



Artículo

Evaluación del efecto de la naturaleza del polímero en las propiedades físico- mecánicas de laminillas de desintegración oral

Patricia González-Barranco^{a*}, Patricia Cristina Esquivel-Ferriño^a, Lucía Guadalupe Cantú-Cárdenas^a, Diana Marcela Romero-Guerra^a, Alejandra García-Villarreal^a, Eduardo López-Martínez^a.

^aUniversidad Autónoma de Nuevo León, UANL. Facultad de Ciencias Químicas. Av. Universidad s/n Cd. Universitaria, San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México. C.P. 66455. Tel +528183294000 ext. 6227.

Palabras clave

Laminillas de rápida desintegración oral, polímeros, propiedades físico-mecánicas

Resumen

Las laminillas de rápida desintegración oral son definidas como preparaciones sólidas formuladas con polímeros de origen natural o sintético que contienen fármacos y aditivos que están destinadas a disolverse en la boca. El objetivo del presente estudio fue evaluar las diferencias en propiedades físico-mecánicas entre laminillas base de desintegración oral elaboradas con diversos polímeros.

*Autor de

Correspondencia:

Patricia González-Barranco
patricia.gonzalezbrn@uanl.edu.mx

Métodos: Las laminillas fueron elaboradas mediante el método de vaciado en placa. Se emplearon polímeros como almidón, carragenano, carboximetilcelulosa (CMC), goma guar y xantana, pectina rápida y lenta, pululano y polivinilpirrolidona (PVP), solos o en combinación con CMC. Se utilizó propilenglicol como plastificante. Se evaluó: capacidad de formación de película, apariencia visual, tiempo de desintegración, resistencia al plegado, índice de hinchamiento y erosión.

Recibido

1 julio 2022

Aceptado

28 agosto 2022

Resultados: Almidón, pectina lenta y PVP tuvieron una pobre capacidad de formación de película, las laminillas formuladas con pectina lenta con CMC, pectina rápida y pululano destacaron por su transparencia. Las laminillas de pectina rápida y pululano mostraron tiempos de desintegración bajos. Las laminillas elaboradas con almidón con CMC, pectina rápida y pululano obtuvieron los menores índices de hinchamiento y los mayores de erosión.

Conclusiones: El pululano se considera el mejor polímero para la elaboración de laminillas de rápida desintegración oral bajo las condiciones establecidas.

Abstract

Oral fast dissolving film is defined as a film solid preparation made by naturals or synthetic polymers which contain the drug(s) and additives, intended to be dissolved in the mouth.

Objective: This investigation aimed to evaluate the differences in physico-mechanical properties between orally dissolving base films formulated with different polymers.

Methods: Films were prepared by solvent casting method. Different polymers were used such as starch, carrageenan, carboxymethylcellulose (CMC), guar and xanthan gums, slow set and rapid set pectin, pullulan, and polyvinylpyrrolidone (PVP), alone or in combination with CMC. Propylene glycol was the plasticizer used. The strips were evaluated for film-forming capacity, visual appearance of strips, disintegration time, folding endurance, swelling and erosion studies.

Results: Starch, slow set pectin and PVP had a poor film-forming capacity, the strips formulated with slow set pectin with CMC, rapid set pectin and pullulan stood out for their transparency. Rapid set pectin and pullulan films showed lower disintegration times. Oral thin films made with starch with CMC, rapid set pectin and pullulan obtained the lowest swelling and the highest erosion indexes.

Conclusion: Pullulan is the best film forming agent to formulate oral fast dissolving film of all polymers studied.

Key words: oral fast dissolving films, polymers physico-mechanical properties.

Introducción

Las laminillas de desintegración oral (LDO) son una forma farmacéutica innovadora que ha sido introducida recientemente al mercado mexicano, desafortunadamente solo como refrescantes del aliento, ignorando su potencial como un sistema de liberación de fármacos. La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicana (FEUM) define a las laminillas como una preparación sólida, en forma de película, constituida generalmente de polímeros naturales o

sintéticos, que contiene el o los fármacos y aditivos, y está destinada a ser disuelta en la boca¹.

