudo ser recuperada	1:2	No pudo ser recuperada

Finalmente se logró incorporar el aceite esencial en dos formulaciones, PL-3 y PR-2, utilizando etanol como agente solubilizador, y ser recuperadas

exitosamente. Las formulaciones PL-2 y PL-3 con Tween 80, a pesar de que la película pudo ser recuperada, la misma presentaba una textura aceitosa al contacto, por lo que con base a dicho comportamiento se optó por descartar. La formulación AL-3 no pudo recuperarse bajo ninguno de los experimentos por lo cual quedó descartada.

Posteriormente se probaron las mismas condiciones experimentales para llevar a cabo la incorporación del terpinen 4-ol a las formulaciones base. Los resultados obtenidos no fueron diferentes a los obtenidos previamente para la incorporación del aceite esencial y las formulaciones base.

En la tabla 26 se muestran los resultados obtenidos de la incorporación de terpinen 4-ol a cada una de las formulaciones seleccionadas.

Tabla 26. Evaluación de la incorporación de terpinen 4-ol a las laminillas base seleccionadas.

Clave	Terpinen 4-ol / Tween 80	Recuperación de la película	Terpinen 4-ol / etanol 85% v/v	Recuperación de la película
PL-2	1:1	No pudo ser recuperada	1:2	No pudo ser recuperada
PL-3	1:1	Fácilmente se recuperó	1:2	Fácilmente se recuperó
PR-2	1:1	Fácilmente se recuperó	1:2	Fácilmente se recuperó
AL-3	1:1	No pudo ser recuperada	1:2	No pudo ser recuperada

3.4. Formulación de laminillas con aceite esencial y terpinen 4-ol por electrohilado

La tabla muestra las composiciones de las formulaciones que incorporan el aceite esencial y el terpinen 4-ol para someterse al proceso de electrohilado.

Tabla 27. Composición de las formulaciones con los ingredientes activos incorporados para el proceso electrohilado.

Clave	Ingrediente activo (%)	Agente solubilizante	Proporción activo/solubilizante
PR-2.1	Aceite esencial (0.5%)	Tween 80	1:1
PR-2.2	Terpinen 4-ol (0.25%)	Etanol 85% v/v	1:2
PR-2.3	Aceite esencial (0.5%)	Etanol 85% v/v	1:1
PR-2.4	Terpinen 4-ol (0.25%)	Tween 80	1:2
PL-3.1	Aceite esencial (0.5%)	Etanol 85% v/v	1:2
PL-3.2	Terpinen 4-ol (0.25%)	Etanol 85% v/v	1:2
2.1: Aceite + Tween 80, 2.2: Terpinen 4-ol + Etanol 85% v/v, 2.3: Aceite + Etanol 85% v/v, 2.4: Terpinen 4-ol + Tween 80, 3.1. Aceite + Tween 80, 3.2: Terpinen 4-ol + Etanol 85% v/v			

La tabla 28 muestra las condiciones de electrohilado a las cuales fueron sometidas las diferentes formulaciones que contienen los ingredientes activos.

Tabla 28. Condiciones de electrohilado de las formulaciones.

Clave	Voltaje (kV)	Distancia al plato colector (cm)	Flujo mL/h
PR-2.1	25	15	0.2
PR-2.2	25	15	0.2
PR-2.3	25	15	0.2
PR-2.4	25	15	0.2
PL-3.1	25	15	0.3
PL-3.2	25	15	0.3

En el caso de todas las formulaciones de pectina que incorporan el aceite esencial o el terpinen 4-ol, estas se depositaron sobre el plato colector a manera de una fina capa o película (Figura 19) la cual aparecía después de un periodo de dos horas de iniciado el proceso. Sin embargo, las películas no podían ser recuperadas del plato, al intentar hacerlo se rompían con mucha facilidad.



Figura 19. Formulación de pectina con el aceite esencial incorporado vía electrohilado.

Para las formulaciones de pululano con los ingredientes activos no se presentó la formación o deposición de una película sobre el plato colector. En su lugar se presentó la aparición de pequeñas gotas de las soluciones que se dispersaban de manera no uniforme sobre el plato colector, sin formación de una película en un tiempo aproximado de una hora, por lo que se dejó seguir el proceso hasta un tiempo de máximo de cuatro horas obteniendo el mismo resultado en todas las formulaciones de pululano (Figura 20).



Figura 20. Formulación de pululano con el aceite esencial incorporado vía electrohilado.

Una vez obtenidos los resultados del proceso de electrohilado de las formulaciones se decidió realizar nuevamente el proceso manteniendo las condiciones utilizadas anteriormente, sin embargo, se optó por aumentar la concentración de los polímeros. La concentración de pectina pasó de 3% al 5%, manteniendo el flujo, la distancia al plato colector y el voltaje aplicado constante, mientras que la concentración de pululano pasó de 5% a 18%, disminuyendo el flujo a 0,2 mL/h y dejando constante el voltaje y la distancia al plato colector. A pesar de la modificación realizada en las concentraciones de los polímeros, los resultados obtenidos no difirieron de los obtenidos al emplear las concentraciones originales de los polímeros en las formulaciones.

3.5. Evaluación farmacotécnica de laminillas formuladas con aceite esencial y terpinen 4-ol

En la tabla 29 se presentan los resultados de las pruebas de uniformidad de peso y espesor de las laminillas PR-2 formuladas con aceite esencial y Tween 80 como solubilizador.

Tabla 29. Resultados de la uniformidad de peso y espesor de laminillas con aceite esencial, utilizando Tween 80 como agente solubilizador.

Formulación	Uniformidad de peso (mg)	CV %	Espesor (mm)	CV %
PR-2	31.45 ± 0.2567	0.82	0.0524 ± 0.0006	1.15

En la tabla 30 se presentan los resultados de las pruebas de resistencia al plegado, tiempo de desintegración e índice de hinchamiento y erosión de las laminillas PR-2 formuladas con aceite esencial y Tween 80 (1:1) como solubilizador.

Tabla 30. Resultados de la prueba de resistencia al plegado, tiempo de desintegración, índice de hinchamiento y erosión de laminillas con aceite esencial utilizando Tween 80 como agente solubilizador.

Formulación	Plegado	Tiempo de desintegración (s)	Hinchamiento	Erosión
PR-2	>100	37.24	0%	100%

En la tabla 31 se presentan los resultados de las pruebas de uniformidad de peso y espesor de las laminillas PL-3 y PR-2 formuladas con aceite esencial y alcohol etílico al 85% v/v como solubilizador.

Tabla 31. Resultados de la uniformidad de peso y espesor de laminillas con aceite esencial, utilizando etanol al 85% v/v como agente solubilizador.

