



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MOREOS

FACULTAD DE FARMACIA

Revisión Bibliográfica “Películas Mucoadhesivas”

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADA EN FARMACIA**

PRESENTA:

ALICIA GARCÍA GÓMEZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. EFRÉN HERNÁNDEZ BALTAZAR

CUERNAVACA, MORELOS 2021

Fecha: 18 de febrero de 2021
Asunto: VOTOS APROBATORIOS
Medio de Notificación: Electrónica
Folio: FF/D/SD/JLF/0019/2021

DRA. DULCE MARIA ARIAS ATAIDE
DIRECTORA DE SERVICIOS ESCOLARES
U.A.E.M
PRESENTE

Los suscritos catedráticos de la Facultad de Farmacia, dependiente de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, se dirigen a Usted con el fin de comunicarle que, después de haber revisado el trabajo de tesis **“Revisión Bibliográfica “Películas Mucoadhesivas”** presentada por la pasante de la carrera de Licenciado en Farmacia. **C. Alicia García Gómez, (20161003844)**, consideramos que reúne todos los requisitos que exige un trabajo de esta especie, por lo que hacemos saber nuestro **VOTO APROBATORIO**.

Jurado	Firma
Dr. Jorge Armando Moreno Escobar	_____
Dra. Mariana Ortiz Reynoso	_____
Dr. Sergio Alcalá Alcalá	_____
M en F. Edgar Barrera Bautista.	_____
Dr. Hugo Morales Rojas	_____

ATENTAMENTE
“POR UNA HUMANIDAD CULTA”

M.P.D. Reyna América Serrano
López Secretaria
de Docencia

Cp Archivo
Cp. BEDM

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

REYNA AMERICA SERRANO LOPEZ | Fecha:2021-02-18 18:32:26 | Firmante

KOjZHPfAo7mE+IXmM2frLW2ztopVCEGPcTVfM02SsMKoX+pW4BMtUOqUXbELyCMVY5uxzhnafk9pQ3MHuN6ZtfinM4qa/1uMWBe4qQ4lbDuntmx3MdwYLdnTrA4dgYuFEAv008R9IDx1KbAGD+ceyG6bNQNFQ1R96PDSHViv70GpauKVS1W6Mn6Y7rnNHRKfhQayG4pvi9+k+Q3F5I3h9CIBM+Qkx9Xp9n9de5oI5KttbdsCVzMZJmtqixlcMX+2bS0ZvnXy3gpLxh9ywD2NwCQ+dl6My41Elu8hOZ2x17op8HiWnRMu+Vq2IQ9gU9IO9bvhg0mGV818lgALDAg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[ykvGu](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/fGplzHoPyrOAgj370Y2fKAuN82dX6oa>

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

MARIANA ORTIZ REYNOSO | Fecha:2021-04-08 09:13:06 | Firmante

gB5FJDb8dezL0kylYCh/pVUK9kjPZIBokJIUGVkf1Lt5fz1Xf8vKXEqeyl79JUIONK23SMc5TI8Dzsuix04wx1LTvAm9EKA5dnaVc6LlPbzLI2tK7sT+YohqXcAUoar+SCNCPGBSHdfIA
/lHOG+KECPNPted7RglMVnwDiJvvhnySWmN6SUMh70+H1zyz8ECxsAf+5tHaDGkAjvOyzZ1+gu+i0jhYLIL2F0JjgXksP4kpsGANeXK5uL/XXLhkhVgI08BMWojtylxcythAyOXz7
W7JL1KIFRmkvpu9mLOHa6Mr4VczNldcYqwWS+sVgV+kAl+NyqQ8VZwKIf1mxPVw==

JORGE ARMANDO MORENO ESCOBAR | Fecha:2021-04-08 15:26:24 | Firmante

zjNMrL/fyRieaLVqVQoFPUE98FBK52kSA70Uite9C2/CQ05aP4JkFbLOQhXwxpeZ7rXy96d9iaHrdW5VFV7rNYWuhfIDMuob/6eK12abyAT1VQnfv3ZEuhneXvYXri2L7RrZwsG0
fB+s8+LJJoH0jtWysF+6c0p0cmL0WY0y89rNnz0MB/VPMIObhUMylkCWmNNUi2KKM/t0Cu3uoycv9KnZ34o6JxVj1p5e+rMjenZ9Fv7tctwJp1pTVEYmIPWN+Bflnt6sAQIT1j+CBHpf
VCTBjPffTIBI8bdkNFIQ8laqPk7Q9WwR1EX0WODGW7qVliikyHUV6cYV+tezzrJA==

SERGIO ALCALA ALCALA | Fecha:2021-04-08 17:29:16 | Firmante

Q+qU6JnB6QB2hnM03MR60Calyu4MztfH1gjeP7ksEpCRg6scnGAeHnMG9iYKdlvQ5091nRriDqfcAzHvuSb8N7LbNGb4epRm8k9bZsXxi6IATTfXdia+1OUQGve+sYG5oEFsrF
3+pWGitBmn3bJH8oespmOCj65HMRQDrk1nzdZLsFAyGYCNih1NaGuV84j6wC0VWVktKARFdxRLd3o7k841VnLa1PIJYTi6IRR/tS5KUYWmxljt2ylKm29HCs2wLZoWB+C7P2alg
0124DmrS7F3BzCTBI3nB4gA1TIDuBa2Fts4T1KugUtsYDzbkCckTtVPUUKxvory25cdVxyw==

HUGO MORALES ROJAS | Fecha:2021-04-09 11:05:39 | Firmante

P0+qqMlqdg2GaMvLUVLqey1NqhWVw6SLFtlomkKFD6E8axCREp0LinQTIloL2sc7mPdQ6JNLK1wUmUT4blztEuOK3+/uymQJczL5wiz8b3CorGVZT/hQje03rLzg35XDklqvFtbPE
Cc5N7yhJ05tg2LuxPojaNNIJZ092xgVoBXvd62wi/RPDCeax9Ls8AxsFsFS9u0pxalijErKqH3R3ngVN6708MxFBG8y03NzTS+o9YDvLpdfWMMFfNqMb5yHA++TFdCgl38YwPgF82
RSoTL2wtrnh7KwzQze09D0CmXIP+NyYHIEQii1m2kTn7b+L08sbp7g0bLFJ60FkNRQcDQ==