Las LDO presentan algunas ventajas sobre otras formas de dosificación oral, como el hecho de no requerir agua para su administración, lo cual resulta benéfico especialmente para personas que, por sus actividades, no tienen acceso al agua en algunas situaciones laborales o durante un viaje, así como para pacientes que tienen dificultades de deglución, como niños, personas de la tercera edad o pacientes psiquiátricos. Además, la boca tiene áreas muy vascularizadas, por lo que los fármacos liberados de las laminillas desintegradas pueden absorberse fácilmente y llegar a circulación sistémica sin sufrir el metabolismo hepático de primer paso, de tal manera que su biodisponibilidad se incrementa y la concentración máxima se alcanza en un tiempo menor. Adicionalmente, comparadas con otras formas farmacéuticas, como los jarabes, la dosificación mediante laminillas es más precisa^{2,3}. Las laminillas orales son más flexibles y confortables que las tabletas adhesivas y tienen un tiempo de residencia mayor que los geles orales, por lo que pueden ser empleadas para tratar enfermedades de la cavidad oral más efectivamente⁴. Sin embargo, también presentan ciertas desventajas; la principal es la limitación de incorporar los principios activos solo hasta un 30% de su peso, esta limitación existe para algunos de los métodos de elaboración, como el vaciado en placa, utilizado en este trabajo⁵.

Las laminillas se pueden formular con un solo polímero (películas homopoliméricas) o combinaciones de polímeros (películas multipoliméricas); la combinación de polímeros permite mejorar sus propiedades fisicoquímicas, como la flexibilidad y la resistencia⁶.

Los polímeros pueden tener estructuras lineales con un alto grado de ordenamiento y patrones de repetición, o ramificadas, las cuales tienden a ser amorfas. Los polímeros lineales son generalmente materiales blandos y maleables, cuyas cadenas presentan interacciones débiles, mientras que las estructuras ramificadas generan polímeros rígidos y frágiles^{7,8}.

La naturaleza del polímero empleado en la elaboración de las laminillas de desintegración oral es uno de los principales factores que definen las propiedades físicas y mecánicas de las películas, las cuales, a su vez, determinan su capacidad para contener diferentes tipos de principios activos^{9,10}.

El plastificante constituye, con seguridad, el otro componente de la laminilla base que permite ajustar y modificar las características

físico-mecánicas, principalmente, debido a su capacidad de colocarse entre las cadenas de los polímeros en la formación de la laminilla y espaciar las cadenas, dando una mayor flexibilidad y resistencia a las mismas.

Dada la necesidad de desarrollar nuevas formas farmacéuticas de administración oral para atender las necesidades de los diferentes segmentos de la población, se llevó a cabo la presente investigación con el objetivo de estudiar el efecto de la naturaleza del polímero en las propiedades físico-mecánicas de laminillas de desintegración oral.

Materiales y métodos

Materiales

Almidón, carboximetilcelulosa (CMC), goma guar, goma xantana, pectina lenta, pectina rápida, pululano, polivinilpirrolidona (PVP) y propilenglicol, fueron adquiridos de Desarrollo de Especialidades Químicas S.A. de C.V. (DEQ) García, Nuevo León, México. La carragenina se obtuvo de Sigma Aldrich.

Los productos químicos utilizados fueron de grado analítico y se utilizaron sin purificación adicional¹⁰. El propilenglicol fue el plastificante utilizado y durante todo el estudio el agua empleada fue desionizada.

Formulaciones de las laminillas de rápida desintegración.

Se propusieron diferentes combinaciones de polímeros para obtener varias formulaciones para preparar laminillas orales de rápida desintegración, las cuales fueron preparadas por el método de vaciado en placa, debido a que es el método más ampliamente reportado en la literatura científica^{11,12}.