Formulación	Uniformidad de peso (mg)	CV %	Espesor (mm)	CV %
PL-3	29.47 ± 0.3435	1.17	0.035 ±0.0008	2.28
PR-2	34.46 ± 0.8539	2.5	0.053 + ±0.0005	2.07

En la tabla 32 se presentan los resultados de las pruebas de resistencia al plegado, tiempo de desintegración e índice de hinchamiento y erosión de las laminillas PL-3 y PR-2 formuladas con aceite esencial y alcohol etílico al 85% v/v como solubilizador.

Tabla 32. Resultados de la prueba de resistencia al plegado, tiempo de desintegración, índice de hinchamiento y erosión de laminillas con aceite esencial utilizando alcohol etílico 85% v/v como agente solubilizador

Formulación	Plegado	Tiempo de desintegración (s)	Hinchamiento	Erosión
PL-3	>100	5.00	0.00%	100%
PR-2	>100	35.40	0.00%	100%

En las figuras 21 y 22 se muestran las películas de pectina que lograron incorporar el aceite utilizando Tween 80 y alcohol etílico al 85% como solubilizadores, respectivamente. La figura 23 corresponde a la formulación de pululano que incorporó el aceite utilizando alcohol etílico al 85% como solubilizador.



Figura 21. Formulación de pectina con aceite esencial incorporado utilizando Tween 80 como solubilizante.



Figura 22. Formulación de pectina con aceite esencial incorporado utilizando alcohol etílico al 85% v/v como solubilizante.



Figura 23. Formulación de pululano con aceite esencial incorporado utilizando alcohol etílico al 85% v/v como solubilizante.

En la tabla 33 se presentan los resultados de uniformidad de peso y espesor de las formulaciones de PR-2 y PL-3 con terpinen 4-ol utilizando alcohol etílico 85% v/v como agente solubilizador.

Tabla 33. Resultados de la uniformidad de peso y espesor de laminillas con terpinen 4-ol, utilizando etanol al 85% v/v como agente solubilizador.

Formulación	Uniformidad de peso (mg)	CV %	Espesor (mm)	CV %
PL-3	30.34 ± 0.3174	1.04	0.044 ±0.0010	2.27
PR-2	32.61 ± 0.6789	2.08	0.063 + ±0.0009	1.42

En la tabla 34 se presentan los resultados de las pruebas de resistencia al plegado, tiempo desintegración, índice de hinchamiento y erosión de las formulaciones de PR-2 y PL-3 con terpinen 4-ol incorporado, utilizando etanol al 85% v/v como agente solubilizador.

Tabla 34. Resultados de la prueba de resistencia al plegado, tiempo de desintegración, índice de hinchamiento y erosión de laminillas con terpinen 4-ol utilizando alcohol etílico 85% v/v como agente solubilizador

Formulación	Plegado	Tiempo de desintegración (s)	Hinchamiento	Erosión
PL-3	>100	11.0	0%	100%
PR-2	>100	36.0	0%	100%

En la tabla 35 se presentan los resultados de las pruebas de uniformidad de peso y espesor de las laminillas PR-2 formuladas con terpinen 4-ol y Tween 80 como solubilizador.

Tabla 35. Resultados de la uniformidad de peso y espesor de laminillas con terpinen 4-ol, utilizando Tween 80 como agente solubilizador.

Formulación	Uniformidad. de peso (mg)	CV %	Espesor (mm)	CV %
PR-2	32.44 ± 0.0936	0.28	0.0637 ± 0.0008	1.25

En la tabla 36 se presentan los resultados de las pruebas de resistencia al plegado, tiempo de desintegración e índice de hinchamiento y erosión de las laminillas PR-2 formuladas con terpinen 4-ol y Tween 80 (1:1) como solubilizador.

Tabla 36. Resultados de la prueba de resistencia al plegado, tiempo de desintegración, índice de hinchamiento y erosión de laminillas con terpinen 4-ol utilizando Tween 80 como agente solubilizador.

Formulación	Plegado	Tiempo de desintegración (s)	Hinchamiento	Erosión
PR-2	>100	35.1	0%	100%

En las figuras 24 y 25 se muestran las películas de pectina que lograron incorporar terpinen 4-ol utilizando Tween 80 y alcohol etílico al 85% como

solubilizadores, respectivamente. La figura 26 corresponde a la formulación de pululano que incorporó terpinen 4-ol utilizando alcohol etílico al 85% como solubilizador.

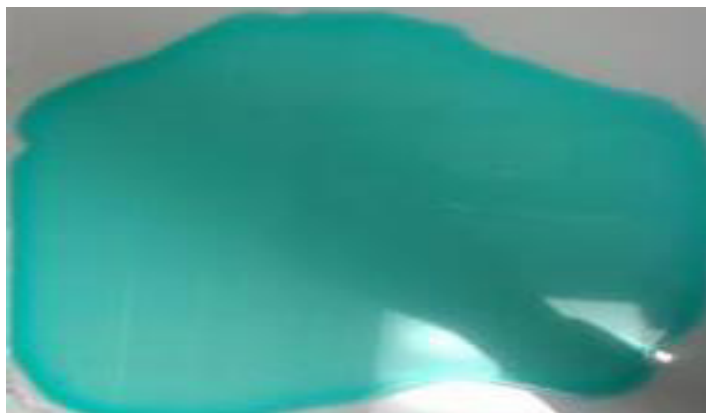


Figura 24. Formulación de pectina con terpinen 4-ol incorporado utilizando Tween 80 como solubilizante.



Figura 25. Formulación de pectina con terpinen-4ol incorporado utilizando etanol 85% v/v como solubilizante.



Figura 26. Formulación de pululano con terpinen-4ol incorporado utilizando etanol 85% v/v como solubilizante.

La evaluación farmacotécnica de las laminillas formuladas a partir del proceso de electrohilado no fue posible realizarla, ya que como se indicó en la sección 3.4., no fue posible la obtención de las películas por este método.

3.6. Evaluación *in vitro* de laminillas con aceite esencial y terpinen 4-ol incorporados

La actividad antimicrobiana de los discos de las laminillas de pectina y pululano (PR-2 y PL-3) que incorporaron el aceite esencial y el terpinen 4-ol se determinó por medio de la prueba de difusión en disco en dos cepas: *Candida albicans* y *Staphylococcus aureus*. De las laminillas de estudio, las elaboradas con pululano y pectina incorporando tanto el aceite esencial como el terpinen 4-ol no presentaron actividad antimicrobiana frente a los microorganismos de estudio.