EDGAR BARRERA BAUTISTA | Fecha:2021-04-09 15:09:03 | Firmante

EZJQIRc8cdvnl91H+AwE7stexkqfaeDql2h2J/C5D3AW7q4cylD0eFbKh6hqwNo3WmNku1/0lalug14tRHoU91shWObHBC+n6hAIS7iSwjoywC0tuveFzZyNCIUtRaGt6itnm2gmXm
OezUNWXENghH1vaHQMusX5ekwD8cVuFFOKaBqQPRQc2VAQ22OHwD9ED2pcdL/3albLVH5SImFm5yPi1s6qXA9UNeJD8U9Ouh2s2xiQYRB9d13rDiH1YTMrgqJ4T0gzzARB
J/10JQt6h2gqsQpAAgKy1G3/jUif8fFEU/4q7y0tkzzk+e+0EmJPw3StB39egsvtM510ZoXDOA==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



2xgJeU

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/mflaXEBZalN1BCZccDTNpLhGd0hifUm>

Contenido

Contenido	1
Índice de tablas	3
Índice de figuras	4
1. RESUMEN	5
2. ABREVIATURAS.....	6
3. INTRODUCCIÓN	7
4. OBJETIVO GENERAL.....	8
5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	8
6. METODOLOGIA.....	9
Capítulo 1. Mucosas, bioadhesión y polímeros	10
1.1. Mucosa.....	10
1.1.2. Mucus.....	11
1.1.3. Composición del mucus.	11
1.2. Tipos de mucinas.....	13
1.3. Mucosa bucal	14
1.4. Mucosa nasal	16
1.5. Mucosa vaginal	16
1.6. Mucosa ocular	17
1.7. Mucosa en las vías respiratorias.....	17
1.8. Mucosa gástrica.....	18
1.9. Mucoadhesivos	19
1.10. Películas mucoadhesivas.....	21
1.11. Componentes de las películas mucoadhesivas.....	22
1.12. Polímeros.....	22
1.12.1. Polímeros aniónicos	25
1.12.2. Polímeros catiónicos.....	25
1.13. Plastificantes	26
1.13.1. Propiedades de los plastificantes.....	28
1.14. Promotores de la permeación	29
1.14.1 Propiedades de los promotores de la permeación.	30

1.15. Bioadhesión y mucoadhesión.....	30
1.16. Etapas de la mucoadhesión.....	31
1.17. Teorías de la mucoadhesión	32
1.18. Sistemas de liberación de los mucoadhesivos	35
1.18.1. Sistemas matriciales (bidireccionales).....	35
1.18.2. Sistemas unidireccionales	36
1.19. Películas mucoadhesivas en el mercado	37
Capítulo 2. Métodos de Fabricación de películas.....	44
2.1. Métodos de fabricación.....	44
2.2. Moldeo (Solvent Casting)	44
2.3. Extrusión por fusión en caliente	46
2.3.1. Mecanismo de la HME.....	47
2.5. Impresión 3D	48
2.6. Electrohilado.....	49
2.8. Películas multicapas.....	52
2.9. Electropulverización	53
Capítulo 3 Métodos de evaluación (oficiales y no oficiales)	55
3.1. Oficiales.....	55
3.1.1. Liberación de fármacos in vitro	55
3.1.2. Disolución	56
3.1.3. Liberación de fármaco	59
3.2. No oficiales	64
3.2.1 Espesor y uniformidad de peso.....	66
3.2.2. Resistencia plegable.....	67
3.3. Evaluación <i>in-vitro</i> y <i>ex-vivo</i>	67
3.3.1. Absorción de agua	68
3.3.2. Índice de hidratación.....	68
3.3.3. Porcentaje de alargamiento.....	69
3.3.4. Fuerza de tracción.....	70
3.3.5. Estudios de permeación.....	72
3.3.6. pH superficial	73
3.3.7. Resistencia de desgarro.....	73
Capítulo 4. Discusión	74

4.1. Tendencias	74
4.2. Producción	79
4.4. Productos farmacéuticos para las mucosas (1004)	81
4.5. Pruebas de rendimiento para medicamentos de las mucosas	81
4.4 Perspectivas	84
Capítulo 5. Conclusiones	85
Bibliografía	87

Índice de tablas

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LAS MUCOSAS	10
TABLA 2 COMPONENTES DEL MUCUS	12
TABLA 3. MUCINAS Y EXPRESIÓN EN DIFERENTES ÓRGANOS.	14
TABLA 4. MOCO A LO LARGO DEL TRACTO GASTROINTESTINAL.	18
TABLA 5. EJEMPLOS DE POLÍMEROS CLASIFICADOS SEGÚN SU CAPACIDAD DE ADHESIÓN	23
TABLA 6. NOMBRES QUÍMICOS Y APLICACIONES DE ALGUNOS AGENTES FORMADORES DE PELÍCULA	23
TABLA 7. LISTA DE PLASTIFICANTES DECLARADA EN LA FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS.....	27
TABLA 8. TIPOS DE PLASTIFICANTES	28
TABLA 9. PROMOTORES DE LA PERMEACIÓN Y SU CLASIFICACIÓN QUÍMICA.....	30
TABLA 10. CURRÍCULO VITAE DE LOS 45 PRODUCTOS DE PELÍCULAS MUCOADHESIVAS.....	38
TABLA 11. MUCOADHESIVOS EN INVESTIGACIÓN.....	43
TABLA 12. BENEFICIOS Y LIMITACIONES DE LA HME	47
TABLA 13. FORMULACIÓN DE UN PARCHE ELECTROHILADO MUCOADHESIVO	51
TABLA 14. DIÁMETRO DE FIBRAS DE UN PARCHE ELECTROHILADO	51
TABLA 15. TABLA DE ACEPTACIÓN 1, DISOLUCIÓN.....	61
TABLA 16. APLICACIONES Y CAPACIDAD DE PRUEBA DE LOS INSTRUMENTOS DE DISOLUCIÓN	64
TABLA 17. PRUEBAS EN PELÍCULAS MUCOADHESIVAS.	65
TABLA 18. MEDICAMENTOS QUÍMICO FARMACÉUTICOS – PRUEBAS UNIVERSALES	82
TABLA 19. MODELOS MATEMÁTICOS DE LOS MECANISMOS DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS DE TDDS.	83