Preparación de las laminillas de rápida desintegración.

Se preparó una solución disolviendo el (los) polímero(s) formador(es) de película según la combinación en turno (Tabla 1) en 50 mL de agua desionizada (Solución I): el polímero se adicionó al 3% para las películas homopoliméricas y las combinaciones se hicieron con CMC al 2%. Por otro lado, se mezcló una cantidad de propilenglicol en agua para obtener una solución de una concentración al 2 % p/v (Solución II). Finalmente, se añadió lentamente la solución II a la solución I y se mantuvo en agitación constante hasta que se observó una formulación homogénea. La mezcla se colocó en un baño ultrasónico para eliminar las burbujas de aire atrapadas. La solución resultante se vertió en una placa de vidrio inerte y se secó a 25°C. La laminilla se retiró cuidadosamente del vidrio y se cortó de acuerdo con el tamaño requerido para la

prueba (película cuadrada: 1 cm de largo x 1 cm de ancho), en la Tabla 1 se muestra la composición final de las películas orales formuladas.

Tabla 1: Composiciones de las laminillas orales formuladas variando el tipo y concentración de polímero y manteniendo una concentración constante (2%) de plastificante (propilenglicol).

Código de la Formulación (CF)	A	CMC	C	GG	X	PL	PR	PU	PVP	Plas
1		3								2
2		3	2							2
3				3						2
4			2	3						2
5		3								2
6					3					2
7						3				2
8							3			2
9		2				3				2
10								3		2
11		2					3			2
12									3	2
13		2							3	2
14									3	2

Nomenclatura: A, almidón; CMC, carboximetilcelulosa; C, carragenina; GG, goma guar; X, goma xantana; PL, pectina lenta; PR, pectina rápida; PU, pululano; PVP, polivinilpirrolidona; Plas, propilenglicol.

Caracterización de las laminillas orales de rápida desintegración. Las laminillas fueron evaluadas empleando los siguientes parámetros físicos y farmacotécnicos para determinar el polímero que conviene utilizar para lograr cumplir con las especificaciones ideales para la obtención de laminillas orales de rápida desintegración.

-
- Capacidad de formación de película.

Esta propiedad mide la capacidad de formación de película y es clasificada a través de la observación y manipulación de las películas obtenidas como muy pobre a pobre, cuando la capacidad de formación de la película es completamente nula; regular, cuando la película obtenida es frágil o quebradiza posterior al proceso de secado; finalmente, se dice que la capacidad de formación de película es de buena a excelente cuando, concluido el proceso de secado, las laminillas son fáciles de recuperar y pueden manipularse sin ser dañadas.

- Apariencia de las laminillas.

La apariencia de las películas se evaluó por observación visual con relación a la capacidad de permitir el paso de la luz a través de ella. Y se reportan como: transparentes, semitransparentes y opacas.

- Prueba de desintegración.

La prueba de desintegración se realizó en el aparato de desintegración Vankel modelo 35-1000, utilizando 900 mL de agua desionizada a 37 ± 0.5 °C. El tiempo de desintegración es el tiempo en que una película comienza a romperse o desintegrarse. El tiempo óptimo de desintegración de las películas de rápida desintegración debiera ser menor a 60 segundos. No hay especificaciones oficiales para esta forma farmacéutica, sin embargo, se tomó como base el aparato de prueba de desintegración de la Farmacopea siguiendo las especificaciones para tabletas orodispersables reportadas en la Farmacopea Europea ^{13,14}.

- Estudios de hinchamiento y erosión.

El estudio de hinchamiento, también identificado como estudio de hidratación o absorción de agua, es la capacidad de las películas para absorber agua del medio ambiente o de los medios de disolución, tratando de simular su comportamiento en la cavidad bucal. La muestra de la película se pesó y se colocó sobre un alambre de acero previamente pesado, luego se sumergió en una placa de Petri que contenía 15 mL de tampón de fosfato pH 6.88; se determinó el aumento de peso de la película a intervalos regulares de tiempo hasta obtener un peso constante. La prueba se realizó por triplicado.