CAPÍTULO 4

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1. Formulación de laminillas base

Para el desarrollo del presente trabajo de investigación se desarrollaron laminillas base a partir de tres polímeros: pululano, pectina y almidón. De acuerdo con lo establecido en la literatura (Bhyhan *et al.*, 2011; Jangra *et al.*, 2014; Yogyata *et al.*, 2011), son polímeros que presentan una adecuada capacidad de formación de película y apariencia visual. Se seleccionaron tres plastificantes: propilenglicol, glicerol y TEAC. En el caso de los primeros dos, ambos son empleados de manera universal en la formulación de laminillas. Por otra parte, el TEAC a pesar de que la literatura (Bhyhan *et al.*, 2011; Yogyata *et at.*, 2011) indica que se puede emplear en la formulación de laminillas no existen hasta el momento investigaciones donde se haya utilizado como ingrediente de alguna formulación, por lo cual se decidió seleccionarlo como parte del proyecto.

Para llevar a cabo la formulación de laminillas base se mantuvo constante la concentración de los tres plastificantes utilizados en cada experimento,

propilenglicol, glicerol y TEAC. La concentración de los polímeros pululano, pectina y almidón se varió, para cada polímero se utilizaron tres concentraciones (baja, media y alta), la concentración baja fue 1%, la concentración media fue 3% y la concentración alta fue 5%. Finalmente, a cada formulación se le añadió una gota de colorante.

La capacidad de formación de película de un polímero es un aspecto muy importante, debido a que es la responsable de crear la matriz que habrá posteriormente de contener el principio activo y liberarlo de manera rápida debido a la desintegración de la misma una vez que entre en contacto con la saliva. Además, existe una relación entre la capacidad de formación de película y la concentración de los polímeros, lo cual concuerda con otros estudios realizados (Irfan *et al.*, 2015; Nagar *et al.*, 2011) en donde se observó que a medida que se aumenta la concentración del polímero igualmente lo hace la capacidad de formación de película, lo cual finalmente se traduce en la obtención de películas con potencial aplicación como vehículos para uno o varios principios activos.

Iniciando con las formulaciones de pululano (tabla 16), se observó que solamente trabajando a concentraciones de 3% y 5% se presentaba la capacidad de formación de película. Otro punto importante a destacar, fue que lo anterior se presentó solamente utilizando como plastificante propilenglicol, lo cual concuerda con otros estudios realizados anteriormente (Sharma *et al.*, 2015).

La capacidad de formación de película del pululano se relaciona con su estructura (figura 1). Este es un polímero lineal formado por tres unidades de glucosa unidas por enlaces 1,4-*alfa*-glucosídicos, en unidades de maltotriosa que a su vez están unidas por enlaces 1,6- *alfa*-glucosídicos (Yogyata *et al.*, 2013). Una característica que presentan los polímeros de estructura lineal es que el empaquetamiento entre cadenas poliméricas es más sencillo en comparación con los polímeros ramificados, donde se presenta un mayor número de impedimentos espaciales (Odian, 2004).

En la estructura del pululano se observa la aparición regular de una unión *alfa*-1,6 que interrumpe la cadena lineal de amilosa (figura 3). Se considera que este único patrón de enlace sea el responsable de propiedades tales como: la flexibilidad estructural y la solubilidad de pululano, dando como resultado la formación de fibras o películas con características distintas que no se presentan en otros polisacáridos (Sharma *et al.*, 2015).

La interacción química que pudiera presentarse entre el pululano y el propilenglicol sería la formación enlaces de tipo puente de hidrógeno, debido a que el pululano posee en su estructura grupos hidroxilo (-OH) al igual que el propilenglicol (Samta *et al.*, 2011; Sharma *et al.*, 2015; Yogyata *et al.*, 2013).

En el caso de las formulaciones de pectina (tabla 17) se presentó la capacidad de formación de película al trabajar con concentraciones al 3% y 5% utilizando glicerol y propilenglicol como plastificantes. En el caso de la

combinación pectina y TEAC como plastificante solamente se observó la formación de una película al trabajar a una concentración de 5%.

Las pectinas se pueden clasificar en rápidas o lentas con base en el grado de esterificación de los grupos ácido carboxílico (ácido galacturónico) presentes en su estructura (figura 4). De manera general, para que ocurra la asociación entre las cadenas de pectina debe existir un pH bajo, por ejemplo pH de 1 a 3.5; esto con la finalidad de evitar que los grupos ácido carboxílico que no se encuentran esterificados tiendan a ionizarse dando lugar a la formación o aparición de iones carboxilato ($-\text{COO}^-$), lo que finalmente traería como consecuencia la repulsión entre las cadenas poliméricas evitando su asociación y la formación de la película (Sharma *et al.*, 2015; Yogyata *et al.*, 2013)

La pectina utilizada para la elaboración de las diferentes formulaciones posee un alto grado de esterificación (75%) lo cual indica que un alto porcentaje de sus grupos ácido carboxílico no se encuentra ionizado, esto evita la necesidad de acidificar el medio. La asociación de las cadenas poliméricas de pectina puede llevarse a cabo por medio de interacciones hidrofóbicas debido a las porciones hidrocarbonadas de su estructura y además a puentes de hidrógeno por medio de los grupos ácido carboxílico (O dian 2004; Sharma *et al.*, 2015).

La interacción entre la pectina y los plastificantes glicerol y propilenglicol con base en sus estructuras pudiera darse debido a que ambos polioles forman puentes de hidrógeno con los grupos carboxilo de la pectina y probablemente

interacciones hidrofóbicas de las porciones hidrocarbonadas de los plastificantes y el polímero (Sharma *et al.*, 2015; Viera *et al.*, 2011; Yogyata *et al.*, 2013). En el caso de la pectina con el TEAC probablemente el tipo de interacciones que se presenten sea de tipo hidrofóbica.

Finalmente, en el caso de las formulaciones de almidón (tabla 18), se observó que se presenta formación de película a una concentración de 5% y utilizando glicerol como plastificante. La capacidad de formación de película recae sobre la fracción de amilosa. La amilosa (figura 3) posee una estructura lineal formada por unidades de glucosa unidas por enlaces *alfa*-1,4 (Yogyata *et al.* 2013). Al ser una estructura lineal, el empaquetamiento o cohesión entre las cadenas poliméricas es más fácil que ocurra, para lo cual además se necesitan fuerzas de atracción, tales como puentes de hidrógeno, proporcionados por los grupos hidroxilo (-OH) presentes en su estructura (Sharma *et al.*, 2015; Vieira *et al.*, 2011; Yogyata *et al.*, 2013).

Las interacciones entre el almidón y el plastificante, este caso el glicerol, suelen ser muy específicas. La amilosa y la amilopectina interactúan con el plastificante a través de enlaces de tipo puentes de hidrógeno, lo cual es factible debido a que tanto el polímero como el plastificante poseen grupos hidroxilo (-OH) que permiten la asociación o cohesión de las cadenas poliméricas (Viera *et al.*, 2011).