Índice de figuras

FIGURA 1. ESQUEMA DE LA MEMBRANA MUCOSA.....	12
FIGURA 2. ESTRUCTURA DE LAS MUCINAS	13
FIGURA 3. FORMAS FARMACÉUTICAS MÁS COMUNES DE DOSIFICACIÓN DE LOS MUCOADHESIVOS.	19
FIGURA 4. CLASIFICACIÓN DE LOS POLÍMEROS BIODEGRADABLES (ARCHANA, 2019).....	24
FIGURA 5. ETAPAS DE LA MUCOADHESIÓN.....	31
FIGURA 6. ÁNGULO DE CONTACTO	33
FIGURA 7. ÁNGULOS DE CONTACTO DE UNA SUPERFICIE HIDROFÓBICA E HIDROFÍLICA.....	33
FIGURA 8. TEORÍAS DE LA MUCOADHESIÓN.....	35
FIGURA 9. DISEÑOS DE PELÍCULAS BUCALES	37
FIGURA 10. PRESENTACIONES COMERCIALES DE ALGUNAS PELÍCULAS MUCOADHESIVAS.....	42
FIGURA 11. MÉTODO DE MOLDEO, PARÁMETROS DE CONTROL DE CALIDAD EN CADA PASO.....	45
FIGURA 12. FABRICACIÓN COMERCIAL DE PELÍCULAS BASADAS POR EL METO DE MOLDEO	45
FIGURA 13. EXTRUSORA DE FUSIÓN EN CALIENTE TÍPICA.....	48
FIGURA 14. IMPRESIÓN 3D MEDIANTE EL MÉTODO DE MOLDEADO POR DEPOSICIÓN FUNDIDA	49
FIGURA 15. MONTAJE DE APARATOS DE ELECTROHILADO Y MALLA DE NANOFIBRAS.....	50
FIGURA 16. PROCESO DE DOS PASOS INVOLUCRADO EN LA PREPARACIÓN DE PELÍCULAS MULTICAPAS....	53
FIGURA 17. INFLUENCIA DEL CAMPO ELÉCTRICO EN EL MODO DE ELECTROSPR	54
FIGURA 18. APARATO 2	56
FIGURA 19. APARATO 1.	58
FIGURA 20. PALETA SOBRE DISCO	60
FIGURA 21. ELEMENTO DE AGITACIÓN DE CILINDRO.	62
FIGURA 22. DISCO OSCILANTE PORTAMUESTRAS	63
FIGURA 23. TENSÍOMETRO DIGITAL.....	70
FIGURA 24. ESQUEMA DEL ANALIZADOR DE TEXTURA.	71
FIGURA 25. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE UNA CELDA DE DIFUSIÓN DE FRANZ VERTICAL.....	72
FIGURA 26. EJEMPLOS DE COMPORTAMIENTOS OBSERVADOS EN CURVAS DE TENSIÓN-DEFORMACIÓN	74
FIGURA 27. PELÍCULAS ORALES MUCOADHESIVAS CLASIFICADAS SEGÚN SU INDICACIÓN TERAPÉUTICA.....	78
FIGURA 28 PELÍCULAS ORALES MUCOADHESIVAS DISTRIBUIDAS POR EMPRESA.	79

1. RESUMEN

En las últimas décadas se ha descubierto que las formulaciones mucoadhesivas en general, son una buena opción para la administración de fármacos, especialmente las películas mucoadhesiva disponen de una alta vascularización para alcanzar un efecto terapéutico sistémico o local, esto evita el tracto gastrointestinal y por ello el efecto de primer paso hepático. La formulación de las películas consiste en varios componentes esenciales: polímeros, plastificantes, promotores de permeación y otros excipientes adicionales. Existe una gran variedad de opciones para la formulación de películas es por ello que esta investigación describe y compara algunos de los principales componentes de la formulación. En la obtención de la película los métodos de fabricación son variados, algunos han evolucionado, se han complementado o fusionado entre sí, agilizando la producción, mejorando sus propiedades terapéuticas, físicas y mecánicas. La investigación y desarrollo de películas mucoadhesivas ha incrementado para diversos tratamientos terapéuticos, con base a la investigación realizada se detalla la situación de las películas en el mercado farmacéutico, las películas que se encuentran en venta, así como algunas que aún se encuentran en investigación. En la obtención final de las películas se analiza la adaptación de los métodos de evaluación ya que las formulaciones mucoadhesivas incluyendo las películas aún no cuentan con métodos oficiales estandarizados o bien, estos se encuentran en desarrollo, por lo tanto se han adaptado algunos modelos establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos, de igual manera se han propuesto evaluaciones *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo*, que ayudan a determinar si la formulación cumple con los parámetros de calidad, si es eficaz y segura para la administración en el paciente.

2. ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado	Abreviatura	Significado
mL	Mililitros	P407	Poloxámero 407
µm	Micrómetros	HME	Extrusión por Fusión en caliente
cm	Centímetros	RPM	Revoluciones por minutos
min	Minutos	FDM	Moldeado por Disposición Fundida
PKa	Constante de disociación ácida	API	Ingrediente farmacéutico activo
cm ²	Centímetros cuadrados	HPC	Hidroxipropilcelulosa
Da	Daltons	HEC	Hidroxietilcelulosa
PHEMA	Polihidroxietilmetacrilato	CMC	Carboximetilcelulosa
cPs	Centipoises	PVP	Polivinilpirrolidona
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulosa	FDC	Células de difusión de Franz
PVA	Alcohol polivinílico	Mm	Milimolar
PEG	Poli(etilenglicol)	SEM	Microscopio electrónico de barrido
PAA	Ácida poliacrílico	p/v	Peso/volumen
Gly	Glicerol	TDDS	Formas farmacéuticas transdérmicas
EG	Etilenglicol		
PG	Propilenglicol		
HA-cat	Hialurónico fucionalizado con catecol		

3. INTRODUCCIÓN

La mucosa es una membrana que reviste el interior de algunos órganos y cavidades, se encuentra en la superficie epitelial bucal, ocular, nasal, vaginal, entre otras. Se han desarrollado sistemas “mucoadhesivos”, que se adhieren a las membranas mucosas a través de una variedad de interacciones fisicoquímicas atractivas, mejorando la retención y, por lo tanto, la eficacia de los medicamentos (Bassi da Silva, 2018). La administración de mucoadhesivos ha surgido como una alternativa para la administración de fármacos, en forma películas, parches, geles o ungüentos e inclusive se ha investigado la administración de nanopartículas por medio de estas formas farmacéuticas. La aparición de micro y nanotecnologías junto con la implementación de vías de administración no invasivas e indoloras ha revolucionado el mercado farmacéutico y el tratamiento de enfermedades (Sosnik, 2014). Por otra parte, se define como adhesión a la propiedad que posee una molécula de fijarse a alguna superficie por una fuerza de atracción entre ellas cuando entran en contacto, cuando ocurre la unión entre una superficie y mucosa se define como mucoadhesión, la unión se lleva a cabo en dos etapas, la etapa de contacto y la etapa de consolidación por fuerzas intermoleculares, puentes de hidrógeno o fuerzas de Van der Waals. El moco o mucus está compuesto de agua, mucinas, proteínas globulares, sales, ADN, lípidos, células y detritos celulares

La administración por medio de las mucosas se ha convertido en una nueva ruta para el tratamiento de diferentes padecimientos, brindando un efecto de forma localizada o sistémica con base en el tipo y concentración del fármaco. Las películas mucoadhesivas brindan una gran ventaja en la dosificación del fármaco ya que mantienen una adherencia con la mucosa de manera constante dando como resultado una alta biodisponibilidad del fármaco, sin embargo, posee desventajas, el estado fisiológico de la mucosa pueden provocar un desplazamiento o remoción total de la película. En el caso de las películas orales, existen factores que afectan la residencia de la misma, como la salivación, el contacto con la lengua, el masticar o beber.