El índice de erosión ayuda a simular 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 las cuales son secadas en estufa aireada a 110°C hasta peso constante.

El grado de hinchamiento o absorción de agua (Ecuación 1) y el porcentaje de erosión (Ecuación 2) se determinaron gravimétricamente de acuerdo con las siguientes ecuaciones:

Ecuación 1. Determinación del índice de hinchamiento
$$\% \text{ de hinchamiento} = [(\text{peso húmedo} - \text{peso seco original}) / \text{peso húmedo}] \times 100$$

Ecuación 2. Determinación del índice de erosión
$$\% \text{ de erosión} = [(\text{peso húmedo original} - \text{peso seco remanente}) / \text{peso original}] \times 100$$

- Resistencia al plegado

Este es un procedimiento para estimar las propiedades mecánicas de una película. 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 ¹⁵.

El parámetro se determinó doblando repetidamente la película en el mismo lugar hasta que se rompió. El número de veces que la película resiste este tratamiento sin romperse/agrietarse corresponde al valor de la resistencia al plegado. Esta prueba se realizó por triplicado ².

Resultados y discusión

La tabla 2 muestra los resultados obtenidos en el estudio referente a la capacidad de formación de película, apariencia de la misma y resistencia al plegado. Los espacios en blanco corresponden a formulaciones con las que no se logró la formación de la laminilla.

En cuanto a la evaluación de la capacidad de formar películas se puede resaltar que el almidón (CF:1), la pectina lenta (CF:8), PVP + CMC (CF:13) y PVP (CF:14) mostraron una capacidad de formación de laminillas muy pobres. Por lo tanto, se puede ver que estos polímeros, a las concentraciones empleadas en este estudio, no son buenos para ser considerados para formular una película de desintegración oral.

Todos los polímeros aportan características de apariencia diferentes, donde resaltan CF: 9, 10, 11 y 12, al brindar películas totalmente transparentes, lo cual hace más sencilla la aceptación por parte del paciente, y con ello, el cumplimiento de la terapia ¹⁶.

Tabla 2. Evaluación de las laminillas de acuerdo con las formulaciones planteadas

Código de formulación CF	Capacidad de formación de película	Apariencia	Resistencia al plegado
1	Muy pobre		
2	Buena	Semitransparente	44
3	Mala	Semitransparente	21.25
4	Regular	Opaco	>100
5	Regular	Opaco	>100
6	Regular	Semitransparente	>100
7	Regular	Semitransparente	7.33
8	Muy pobre		
9	Muy buena	Transparente	>100
10	Regular	Transparente	96.6
11	Regular	Transparente	29
12	Excelente	Muy transparente	>100
13	Muy pobre		
14	Muy pobre		

En la figura 1 se pueden apreciar los resultados de aquellas formulaciones en las que hubo formación de laminillas en lo referente a los parámetros de desintegración, porcentaje de hinchamiento y de erosión. Se observa que la mayoría de estas laminillas obtuvieron tiempos de desintegración altos con relación a las especificaciones bibliográficas de ser menor de 60 segundos, idealmente incluso menos de 30 ^{5,13,17}. Las laminillas hechas con pectina rápida y pululano (CF:10 y 12) fueron aquellas en las que este parámetro se encuentra cercano a la especificación sugerida para estas laminillas base, sin embargo, CF:10 no muestra adecuada capacidad de formación de película, lo cual resulta en un punto negativo para la factibilidad de usarlo.