4.2. Evaluación farmacotécnica de laminillas base

Las formulaciones base de laminillas que pudieron ser recuperadas, fueron evaluadas mediante distintas pruebas farmacotécnicas para evaluar cuáles cumplen los requisitos adecuados para ser seleccionadas como base para la posterior incorporación del aceite esencial de *Melaleuca alternifolia* (árbol del té) y el terpinen 4-ol.

De las 27 formulaciones que se elaboraron solamente se pudieron evaluar 9, de las cuales 8 presentaron capacidad de formación de película de buena a excelente y una presentó capacidad de formación de película regular. Iniciando por la uniformidad de peso solamente las formulaciones PL-2, PL-3, PR-2, PR-3 y AL-3 (tabla 20) cumplen con el criterio de aceptación. En cuanto a la prueba de uniformidad de espesor ninguna de las formulaciones presentó uniformidad (tabla 20) ya que se obtuvieron resultados que sobrepasan el límite establecido en la literatura (Bansal *et al.*, 2015), lo cual representa un área de oportunidad para mejorar dicho parámetro de las formulaciones. Lo anterior puede asociarse a la falta de homogeneidad en la distribución de la solución polimérica al momento de realizar el vaciado, lo que puede generar que en unas zonas de la película se encuentre presente una mayor cantidad de la solución (Fried *et al.*, 2014). Existen comercialmente dispositivos, por ejemplo, barras o cuchillos, que permiten abatir este tipo de problemas, cabe mencionar que en la literatura no se reporta el uso de este tipo de dispositivos.

La evaluación del tiempo de desintegración arrojó resultados prometedores, las formulaciones PL-2, PL-3 y AL-3 (tabla 21) obtuvieron tiempos de desintegración dentro del límite establecido. El resto de las formulaciones obtuvieron tiempos de desintegración muy superiores al límite, a excepción de la formulación PR-2 (tabla 21) que a pesar de encontrarse por encima del valor que indica la literatura, se puede considerar que el valor de tiempo de desintegración que presentó es razonable. El tiempo de desintegración se encuentra relacionado con dos características de la estructura de los polímeros: la primera de ellas tiene que ver con el carácter hidrofílico, un polímero es soluble en agua cuando posee un número suficiente de grupos hidrófilos, tales como hidroxilos (-OH), aminas (NH_2), amidas (-COONH) y grupos carboxilos (-COOH) a lo largo de la cadena principal o de las cadenas laterales siendo el pululano el que mayor hidrofiliidad presenta (Irfan *et al.*, 2015; Yogyata *et al.*, 2011).

En las pruebas de resistencia al plegado todas las formulaciones, a excepción de la formulación PR-9 (tabla 21), presentaron buena resistencia al plegado. Existe una relación directa entre la resistencia mecánica de las películas y la resistencia al plegado, lo cual se traduce en películas resistentes a la manipulación y al transporte. Dicha propiedad está relacionada directamente con el plastificante y su concentración (Irfan *et al.*, 2015). Los plastificantes mejoran la resistencia mecánica, la manipulación y el procesado de las películas a través de la disminución de la temperatura de transición vítrea (T_g). Los plastificantes son resinas o líquidos de bajo peso molecular que

interaccionan por medio de enlaces secundarios con las cadenas poliméricas aumentando el volumen o espacio libre entre ellas. Por lo tanto, los plastificantes disminuyen las fuerzas intermoleculares que mantienen unidas entre sí a las cadenas de polímero, esto provoca que exista una mayor libertad de movimiento de las mismas, lo cual finalmente se traduce en la obtención de un material más fácil de manipular (Irfan *et al.*, 2015; Odian, 2004; Sidiki *et al.*, 2011).

En la determinación del índice de hinchamiento y erosión se obtuvieron resultados variados (tabla 21), destacando las formulaciones PL-2, PL-3 y AL-3 que obtuvieron el mejor índice de hinchamiento y erosión de 0% y 100%, respectivamente. Cabe destacar que las formulaciones PR-2, PR-5 y PR-6 presentaron bajos valores de índice de hinchamiento y altos en el caso del índice de erosión, mientras que la formulación PR-3, presenta el mayor índice de hinchamiento de todas las formulaciones y un índice de erosión bastante aceptable.

La capacidad de hinchamiento de la película se relaciona con la propiedad de gelificación: cuando un polímero entra en contacto con un solvente (agua, saliva), los grupos funcionales del polímero se unen a las moléculas del solvente por medio de fuerzas débiles (puente de hidrógeno), dando como resultado la solvatación de las cadenas poliméricas, evitando que las mismas entren en contacto entre sí. Por otra parte, cuando la hidratación es poca, las cadenas poliméricas pueden agruparse mutuamente (fuerzas de Van der Waals), lo que promueve un acortamiento de las cadenas, la cuales se

entrelazan o entrecruzan dando como resultado un aumento en la viscosidad. Finalmente, el proceso culmina con la formación de un estado semisólido o semirrígido (Odian, 2004). De acuerdo con la estructura de cada uno de los polímeros y las características que cada una de ellas les confieren, los resultados se comportaron como se esperaba.

Desde el punto de vista organoléptico si la película polimérica que da origen a las laminillas presenta elevado índice de hinchamiento, lo anterior se traduce en la formación de un semisólido en el interior de la cavidad bucal, que tiende a ser desagradable e incluso puede llegar a adherirse al techo de la boca o lengua, por lo cual no deberían ser utilizadas como laminillas de liberación inmediata, sin embargo, pudieran utilizarse para formas farmacéuticas mucoadhesivas.

La determinación del índice de erosión es un indicativo del grado de degradación que presenta la matriz polimérica, una vez que ha entrado en contacto con un solvente (agua, saliva). Por lo cual, mientras mayor sea el índice de erosión, mayor será el grado de destrucción de la matriz polimérica (Bhyan *et al.*, 2011). Lo anterior se relaciona con el grado de hinchamiento, una vez que un polímero ha alcanzado el máximo grado de hinchamiento, existe una separación entre sus cadenas poliméricas por entrar en contacto con el solvente, lo cual trae como consecuencia que al no poderse asociar o unir las cadenas entre sí, las películas se degradan o erosionan por la pérdida de su arquitectura.

Al integrar los resultados de la capacidad de formación de película con la evaluación farmacotécnica, podemos inferir que las formulaciones que pueden emplearse como base para la posterior incorporación del aceite esencial de *Melaleuca alternifolia* o terpinen 4-ol son: PL-2, PL-3, PR-2 y AL-3.

4.3. Incorporación y formulación del aceite esencial y terpinen 4-ol en laminillas base seleccionadas

Una vez que se encontraron las formulaciones base que poseían las características adecuadas para emplearse como vehículo para la administración de los ingredientes activos, el aceite esencial de *Melaleuca alternifolia* y el terpinen 4-ol, el siguiente paso fue la incorporación de ambos a las formulaciones; para lograr esto, se seleccionaron tres agentes solubilizantes: Span 80, Tween 80 y alcohol etílico al 85% v/v (European Commission, 2008; Hammer *et al.*, 2012).