Los polímeros y plastificantes son parte fundamental en la formulación de las películas mucoadhesivas, es probable que las propiedades físicas, como la tasa de

hidratación y las propiedades reológicas de las formulaciones poliméricas, tengan un impacto importante en su bioadhesión y, en consecuencia, en su duración de retención, en sus propiedades mecánicas y físicas. Los materiales mucoadhesivos se utilizan ampliamente para desarrollar formas de dosificación para la administración transmucosa, se han implementado las metodologías sintéticas recientes empleadas para modificar materiales poliméricos con el fin de mejorar sus propiedades mucoadhesivas. Esto incluye la conjugación química de polímeros con moléculas que contienen grupos éster tiol, catecol, boronato, acrilato, metacrilato, maleimida y N-hidroxi (sulfo) succinimida (Bassi, 2017).

En esta revisión, se describen los aspectos relacionados con las películas mucoadhesivas, desde la formulación, el método de fabricación y métodos de evaluación. Además, se analiza las mucosas disponibles para la administración de los mucoadhesivos, la clasificación de las mucinas implicadas en la mucoadhesión y las teorías que describen este proceso.

4. OBJETIVO GENERAL

Establecer una visión de la formulación y obtención de las películas mucoadhesivas por medio de una monografía documental.

5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar y caracterizar las diferentes mucosas del organismo.
- Definir el concepto de mucoadhesión y describir las teorías involucradas en los mecanismos fisicoquímicos de la mucoadhesión.
- Describir los principales componentes de la formulación de las películas mucoadhesivas y analizar el impacto que tiene cada uno sobre la misma.

- Analizar e identificar las diferentes formas farmacéuticas mucoadhesivas
- Describir los diferentes métodos de fabricación de películas mucoadhesivas.
- Registrar los métodos de evaluación oficiales y no oficiales de las películas mucoadhesivas.

6. METODOLOGIA

Se recopiló información relacionada a las formulaciones mucoadhesivas, especialmente en las películas mucoadhesivas. Se llevó a cabo la búsqueda y revisión bibliográfica en libros, artículos y plataformas científicas disponibles en internet: Google Académico (<https://scholar.google.com/>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Research Gate (<https://www.researchgate.net/>), ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>), Springer (<https://www.springer.com/la/>). Se identificó y se comparó algunos métodos de evaluación en documentos oficiales como la Farmacopea de Estados Unidos (USP) y Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM).

En la búsqueda bibliográfica, se seleccionó en su mayoría (más del 50% del total de las fuentes bibliográficas) artículos que tuvieran no más de 5 años de publicación, también, se revisó y se utilizó fuentes con más de 5 años anteriores de publicación que brindaron información relevante para la monografía documental.

Capítulo 1. Mucosas, bioadhesión y polímeros

1.1. Mucosa

Las mucosas o membranas mucosas se definen como revestimientos de tejido húmedo que envuelven todas las cavidades y canales que se comunican con el exterior, es decir, los ojos, el tracto gastrointestinal, el tracto genitourinario, las vías respiratorias que consisten en una capa epitelial externa cubierta de moco y una subcapa de tejido conectivo (lámina propia) que forman una barrera protectora para las estructuras subyacentes (Brannigan, 2019). Las características de la membrana mucosa varían según la ubicación de la misma (Tabla 1, Tabla 4).

Tabla 1. Características de las mucosas (Dipak, 2017)

Membrana mucosa	Área de superficie	Grosor	Capas	Secreción de mucus	Tiempo de recambio del moco
Bucal	30 cm	500–800 μm	epitelio, membrana basal y tejidos conectivos	800-1000 mL	5-6 días
Nasal	60 mm ²	150-200 cm	células columnares, células caliciformes y células basales	20 mL	10-15 min
Vaginal	NPD.	3-10 μm	lámina propia y epitelio escamoso estratificado	1-4 mL	7 días
Ocular	6-10 mm ²	3-10 μm	epitelio, capa de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio	2–3 μL	10-15 min

Abreviatura: NPD. No presenta datos

1.1.2. Mucus

El moco o mucus es una capa gelatinosa delgada y continua de descarga, transparente y viscosa de la superficie epitelial. Esta capa de moco de aproximadamente 50-450 μm en humanos crea una interfaz adhesiva para los medicamentos (Dipak, 2017). El moco tiene muchas funciones protectoras para el epitelio subyacente, como la lubricación para el transporte de material y la hidratación sobre el epitelio, particularmente en las vías respiratorias, los ojos y la boca que están directamente expuestos a los efectos de secado del aire por evaporación y proporcionan una barrera contra agentes nocivos y patógenos atrapándolos y dificultando su acceso al epitelio (Bansil, 2018). El moco se produce, secreta y finalmente se digiere, recicla o desecha continuamente y sus funciones principales incluyen la lubricación del epitelio, el mantenimiento de una capa hidratada, el intercambio de gases y nutrientes con el epitelio subyacente. El moco es una barrera que impide el transporte de fármacos y otras moléculas, y sus propiedades fisicoquímicas como el tamaño de los poros, la viscoelasticidad, el pH, la fuerza iónica y la carga pueden afectar el destino final y la liberación de los sistemas de administración de fármacos en los tejidos mucosos (Leal, 2017).

1.1.3. Composición del mucus.

La membrana mucosa está conformada por diversas capas (Figura 1), estas capas secretadas, son geles coloidales viscosos adherentes que comprenden predominantemente glicoproteínas extracelulares, lípidos como ácidos grasos, fosfolípidos, sales inorgánicas, colesterol, proteínas defensivas (es decir, lisosomas, defensinas, factores de trébol, etc.) y agua $\approx 95\%$ (Tabla 2), glicoproteínas de mucina proporcionan las principales características formadoras de la estructura del gel (Brannigan, 2019). Esta capa viscoelástica densa sobre las células epiteliales, actúa como barrera selectiva frente a fármacos y otras moléculas. La capa de moco tiene una gran cantidad de entrelazamientos físicos estabilizados por interacciones covalentes y no covalentes, incluidos enlaces hidrófobos, electrostáticos, de hidrógeno u otras interacciones de unión específicas que contribuyen a la

viscoelasticidad del moco, creando un filtro de red de malla que disminuye la penetración de moléculas y partículas y sus tasas de difusión (Leal, 2017).