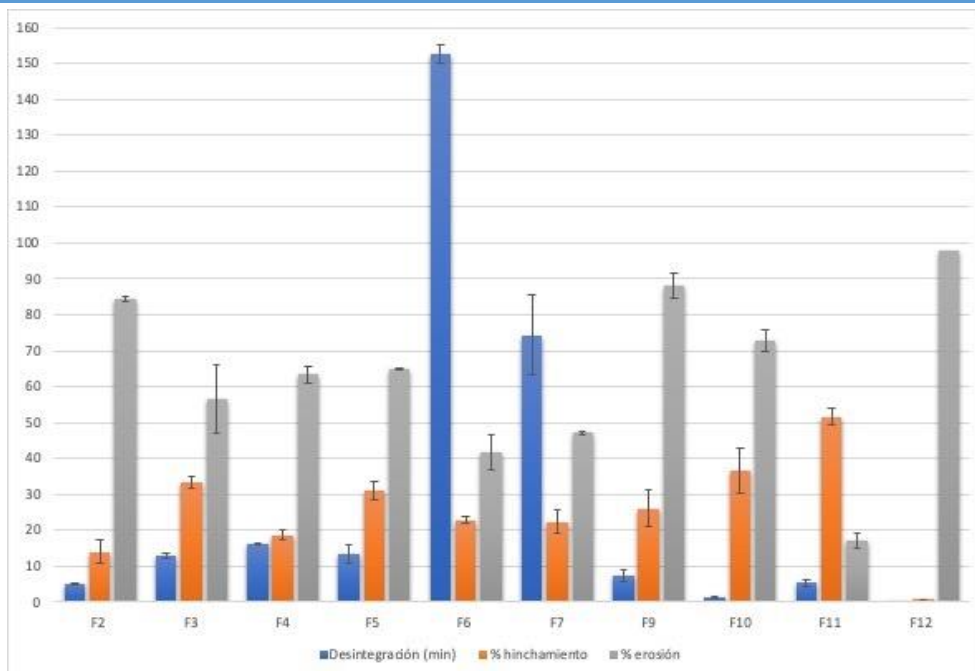


Figura 1. Valores obtenidos por cada formulación en los parámetros de desintegración, porcentaje de hinchamiento y de erosión (promedio \pm desviación estándar).

Con respecto a los índices de hinchamiento y erosión se puede ver (Figura 1) que CF:2, 9 y 12 (almidón + CMC, pectina rápida y pululano) son los que presentan un mayor índice de erosión y sólo CF: 2 y 12, muestran los índices de hinchamiento más bajos. El pululano (CF:12), por tanto, fue el polímero que mostró la mejor capacidad de formación de película con una apariencia transparente, con un tiempo de desintegración y un grado de hinchamiento muy bajo, así como un alto índice de erosión, lo que indica que la película no absorbe agua y no se hincha, características que se desean para películas orales de rápida desintegración, tal como lo explica Kulkarni AS y cols en 2010¹⁰. El pululano es un polímero natural que está constituido por tres unidades de glucosa unidas entre sí por enlaces α -(1,4), además de unidades de maltotriosa unidas entre sí por un enlace α -(1,6). Estas uniones le confieren propiedades muy apreciadas para formar parte fundamental de esta forma farmacéutica: ausencia de color, gran solubilidad en agua y excelentes propiedades físico-mecánicas¹⁸.

Conclusiones

El polímero pululano, que es un exopolisacárido producido a partir de almidón por *Aureobasidium pullulans*¹⁹ obtuvo los mejores resultados

de este estudio. Las películas desarrolladas con este polímero tuvieron una apariencia visual muy transparente, presentan la mejor capacidad de formación de película, el menor tiempo de desintegración, el menor porcentaje de hinchamiento y la mayor erosión. Por esto se concluye que el pululano se considera el mejor agente formador de laminillas de desintegración rápida de todos los polímeros que fueron estudiados.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos no tener conflicto de intereses de ningún tipo relacionado con el presente trabajo.