Los tensoactivos son sustancias que actúan disminuyendo la tensión superficial entre las superficies de dos líquidos inmiscibles, también se les conoce como emulgentes o emulsificantes. Químicamente son sustancias que poseen en su estructura dos tipos de grupos funcionales a saber, polares (hidrofílicos) y no polares (hidrofóbicos) y en función del grado de disociación que presentan en medio acuoso se clasifican en tres grupos: iónicos, no iónicos y anfóteros. Los tensoactivos iónicos se subdividen en: catiónicos y aniónicos (Genaro, 2003).

De los tres agentes solubilizadores seleccionados para la incorporación del aceite esencial, dos de ellos son tensoactivos, Span 80 y Tween 80. El Span 80 (monoleato de sorbitán) es un agente tensoactivo no iónico, mientras que Tween 80 (polisorbato), químicamente es un éster de polioxietileno sorbitano, que al igual que el Span 80 pertenece al grupo de tensoactivos no iónicos. El etanol o alcohol etílico es un líquido transparente, incoloro, volátil e inflamable, soluble en agua y que se utiliza como disolvente en la industria farmacéutica y cosmética (Genaro, 2003). La incorporación del aceite esencial y terpinen 4-ol utilizando alcohol etílico 85% v/v, se debe a un proceso llamado cosolvencia, en el cual primero se disuelve el aceite o el terpinen 4-ol en una cantidad o proporción de un vehículo adecuado que permite incorporarlo a la solución final en la cual el disolvente en mayor proporción es el agua (Genaro, 2003). Por otra parte, la incorporación de ambos activos se pudo lograr por medio del uso de tensoactivos, los cuales permiten llevar a cabo la emulsificación de dos fases que no son miscibles entre sí, tal es el caso del aceite y el agua, lo cual finalmente permite incorporar activos de naturaleza oleosa (no polar) en una fase continua de naturaleza hidrofílica (polar), como es el caso del aceite esencial y el terpinen 4-ol en soluciones de polímeros hidrosolubles.

. El Tween 80 es un tensoactivo que se utiliza para la formulación de emulsiones tipo aceite/agua (O:W) debido a que posee un valor de HLB de 15, por otra parte el Span 80 presenta un valor de HLB de 1.8 por lo que un tensoactivo con ese valor de HLB se utiliza en la elaboración de emulsiones tipo agua:aceite (Genaro, 2003).

Con respecto a la solubilización con etanol al 85%, los resultados indicaron que cuando la proporción de alcohol es superior a la de aceite (por ejemplo 2:1) se logra la completa solubilización del mismo, lo anterior concuerda con la información recabada acerca de la solubilización de este aceite (European Commission, 2008).

Una vez encontradas las proporciones adecuadas en las cuales el aceite esencial es soluble en agua combinado con los diferentes agentes solubilizadores, se procedió a probar las mismas condiciones sobre el terpinen 4-ol obteniéndose resultados similares a los realizados con el aceite esencial, dado que el terpinen 4-ol es un compuesto presente dentro del mismo y posee la característica de ser altamente lipofílico (log p 2.2). Finalmente se procedió a incorporarlos a las formulaciones base seleccionadas, PL-2, PL-3, PR-2 y AL-3, obteniéndose resultados diferentes comparados con los arrojados por los ensayos previos de formulación de laminillas base (tablas 16, 17 y 18).

4.4. Formulación de laminillas con aceite esencial y terpinen 4-ol por electrohilado

La evidencia experimental obtenida, de que las laminillas formadas no se pudieron recuperar y en algunos casos no se formó la misma, tiene su sustento en diversos parámetros que están íntimamente relacionados con las propiedades y características de las películas obtenidas por medio de electrohilado por lo que su control durante la ejecución del proceso es indispensable, tales parámetros son: concentración del polímero en

solución, voltaje aplicado, flujo de la solución y la distancia de la aguja hacia la superficie colectora (Duque-Sánchez *et al.*, 2013).

La concentración del polímero es uno de los parámetros determinantes de la capacidad de formación de las películas. Su concentración en la solución influencia tanto la viscosidad como la tensión superficial de esta, la viscosidad de una solución de polímero está relacionada con el enredo de las cadenas poliméricas, si las cadenas son menos enredadas, la solución tendrá una viscosidad baja y viceversa. Si la solución está muy diluida las fibras de polímero se rompen en gotas antes de llegar al plato colector debido al efecto de la tensión superficial, de igual forma si la solución está muy concentrada entonces las fibras no se podrán formar debido a la alta viscosidad, lo que dificulta el paso de la solución a través del capilar de la jeringa (Duque-Sánchez *et al.*, 2013).

El voltaje es otro de los parámetros importantes dentro del proceso de electrohilado, un voltaje alto permite un mayor estiramiento de la solución polimérica debido a la presencia de mayor fuerza de coulomb en el chorro y un fuerte campo eléctrico (Duque-Sánchez *et al.*, 2013).

Un flujo de salida menor podría ser benéfico ya que el disolvente tendría más tiempo para evaporarse evitando la formación de defectos en el proceso de formulación de las películas, tales como la deposición de gotas de solución en el plato colector y probable variabilidad en el espesor

de las películas y al incrementar el flujo de salida se esperarían efectos contrarios a los acabados de mencionar (Duque-Sánchez *et al.*, 2013).

Finalmente, la distancia al plato colector es otro punto importante, ya que al trabajar con distancia muy grandes las fibras electrohiladas podrían romperse debido a su propio peso, especialmente si las fibras son de diámetro pequeño. Una mínima distancia (10-15 cm) es requerida para dar el tiempo suficiente para que el disolvente se evapore antes de alcanzar el plato colector, con distancias muy pequeñas se ha observado la aparición de gotas o películas húmedas que no se alcanzan a secar. La mayoría de los autores coinciden en que con mayores distancias (>15 cm) la solución tendrá mayor tiempo de vuelo lo que promoverá un mayor estiramiento de las cadenas poliméricas antes de depositarse en el plato colector (Duque-Sánchez *et al.*, 2013).

En el caso de la pectina no se han reportado estudios donde se realice el proceso de electrohilado en el cual sea el único polímero de la formulación, esto probablemente debido a que este polímero por sí solo no es capaz de producir películas adecuadas por medio de esta técnica. Existen polímeros tales como alcohol polivinílico (PVA) y quitosano que, en combinación con la pectina, permiten la obtención de películas por medio de un co-electrohilado, el cual consiste en preparar una solución que combine dos polímeros diferentes, generalmente uno que posee la capacidad de electrohilado de manera individual con un segundo que no presenta tal comportamiento, con la finalidad de obtener estructuras que van desde

películas hasta nano fibras que combinen las diferentes propiedades de los dos polímeros según la aplicación que se desee brindar (Bazilevsky *et al.*, 2007, Hsin-Yi *et al.*, 2013) .