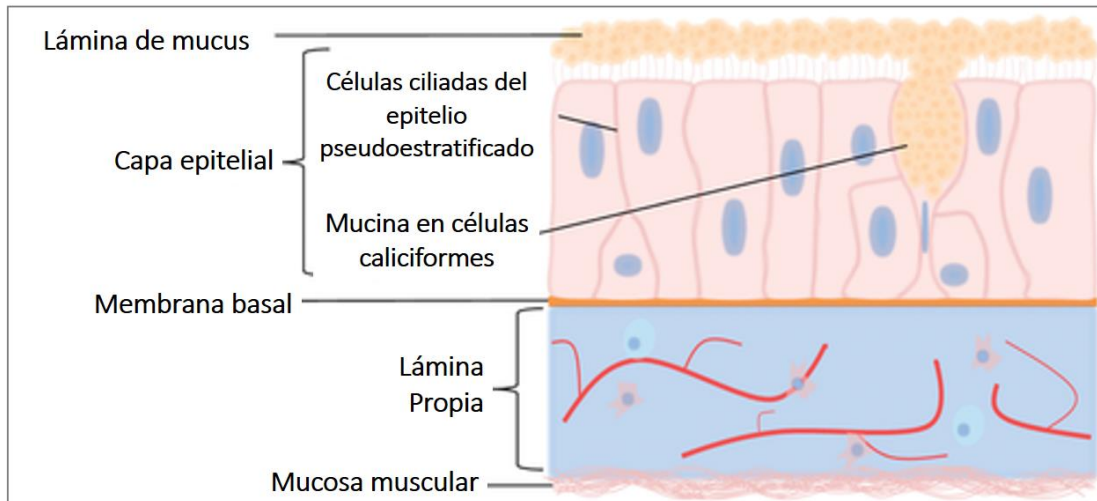


Figura 1. Esquema de la membrana mucosa (Brannigan, 2019)

Tabla 2 Componentes del mucus (Leal, 2017)

	Componentes	Cantidad (%)
1	Agua	~ 95
2	Mucinas	~ 0.2-5.0
3	Proteína globulares	~ 0.5
4	Sales	~ 0.5-1
5	Lípidos	1-2
6	ADN, Células y detritos celulares	Restante

1.2. Tipos de mucinas

Las mucinas son glicoproteínas extracelulares grandes (0,5 a 2 mega Daltons), que se caracterizan por constar de un "núcleo" de proteína lineal, que es ≈20% de la masa molecular total (200-500 kilo Daltons) y un componente de carbohidrato parcialmente ramificado que constituye el restante ≈80% de la composición total de la glicoproteína de mucina. Estas glicoproteínas están cargadas negativamente debido a la presencia de ácido siálico terminal (pKa de 2,6) y grupos sulfato (Brannigan, 2019). Las fibras de mucina son glicoproteínas filamentosas ligadas a O con dominios repetidos 'PTS' (prolina, treonina y serina), que están altamente glicosiladas con una densidad de carbohidratos de más del 70% (Figura 2). La glicosilación implica principalmente *N*-acetilgalactosamina (GalNac), *N*-acetilglucosamina (GlcNac), fucosa, galactosa (Gal) y ácido siálico y bajas cantidades de manosa. Debido a su densa glicosilación, las mucinas están dispuestas en una estructura similar a un cepillo. Dentro de las glándulas secretoras, las altas concentraciones de iones de calcio ayudan a la condensación de la mucina protegiendo a los grupos sulfato y ácido siálico cargados negativamente (Leal, 2017).

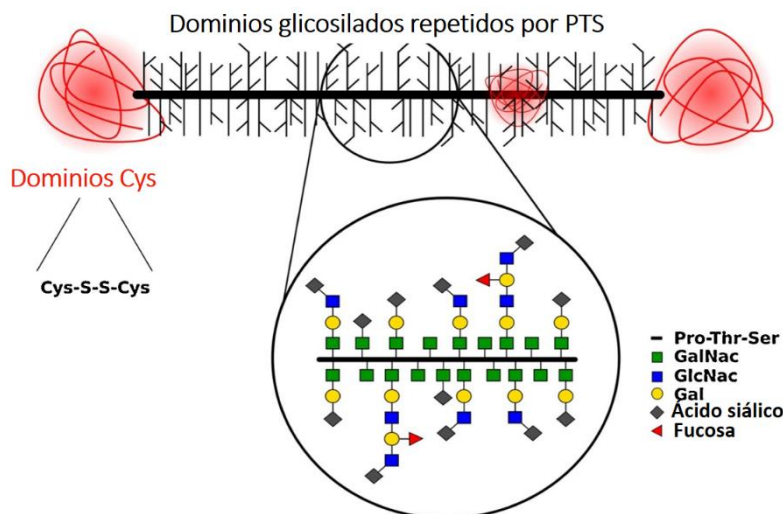


Figura 2. La mucina O-ligada glicoproteínas. Un esqueleto de proteína de mucina consiste típicamente en dominios repetidos "PTS" (prolina, treonina y serina), e intercalados con dominios de cisteína estabilizados por enlaces disulfuro internos. Varios O-glicanos están unidos a residuos de treonina o serina en los dominios repetidos de "PTS". N-terminal a C-terminal de izquierda a derecha, respectivamente. GalNac - *N*-acetilgalactosamina, GlcNac - *N*-acetilglucosamina y Gal - galactosa, no dibujados a escala (Leal, 2017).

A las mucinas se les ha dado el símbolo genético MUC, seguido de un número (Thornton, 2008). Actualmente, hay 21 genes de mucina (MUC) identificados en humanos según el comité de nomenclatura de genes. Como se muestra en la tabla 3, hay dos tipos de mucinas: mucinas unidas a la membrana y mucinas secretadas. Las mucinas unidas a membranas están relacionadas con las funciones de adhesión celular, unión de patógenos y transducción de señales, mientras que las mucinas secretadas están muy relacionadas con las propiedades viscoelásticas del moco (Leal, 2017).

Tabla 3. Mucinas y expresión en diferentes órganos (Leal, 2017).