Referencias

1. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Suplemento para los establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y otros insumos para la salud. Primera edición. México: Secretaría de Salud. 2010,1,56-62.
2. Yellanki, S. K.; Jagtap, S.; Masareddy, R. Dissofilm: A novel approach for delivery of phenobarbital; design and characterization. *Journal of Young Pharmacists*. 2011, 3, 181-188.
3. Dixit, R. P.; Puthli, S. P. "Oral strip technology: Overview and future potential. *Journal of controlled release*. 2009, 139, 94-107.
4. Basu, B.; Mankad, A.; Dutta, A. Methylphenidate Fast Dissolving Films: Development, Optimization Using Simplex Centroid Design and in Vitro Characterization. *Turk J Pharm Sci* 2022,19,251-266. DOI: 10.4274/tjps.galenos.2021.99223
5. Thakur, N.; Bansal, M.; Sharma, N.; Yadav, G.; Khare, G. Overview "A Novel Approach of Fast Dissolving Films and Their Patients". *Advances in Biological Research* 7 (2): 50-58, 2013. DOI: 10.5829/idosi.abr.2013.7.2.72134
6. Peh, Kok K.; Choy, Fun W. Polymeric films as vehicle for buccal delivery: swelling, mechanical, and bioadhesive properties. *J Pharm Pharm Sci*.1999,2, 53-61.
7. Siemann, Ulrich. Solvent cast technology—a versatile tool for thin film production. *Scattering methods and the properties of polymer materials*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2005,130, 1-14.
8. Perumal, V. A.; Lutchman, D.; Mackraj, I. Formulation of monolayered films with drug and polymers of opposing solubilities. *International Journal of Pharmaceutics*.2008, 358,184-191.

-
9. Patel, R.; Naik, S.; Jigar, P.; Ashok, B. Formulation development and evaluation of mouth melting film of ondansetron. *Arch Pharm Sci Res.* 2009, 1. 212-17.
 10. Kulkarni, A.S.; Deokule, H.A.; Mane, M.S.; Ghadge, D.M. Exploration of different polymers for use in the formulation of oral fast dissolving strips. *Journal of current pharmaceutical research.* 2010,2,33–35
 11. Jyoti, A.; Gurpreet, S.; Seema, S.; Rana, A.C. Fast dissolving films: A novel approach drug delivery. *Int Res J Pharm.* 2011, 2, 69-74.
 12. Jangra, P.K.; Sharma, S.; Bala, R. Fast dissolving films: Novel way for oral drug delivery. *Int J Pharm Investig.* 2013, 3, 6-29.
 13. Cilurzo, F.; Cupone, I.E.; Minghetti, P.; Buratti, S.; Selmin, F.; Gennari, C.G.M.; Montanari, L. Nicotine Fast Dissolving Films Made of Maltodextrins: A feasibility Study. *American association of Pharmaceutical Scientist.* 2010,11,1511–1117.
 14. Monograph, on dosage forms. *European Pharmacopoeia.* 2005,7,628.
 15. Amal, S.M.; El-Enin, A.; Osman, D.A. Preparation and evaluation of fast dissolving oral films containing metoclopramide hydrochloride. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 2015, 4,1430-1443.
 16. Jain, A.; Ahirwar, H.; Tayal, S.; Mohanty, P. Fast dissolving oral films: a tabular update. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics.* 2018, 8,10-19.
 17. Reddy, S.R.; Nagulu, M. In vitro Evaluation Of Fluvoxamine Maleate Fast Dissolving Oral Films By Design of Experiment. *NVEO-natural volatiles & essential oils Journal NVEO.* 2021, 6037-6053.
 18. Patil, S.B.S.; Daswadkar, S. A. Comprehensive Review: Natural Polymers Used for Fast Dissolving Mouth Film. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2020, 14-21. <http://dx.doi.org/10.47583/ijpsrr.2020.v65i02.003>.
 19. Castro, J.M.; Vallejo, B.M.; Barbosa, H.J. Diseño de un sistema bioadhesivo de clorhexidina empleando pullulan como matriz para uso en mucosa oral. *Revista Colombiana de Ciencias Químico – Farmacéuticas.* 2016, 45, 48-76. <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v45n1.58016>