En el caso de pululano se han obtenido películas por medio de electrohilado bajo las siguientes condiciones: concentración de pululano 18% a 22%, distancia al plato colector de 20 cm, flujo 0.5 mL/h y voltaje de 30 kV (Xiaobin *et al.*, 2013). En nuestro caso se utilizó inicialmente un flujo de 0.3 mL/h y después se redujo a 0.2 mL/h para observar si se podía eliminar la deposición de gotas sobre el plato colector, sin embargo, se siguió presentado la formación de gotas y no de películas como se esperaba (Duque-Sánchez *et al.*, 2013). Cabe mencionar que el voltaje aplicado fue una limitante debido a que el equipo puede aplicar un máximo de voltaje de 25 kV y como se mencionó anteriormente para la obtención de las películas se requiere un voltaje mayor, esto debido a que el voltaje aplicado es el responsable del estiramiento de la solución polimérica y al ser una concentración de polímero elevado sería necesario aplicar un voltaje mayor al proporcionado por el equipo (Duque-Sánchez *et al.*, 2013).

4.5. Evaluación farmacotécnica de la forma farmacéutica terminada

La formulación de pectina que incorporó el aceite esencial utilizando Tween 80 como solubilizante (tabla 26) obtuvo uniformidad de peso y espesor dentro de los valores que indica la literatura. Por otra parte, en las pruebas de

resistencia al plegado, tiempo de desintegración e índice de hinchamiento y erosión se encontraron resultados interesantes (tabla 27). La resistencia al plegado no sufrió modificación, el tiempo de desintegración disminuyó lo cual se asocia al uso de un tensoactivo en la formulación. El índice de hinchamiento y erosión se modificó favorablemente con respecto al encontrado únicamente en la formulación base, asociado al efecto de la incorporación de un agente tensoactivo (Irfan *et al.*, 2015).

Las formulaciones de pululano y pectina que incorporan el aceite esencial utilizando alcohol etílico al 85% v/v presentaron uniformidad de peso y espesor dentro de límites que se establecen para este tipo de forma farmacéutica (tabla 28). En cuanto a las pruebas de resistencia al plegado, tiempo de desintegración, índice de hinchamiento y erosión (tabla 29), se observó en primer lugar que la resistencia al plegado no se modificó, se presentó una disminución de tiempo de desintegración para ambas formulaciones asociado a la incorporación del alcohol etílico a las formulaciones, mismo que es soluble en agua. El índice de hinchamiento y erosión no se modificó en el caso de la formulación de pululano, por otra parte, el índice de hinchamiento y erosión para las formulaciones de pectina se modificó obteniendo mejores resultados en comparación con la formulación base debido a la incorporación del alcohol etílico a la formulación que proporcionó solubilidad en agua. (Irfan *et al.*, 2015).

4.6. Evaluación *in vitro* de laminillas con aceite esencial y terpinen 4-ol incorporado.

En los ensayos realizados para determinar la actividad antimicrobiana de las laminillas, los microorganismos de estudio (*Candida albicans* y *Staphylococcus aureus*) fueron inoculados en el agar antes de colocar los discos de polímeros. Se utilizó la prueba de difusión en disco evaluando la formación de halos de inhibición de crecimiento microbiano. No se mostró inhibición de crecimiento alrededor de los discos de pululano y pectina que incorporaron tanto el aceite esencial como el terpinen 4-ol.

La ausencia de actividad antimicrobiana de las laminillas de pululano de pectina se puede explicar debido a que es necesario que ocurra la completa liberación del o los ingredientes activos incorporados a las laminillas desde la matriz polimérica que forman los polímeros antes mencionados. El pululano al ser un polímero lineal presenta un mayor empaquetamiento entre cadenas poliméricas lo cual puede traer como consecuencia que no se lleve a cabo una completa liberación o difusión de los ingredientes activos desde la matriz polimérica. En el caso de la pectina a pesar de ser un polímero ramificado es posible que la falta de actividad de las películas se deba a que los ingredientes activos se encuentran atrapados dentro la matriz polimérica y al no poderse liberar o difundir fuera de ella no se presentan actividad antimicrobiana en estas formulaciones de laminillas (Kadajji *et al.*, 2011, Sharma *et al.*, 2015).

CAPÍTULO 5

Conclusiones

- Se formularon exitosamente diferentes laminillas base a partir de los polímeros pululano, pectina y almidón a diferentes concentraciones y en combinación con los plastificantes glicerol y propilenglicol.
- De acuerdo con la evaluación farmacotécnica de las diferentes laminillas base, solamente aquellas formuladas con pululano y pectina con propilenglicol, además de las laminillas de almidón con glicerol fueron las que poseyeron las características adecuadas para la incorporación de principios activos.
- Las laminillas elaboradas con pectina presentaron potencial aplicación como sistemas de liberación de fármacos mucoadhesivos debido principalmente a los índices de hinchamiento y erosión encontrados.
- Se logró la incorporación del aceite esencial y el terpinen 4-ol a las laminillas de pululano y pectina con propilenglicol, utilizando los agentes solubilizadores Tween 80 y alcohol etílico 85% v/v.

- La evaluación farmacotécnica de las laminillas con el aceite o terpinen 4-ol incorporado mostró resultados interesantes, no se modificó su resistencia al plegado, se disminuyeron los tiempos de desintegración y mejoraron sus índices de hinchamiento y erosión.

- La obtención de laminillas por medio del proceso de electrohilado, así como la posterior realización de su evaluación farmacotécnica y evaluación *in vitro* no fue posible de efectuar debido a las características de los polímeros empleados y a las limitaciones del equipo con el que se trabajó.

- En la evaluación de la actividad antimicrobiana de las diferentes laminillas, ninguna de ellas presento actividad frente a las dos cepas de estudio.

CAPÍTULO 6

Perspectivas

- A futuro se podría trabajar con un equipo de electrohilado que posea una mayor fuente de voltaje (>30 kv), esto debido a que el voltaje es uno de los parámetros principales dentro de este proceso.
- Realizar la combinación de diferentes polímeros en las formulaciones, con el objetivo de permitir o facilitar el proceso de electrohilado de aquellos polímeros que difícilmente permiten la obtención de películas por este método o cuyas condiciones de trabajo no están reportadas.