Órganos	Gel oligomérico secretado que forma mucinas			Mucinas secretadas, monoméricas que no forman gel	Mucinas asociadas a la superficie celular
Vías respiratorias	MUC2, MUC19	MUC5AC,	MUC5B,	MUC7	MUC1, MUC16, MUC20
Glándulas salivales	MUC5B, MUC19			MUC7	MUC1, MUC16
Estómago	MUC5AC, MUC6				MUC1, MUC12, MUC13, MUC17
Intestino	MUC2, MUC6				MUC1, MUC3, MUC4, MUC12, MUC13, MUC15, MUC17, MUC20
Cuello uterino	MUC2, MUC6	MUC5AC,	MUC5B,		MUC1, MUC4, MUC16
Ojo	MUC2, MUC6	MUC5AC,	MUC5B,	MUC7	MUC1, MUC4, MUC13, MUC15, MUC16, MUC17

1.3. Mucosa bucal

El área bucal es el revestimiento interno de la mejilla y el labio, que representa aproximadamente un tercio del área de la superficie de la cavidad oral. La mucosa bucal consiste en una capa superficial de epitelio escamoso

estratificado unido al tejido conectivo subyacente por una lámina basal. Hay una red de capilares sanguíneos en el tejido conectivo donde los fármacos que han penetrado a través del epitelio pueden ingresar a la circulación sistémica a través de la vena yugular interna (Davidson, 2018). El epitelio bucal, consiste en un epitelio escamoso estratificado con aproximadamente 40-50 capas de células que representan un grosor de aproximadamente 500-800 μm , con una superficie total de 50 cm^2 . A través de la lámina basal, el epitelio se adhiere al tejido conectivo que proporciona soporte mecánico, sin restringir de manera importante la absorción del fármaco. Los vasos sanguíneos de este tejido conectivo drenan hacia las venas lingual, facial y retromandibular que finalmente desembocan en la vena yugular (Morales J. F., 2017).

Las dos capas estructurales: el epitelio externo y la lámina propia subyacente al primero se le confiere una función de barrera física y química, al mismo tiempo que las células inmunes se encuentran dispersas en ella, y a la lámina propia se le atribuye el rol de barrera inmunológica capaz de destruir microorganismos patógenos invasores y antígenos desconocidos (Park, 2017).

El epitelio bucal actúa como una barrera para la penetración de fármacos hidrofílicos, mientras que el tejido conectivo, que es de naturaleza más hidrofílica, parece afectar el tiempo de retraso difusional de los compuestos lipofílicos (Shirvan, 2019). El transporte de fármacos a través de la mucosa puede ser trans o paracelular, con la mayoría de los fármacos hidrófilos y macromoléculas que penetran a través de la difusión paracelular pasiva y compuestos lipofílicos y pequeñas moléculas hidrófobas que pasan predominantemente por transporte paracelular. Como tal, la membrana celular actúa como la principal barrera de transporte para los compuestos hidrófilos, y los espacios intercelulares se presentan como la principal barrera para la permeación de los compuestos lipófilos (Davidson, 2018).

1.4. Mucosa nasal

En las vías respiratorias, MUC5AC y MUC5B son las principales mucinas poliméricas presentes, secretadas por las células caliciformes del epitelio superficial y las células mucosas localizadas en las glándulas submucosas, respectivamente (Leal, 2017).

La mucosa nasal se divide en mucosa respiratoria (MR) y mucosa olfativa según sus componentes y funciones histológicas. La MR consta de varios tipos de células epiteliales, incluidas las células cilíndricas y caliciformes ciliadas, y se ve afectada principalmente por la inflamación alérgica y las infecciones. La mucosa olfativa sirve al olfato y está formada por el epitelio olfatorio (OE) y el tejido subepitelial. El número de neuronas receptoras olfativas maduras (ORN) en el OE está estrechamente relacionado con el grado de olfato, y los ORN se clasifican en cuatro grupos según sus patrones de expresión zona (Ueha, 2020).

1.5. Mucosa vaginal

El moco en el epitelio endocervical actúa concomitantemente como una barrera contra los patógenos y ayuda a regular la función reproductiva del tracto reproductivo femenino al modular la entrada de los espermatozoides al útero. Las mucinas principales del cuello uterino son MUC4 y MUC5B, junto con cantidades más pequeñas de MUC5AC y MUC6 (Leal, 2017).

La vagina se compone de una capa mucosa interna, que tiene pliegues transversales abundantes y está revestida por un epitelio estratificado plano. En los seres humanos y en otros primates, las células epiteliales pueden contener gránulos de queratohialina, pero en condiciones normales no ocurre queratinización. Por consiguiente, en todo el espesor de epitelio es posible ver núcleos dentro de las células. La mucosa vaginal contiene grandes reservas de glucógeno. El ambiente ácido retarda el crecimiento microbiano, pero también es nocivo para los espermatozoides (Cabrera, 2020).

1.6. Mucosa ocular

La conjuntiva es una membrana mucosa formada por epitelio vascularizado, ubicado en la superficie posterior de los párpados y el área externa de la córnea, que participa en la formación y mantenimiento de la película lagrimal, y también protege la superficie ocular de patógenos ambientales. Tanto el epitelio corneal como el conjuntival tienen uniones estrechas que restringen la entrada de sustancias al ojo (Tsai, 2018).

La córnea tiene aproximadamente 500 µm de espesor. La córnea sana es un tejido transparente, claro y avascular que consta de cinco capas que incluyen el epitelio corneal, la capa de Bowman, el estroma corneal, la membrana de Descemet y el endotelio corneal. El epitelio corneal es de naturaleza lipofílica con uniones estrechas, lo que conduce a la limitación de la permeación de moléculas hidrofílicas. El estroma corneal, altamente organizado, consta de fibras de colágeno, que se alinean estrechamente. No solo es una barrera eficaz para la mayoría de los microorganismos, sino también para la absorción de fármacos (Tsai, 2018) .

1.7. Mucosa en las vías respiratorias

En las vías respiratorias, las glándulas submucosas contribuyen a la secreción de mucinas y líquido. Cada glándula está conectada a la luz de las vías respiratorias por un conducto ciliado superficial que impulsa las secreciones hacia afuera y un conducto colector no ciliado más profundo (Fahy, 2010) .

Las mucinas MUC7 y MUC8 se expresan en las glándulas submucosas del epitelio de las vías respiratorias. De los 5 genes de mucina polimérica, solo MUC6 no se expresa en las vías respiratorias. MUC5B se expresa principalmente en las células mucosas de las glándulas submucosas, y MUC5AC se expresa principalmente en las células caliciformes del epitelio superficial, mientras que MUC2 se expresa en niveles bajos solo en el epitelio superficial del bronquio. Hay pocos datos disponibles sobre MUC19, que se expresa en la glándula submucosa de la tráquea (Thornton, 2008).