CAPÍTULO 7

Referencias

1. Amal S.M., El-Enin A., Osman D.A. Preparation and evaluation of fast dissolving oral films containing metoclopramide hydrochloride. WJPPS. 2015. 4(12). 1430-1443.
2. Arun A., Amrith C., Vijay S., Kamla P. Fast dissolving oral films: An innovative drug delivery system and dosage form. Int J. of Chem Tech Res. 2010. 2(1). 576-583.
3. Bansal S., Bansal M., Gopal G. Formulation and evaluation of fast dissolving films of antihypertensive drug. IJPCBS. 2013. 1097-1108.
4. Basu B., Desai P, Design and evaluation of fast dissolving film of Domperidone. IRJP. 2013. 3(9). 134-145.
5. Bazilevsky A.V., Yarin A.L., Megaridis C.M. Co-electrospinning of Core-Shell Fibers Using a Single-Nozzle Technique. Langmuir, 2007, 23 (5), pp 2311-2314.

6. Beltrán-Rico G., Gomis M. Tecnología de polímeros. Procesado y propiedades. Editor Universidad Alcante. 1ª Edición. 2012.
7. Bhyan B., Sanghvi K., Singh H. Orally fast dissolving films: innovations in formulation and technology. Int J Pharm Sci Rev Res. 2011. 9(2). 50-57
8. Carson C.F., Hammer K.A., Riley T.V. *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) Oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. Clin Microbiol Rev. 2006. 19(1). 50-62.
9. Duque-Sánchez L.M., Rodríguez L. , López M. Electrospinning: La Era de las Nanofibras. Revista Iberoamericana de Polímeros. 2013. 14(1). 10-27.
10. Espinosa-Meléndez M.T. Farmacología y terapéutica en odontología. 1ª Edición. Editorial Médica-Panamericana. 2012.
11. European Commission. Scientific Committee on Consumer Products. Opinion On Tea Tree Oil. 2008. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_160.pdf (Última acceso: Agosto 2015).
12. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). 11a edición. Secretaria de Salud. México, D.F. (2014).

13. Fernández M.A., González P., Bravo R. Complicaciones severas de enfermedades odontogénicas. Rev Med Clin Condes. 2014. 25(3). 529-533.
14. Fried J.R. Polymer science and technology. 3rd edition. Publisher: Prentice Hall. 2014.
15. Galgatte U.C., Khanchandani S.S., Jadhav Y.G., Chaudhari P.D. Investigation of different polymers, plasticizers and superdisintegrating agents alone and in combination for use in the formulation of fast dissolving oral films. Int J Pharm Tech Res. 2013 5(4). 1465-1472.
16. Gennaro A. Remington de Farmacia. Editorial Médica-Panamericana. 20^a Edición. Buenos Aires. 2003
17. Ghorwade V., Patil A., Patil S., Srikonda K., Kotagiri R., Patel P. Development and evaluation of fast dissolving film of montelukast sodium. World J Med Pharm Biol Sci. 2011. 1(1). 06-12.
18. Goutam K, Garg R, Sharma A, Singh A, Sharma P, Kaushal S. Formulation and evaluation of oral fast dissolving films of promethazine theoclate. IAJPR. 2015. 5(8). 2536-2544.
19. Hammer, K.A., Carson K.F., Riley T.H. Effects of *Melaleuca alternifolia* and the major monoterpenic component terpinen 4-ol on the development

of single- and multistep antibiotic resistance and antimicrobial susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012,56(2). 909-915.

20. Herrera-Castañeda F.A. Mecanismos de polimerización y grado de polimerización. http://educommons.anahuac.mx:8080/eduCommons/ciencia-de-los-materiales-y-metalurgia/ciencia-de-los-polimeros/tema02_mecanismos-de-polimerizacion-y-grado-de-polimerizacion.pdf. (Último acceso: junio 2015)
21. Hsin-Yi L., Hsin-Hung C., Shih-Hsin C., Tsung-Sheng N. Pectin-chitosan-PVA nanofibrous scaffold made by electrospinning and its potential use as a skin tissue scaffold. *Journal of Biomaterials Science, Polymer* 2013. 24 (4). 470-484.
22. Illangakoon U.E., Gill H1, Shearman G.C., Parhizkar M., Mahalingam S., Chatterton N.P., Williams G.R. Fast dissolving paracetamol/caffeine nanofibers prepared by electrospinning. *Int J Pharm*. 2014. 1(2). 369-379.
23. Irfan M., Rabel S., Bukhtar Q., Qadir M.I., Jabeen F., Khan A. Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system. *SPJ*. 2015. 1-10.
24. Jangra P.K., Sharma S., Bala R. Fast dissolving films: Novel way for oral drug delivery. *Int J Pharm Investig*. 2013. 3(1). 6-29.

25. Juluru N.S. Fast Dissolving Oral Films: A Review. *Int Pharm Biol Chem.* 2013. 2(1). 108-112.
26. Jyoti A., Gurpreet S., Seema S., Rana A.C. Fast dissolving films: A novel approach drug delivery. *Int Res J Pharm.* 2(12). 2011. 69-74.
27. Kadajji V.G., Guru V. Betageri. Water soluble polymers for pharmaceutical applications. *Polymers.* 2011. 3(1). 1972-2009.
28. Kathpalia H., Sule B., Gupte A. Development and evaluation of fast orally disintegrating film of Tramadol hydrochloride. *Asian Journal of Biopharmaceutical and Pharmaceutival Sciences.* 3(1). 2013. 27-32.
29. Katragadda V., Gopinath H., Bhowmik D., Khirwadkar P. Formulation and evaluation of fast dissolving films containing Rizatriptan benzoate. *IJRPB* .2015. 3(1). 37-42.
30. Khatoon N., Raghavendra-Rao N.G., Reddy B.M. Overview on fast dissolving oral films. *Int J Chem Pharm Sci.* 1 (1). 2013. 63-75.
31. Keshari A., Sharma P.K., Parvez N. Fast dissolving oral film: A novel and innovative drug delivery system. *IJPSR.* 2014. 5(3). 92-95.
32. Kumar S.V., Gavaskar B., Sharan G., Rao. Y.M. Overview on fast dissolving films. *Int J Pharm Pham Sci.* 2010. 2(3).29-33.