1.8. Mucosa gástrica

La mucosa gástrica es la primera línea de defensa contra la infiltración de microorganismos, enzimas y ácidos digestivos, partículas de alimentos digeridos, subproductos microbianos y toxinas asociadas a los alimentos. Esta capa recubre la superficie interior del tracto gastrointestinal (Tabla 4), lubrica el contenido luminal y actúa como una barrera física para las bacterias y otras sustancias antigénicas presentes en la luz. La capa de moco húmeda y rica en nutrientes adyacente a la barrera epitelial del tracto gastrointestinal también es esencial para el mantenimiento de la homeostasis intestinal y contiene una biopelícula próspera que incluye poblaciones microbianas beneficiosas y patógenas (Herath, 2020). Los enterocitos tienen su superficie apical cubierta por mucinas transmembrana y las células caliciformes producen las mucinas formadoras de gel secretadas que forman el moco. El intestino delgado tiene una sola capa de moco no adherida. El estómago y el colon tienen dos capas de moco; la capa interna está adherida y la capa externa es menos densa y no está adherida. En el colon, la capa externa de moco es el hábitat de las bacterias comensales. La capa interna de moco es impermeable a las bacterias y se renueva cada hora por las células caliciformes de la superficie. Las células caliciformes de la cripta tienen la capacidad de restituir la capa de moco (Johansson, 2013).

Tabla 4. Moco a lo largo del tracto gastrointestinal (Johansson, 2013).

Moco	Sección del tracto gastrointestinal			
	Boca	Estómago	Intestino delgado	Intestino grueso
Capas de moco	Ninguno	Capa externa, no adjunta Capa interna, adjunta	Capa única unir	Capa externa, no adjunta Capa interna, adjunta
Mucinas formadoras de gel: Superficie / cripta Glándula Células de Paneth	NF MUC5B NA	MUC5AC, MUC6, NA	MUC2, MUC2	MUC6, MUC2 (MUC5B), NF, NA

Continuación de la tabla 4.

Mucinas transmembrana: Células epiteliales	MUC1, MUC16	MUC1	MUC1, MUC3, MUC4, MUC12, MUC13, MUC17	MUC3, MUC12, MUC4, MUC12, MUC13, MUC17
Mucinas secretadas	MUC7	NF	NF	NF

Abreviatura: NA, no aplicable. NF, no encontrado.

1.9. Mucoadhesivos

Fue en los años 80 que se empezó un interés e investigación de los mucoadhesivos en la formulación de medicamentos, estas formas de dosificación (Figura 3) se utilizan generalmente para administrar fármacos a las superficies epiteliales como la boca, sublingual, oral, ocular, cavidad nasal, vagina, etc. Estas formas de dosificación contienen polímeros mucoadhesivos (biodegradables) para aumentar la retención en las superficies mucosas dinámicas y controlar la liberación del fármaco (Alawdi, 2021)



Figura 3. formas farmacéuticas más comunes de dosificación de los mucoadhesivos. Adaptada de Alawdi, S. y Salanki A. (2021)

Las formas farmacéuticas más comunes son:

- **Tabletas o comprimidos:** Uso en la administración oral, son pequeñas, planas y ovaladas, con un diámetro de aproximadamente 5-8 mm. A diferencia de las tabletas convencionales, las tabletas mucoadhesivas permiten beber y hablar sin mayores molestias. Se ablandan, se adhieren a la mucosa y se mantienen en su posición hasta que se completa la disolución y / o liberación (Boddupalli, 2010) .
- **Parches:** Los parches son laminados que constan de una capa de respaldo impermeable, una capa de depósito que contiene el fármaco desde la que se libera el fármaco de forma controlada y una superficie mucoadhesiva para la unión a la mucosa. Los sistemas de parche son similares a los que se utilizan en la administración transdérmica de fármacos (Boddupalli, 2010).
- **Películas:** Las películas mucoadhesivas se pueden comparar con las tabletas adhesivas en términos de flexibilidad y comodidad. Además, pueden evitar el tiempo de residencia relativamente corto de los geles. Además, en el caso de administración local para enfermedades bucales, las películas protegen aún más la superficie de la herida, disminuyendo así el dolor y tratando la enfermedad de manera más eficaz (Alawdi, 2021).
- **Geles y ungüentos:** Las formas de dosificación semisólidas, como pomadas y geles, se benefician de una fácil distribución por la mucosa oral, la vagina o el ojo. Aunque la dosificación del fármaco a partir de formas farmacéuticas semisólidas puede no ser tan confiable como la de parches, tabletas o películas, la baja retención de los geles en el lugar de administración se ha visto superada por el uso de polímeros mucoadhesivos específicos, como carboximetilcelulosa de sodio, el carbopol y la goma de xantana, experimentan una transición de fase de líquido a semisólido. Este cambio aumenta la viscosidad, lo que conduce a una liberación de fármaco sostenida y controlada (Alawdi, 2021).

Los sistemas de administración de fármacos mucoadhesivos están asociados con mejores tasas de cumplimiento debido a la administración indolora,

la fácil accesibilidad y la capacidad de atacar los trastornos locales. A diferencia de la administración oral, que presenta un ambiente hostil para las proteínas y péptidos terapéuticos, la ruta de la mucosa oral ofrece un ambiente relativamente suave y seguro para la absorción de fármacos. Además, el epitelio de la mucosa altamente vascularizado y delgado permite que sustancias terapéuticas con un peso molecular de hasta 5.000 Da, entren directamente en la circulación sistémica. Sin embargo, es importante comprender las estructuras y funciones del tejido subyacente para desarrollar productos farmacológicos exitosos para un mejor cumplimiento del paciente (Kumar, 2020).

1.10. Películas mucoadhesivas

Existen diversas formas farmacéuticas para la administración oral en su mayoría se encuentran las tabletas, las pastillas y las cápsulas, con menor frecuencia las películas mucoadhesivas.

Las películas mucoadhesivas son formas farmacéuticas caracterizadas por ser elásticas, delgadas y flexibles, de superficie suave, homogénea; poseen varias ventajas, por ejemplo, mantener una liberación constante, una aplicación localizada fija y un tiempo de residencia constante. En la administración oral de las películas, permite al paciente comer, beber y hablar sin ningún tipo de molestia, son de fácil administración a las poblaciones pediátricas y geriátricas, dentro de las desventajas, impacta principalmente las propiedades organolépticas lo que provoca cierto desagrado en las personas que se administra.

Las películas mucoadhesivas son formas de dosificación que permanecen en contacto íntimo con la mucosa y liberan el medicamento durante un período prolongado, ya sea por acción local o sistémica. Por otra parte la biodisponibilidad de los medicamentos que experimentan un extenso metabolismo de primer paso después de la administración oral podría mejorarse formulándola como una película mucoadhesiva (Bhagurkar, 2019). El rendimiento mucoadhesivo se considera un atributo importante de los polímeros destinados a muchas aplicaciones de administración de fármacos e ingeniería de tejidos, lo que resulta en una mayor

duración del contacto con la superficie de la mucosa. Esto tiene aplicaciones para el suministro de medicamentos, péptidos bioactivos e ingredientes nutricionales a sitios específicos del cuerpo (*p. Ej.*, Cavidad oral, nariz, ojos y vagina). Numerosos estudios han investigado el potencial mucoadhesivo de los polímeros (Muhammad, 2020).