33. Lade M.S., Payghan S. A., Tamboli Z.J., Disouza J.I. Polymer based wafer technology: A review. *Int J Pharm Biol Arch.* 2013. 4(6). 1060-1074.
34. Murata, Y., Isobe, T., Kofuji, K., Nishida, N., Kamaguchi, R. Preparation of fast dissolving films for oral dosage from natural polysaccharides. *Materials* 2010. 3, 4291-4299.
35. Nagar P., Chauhan I., Yasir M. Insight into polymers: Film formers in mouth dissolving films. *Drug Invent Today.* 2011. 3(1) :280–289.
36. Nagendrakumar D., Keshavsheti G., Mogale P., Swami S., Swami H. Formulation and evaluation of fast dissolving oral films of metropolol succinate. *IJEAS* 2015. 6(4). 29-38.
37. Nalluri N.B., Sravani B., Anusha V.S., Sribramhini R., Maheswari K.M. Development and evaluation of mouth dissolving films of sumatriptan succinate for better therapeutic efficacy. *JAPS.* 2013. 3(8). 161-166.
38. Ninomiya K., Maruyama N., Inoue S., Ishibashi H., Takizawa T., Oshima H., Abe S. The essential oil of *melaleuca alternifolia* (Tea Tree Oil) and its main component, terpinen-4-ol protect mice from experimental oral candidiasis. *Biol. Pharm. Bull.* 2012. 35(6). 861-865.
39. Odian G. Principles of polymerization. 4th edition. Ed Wiley. 2004.

40. Otero-Rey E., Peñamaría-Mallón M., Rodríguez-Piñón M., Martín-Biedma B., Blanco-Carrión A. Candidiasis oral en el paciente mayor. *Rev. Odontoestomatol* 2015; 31 (3): 135-148.
41. Panda. B.P., Dey., N.S., Rao M.E.B. Development of innovate orally fast desintegrating films dosage forms: A review. *Int J Pharm Sci Nanotech.* 2012. 5(2). 1666-1674.
42. Patel H. J. , Patel B.P. , Kamdar K.M., Patel K.B. , Shah A..A., Patel Z.P. Development and optimization of fast dissolving film of losartan potassium. *AJPHR.* 2013. 1(2). 35-44.
43. Pérez-Ayala, D. El absceso dentoalveolar agudo como urgencia estomatológica en pacientes adultos. *Rev Ciencias Médicas.* 2015. 19(3). 433-442.
44. Poonam A., Poonam P. Formulation and evaluation of fast dissolving film of Bisoprolol fumarate. *Int J Pharm, Sci Res.* 2015. 6(1). 135-142.
45. Rajni B., Pravin P., Sushil K., Sandeep A. Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system. *Int J Pharm Investig.* 2013, 3(2): 67–76.
46. Rodríguez-Alonso E., Rodríguez-Monje M.T. Tratamiento antibiótico de la infección odontogénica. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2009. 33(3). 67-79.

47. Samnta. S.S., Rana A.C., Gupta S. Optimization of formulation of fast dissolving films made of pullulan polymer. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2011. 9(1). 127-131.
48. Sharma D., Kaur D., Verma S., Singh D., Singh D., Singh G., Garg R. Fast dissolving oral films technology: A recent trend for an innovative oral drug delivery system. *International Journal of Drug Delivery.* 2015. 7(2). 60-75.
49. Siddiqui N., Garg G., Sharma P.K. A Short Review on “A novel approach in oral fast dissolving drug delivery system and their patents”. *Adv Biol Res.* 2011. 5(6). 291-303.
50. Sinko P.J., Singh Y. Martin’s physical pharmacy and pharmaceutical sciences. Physical chemical and biopharmaceutical principles in the pharmaceutical sciences. 6th edition. Publisher: Lippincott Williams and Wilkins. 2011.
51. Sultana F., Araft M., Pathan S.I. Preparation and evaluation of fast dissolving oral films of caffeine. *Int J Pharm Biol Sci.* 2015. 3(1). 153-161.

52. Thakur N., Bansal M., Sharma N., Yadav G., Khare P. A novel approach of fast dissolving films and their patients. *Adv Biol Res.* 2013. 7(1). 50-58.
53. Tighen S, Gao Y-Y, Tseng S.C.G. Terpinen-4-ol is the most active ingredient of tea tree oil to kill demodex mites. *Trans Vis Sci Tech.* 2013. 2(7). 1-8.
54. Velasco M.I., Soto N.R. Principios para el tratamiento de infecciones odontogénicas con distintos niveles de complejidad. *Rev Chil Cir* 2012. 64(6). 586-598.
55. Velásquez-Carrasquero F. Fundamentos de polímeros, Vi Escuela Venezolana para la Enseñanza de la Química. Edición 2004. <http://www.saber.ula.ve/bitstream/123456789/16700/1/polimeros.pdf> (Último acceso: julio 2015).
56. Viera M.G.A., Da Silva M.A., Oliveira-Dos Santos L., Beppu M.M. Natural-based plasticizers and biopolymer films: A review. *European Polymer Journal.* 2011. 47(1). 254-263
57. Vila R., Cañigüeral S. El aceite esencial de melaleuca alternifolia en el tratamiento de la vulvovaginitis. *Revista de fitoterapia.* 2006. 6(2). 119-128.

58. Xiaobin S., Weimin K., Bowen C. Yabin Li. Research on electrospinning process of pullulan nanofibers. *Applied Mechanics and Materials* 2013. Vols. 268-270. 198-201.
59. Xiaoqiang L., Kanjwala M.A., Lin L., Chronakisa I.O. Electrospun polyvinyl-alcohol nanofibers as oral fast-dissolving delivery system of caffeine and riboflavin. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2013. 103. 182-188.
60. Yasmeen B.R., Firoz S., Mouli Y.C., Vikram A., Mahitha B., Aruna U. Preparation and evaluation of oral fast dissolving films of citalopram hydrobromide. 2012. *International Journal of Biopharmaceutics*. 3(2). 103-106.
61. Yogyata S. Pathare, Vishakha S. Hastak, Amruta N. Bajaj. Polymers used for fast disintegrating oral films: A review. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2013. 21(1). 169-178.

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

EDUARDO LÓPEZ MARTÍNEZ

**Candidato para el grado de
Maestría en Ciencias con Orientación en Farmacia**

Tesis: DESARROLLO Y EVALUACION DE LAMINILLAS DE
DESINTEGRACIÓN ORAL CON APLICACIÓN CONTRA DIVERSOS
PATOGENOS ORALES.

Área de estudio: Tecnología Farmacéutica

Biografía:

Datos personales: Lugar y fecha de nacimiento: Ciudad Guadalupe, Nuevo León, México, el 6 de julio de 1989.

Formación académica: Químico Farmacéutico Biólogo, Facultad de Ciencias Químicas, U.A.N.L. (2012)

Experiencia profesional: Servicio Social en el Laboratorio de Biofarmacia de la Facultad de Ciencias Químicas, de la U.A.N.L (Agosto de 2011 - Febrero de 2012). Prácticas profesionales en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la U.A.N.L. en el área de Farmacia Hospitalaria y Medicamentos Controlados (Marzo de 2012 – Julio de 2012). Químico analista en Servicios Integrales de Salud (Enero de 2013 – Julio de 2014). Docente en la Preparatoria 22, unidad Juárez de la U.A.N.L. (Agosto de 2016 a la fecha).