1.11. Componentes de las películas mucoadhesivas

En la formulación general de películas mucoadhesivas se incluye, el uso de uno o combinación de polímeros que confieren la propiedad adhesión de la película, plastificantes que brinda flexibilidad al mucoadhesivo, disolventes y el principio activo según sea el fin terapéutico.

En un porcentaje total se basa en una composición de polímeros biocompatibles formadores de película (40 - 50%), plastificantes (10 - 20%), para la formulación de películas orales se incluye edulcorantes y otros excipientes adicionales (10 - 30%) (Vuddanda, 2017)

1.12. Polímeros

Los polímeros son relevantes para un alto nivel de retención en los sitios aplicados y objetivo, pueden clasificarse de manera general de acuerdo a la capacidad de adhesión (Tabla 5). Además, la energía libre de superficie del polímero debería ser suficiente para que se pueda lograr la "humectación" con la superficie de la mucosa. El polímero también debe poseer suficiente flexibilidad para penetrar en la red de moco, ser biocompatible y no tóxico. Los polímeros que se emplean habitualmente en la fabricación de plataformas de administración de fármacos (Tabla 6) mucoadhesivos se adhieren a las superficies epiteliales de mucina (Venkat, 2017).

Tabla 5. Ejemplos de polímeros clasificados según su capacidad de adhesión (Cabrera, 2020)

Bueno o excelente	Mediano	Bajo
Ácido poliacrílico , Alginato sódico, Carbopol e Hidroxipropilmetilcelulosa, Carragenato, Goma guar, Carboximetilcelulosa, sódica	Ácido poliacrílico reticulado con sacarosa	Acacia, Ácido algínico,
Hidroxietilcelulosa, Homopolímeros y copolímeros de butilacrilato	Ácido polimetacrílico	Agar-agar, Amilopectina, Pectina
	Carbopol base con vaselina/parafina hidrofílica,	Carboximetilcelulosa cálcica,
	Goma de karaya,	Polihidroxietilmetacrilato (PHEMA),
	Hidroxipropilcelulosa, Gelatina	Metilcelulosa mayor de 100 cPs,
		Polietilenglicol, Polivinilpirrolidona
		Carragenato degradado, Dextranos

Tabla 6. Nombres químicos y aplicaciones de algunos agentes formadores de película bioadhesivos utilizados en la administración de fármacos (Mittal, 2020)

Nombre químico	Aplicación
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	Gel bioadhesivo que contiene nanopartículas de gelatina
Alcohol Polivinílico (PVA)	Novedoso gel híbrido orgánico-inorgánico para el sistema de administración transdérmica de fármacos
Polietilenglicol (PEG)	Película de liberación controlada de fármacos
Ácido Poliacrílico (PAA)	Hidrogel bioadhesivo Formador de película de quitosano para película bioadhesiva para administración transdérmica
Quitosan	Formador de película para película bioadhesiva para administración transdérmica
Polihidroximetacrilato	Gel formador de película
Goma guar	Gel formador de película
Alginato de sodio	Excelentes propiedades de formación de gel y película y es compatible con la mayoría de los espesantes y resinas solubles en agua.
Hidroxipropilcelulosa (HPC)	Se utiliza para reemplazar polímeros sintéticos o hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) en una matriz de polímero con almidón modificado para mejorar la solubilidad.

Por lo general, se observa un excelente rendimiento mucoadhesivo para polímeros que poseen grupos cargados o grupos funcionales no iónicos capaces de formar enlaces de hidrógeno con las superficies mucosas. Algunas de las características estructurales poliméricas necesarias para la mucoadhesión se pueden resumir de la siguiente manera: (i) grupos de enlaces de hidrógeno fuertes, por ejemplo, grupos carboxilo, hidroxilo, amino y sulfato, (ii) cargas aniónicas o catiónicas fuertes, (iii) alto peso molecular, (iv) flexibilidad de la cadena, (v) propiedades de energía superficial que favorecen la propagación sobre el moco (Khutoryanskiy, 2018).

Los polímeros biodegradables se clasifican ampliamente en dos categorías según su origen, a saber, naturales y sintéticos (Figura 4). Se han publicado numerosas revisiones sobre diferentes polímeros biodegradables que expresan sus propiedades y aplicaciones únicas (Archana, 2019).

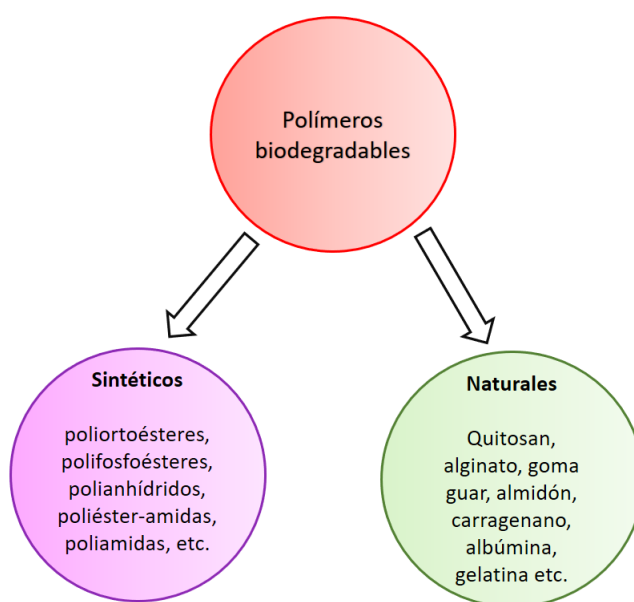


Figura 4. Clasificación de los polímeros biodegradables (Archana, 2019)

1.12.1. Polímeros aniónicos

La mucoadhesividad de los polímeros que contienen carboxilo débilmente aniónicos como el ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico), carboximetilcelulosa, alginato de sodio y poli [(ácido maleico) -co- (vinil metil éter)] a menudo se ha relacionado con la capacidad de grupos carboxílicos para formar enlaces de hidrógeno con cadenas de oligosacáridos de mucinas. Se han publicado varios estudios sobre la evaluación del mecanismo de interacciones mucoadhesivas del poli (ácido acrílico) y/o sus derivados débilmente reticulados carbopoles y carbómeros con mucinas. Se han sintetizado una serie de hidrogeles débilmente reticulados mediante la copolimerización de ácido acrílico con acrilamida en presencia de un reticulante y han examinado sistemáticamente los efectos del pH de la solución, la composición del copolímero y la densidad de reticulación sobre la adhesividad de estos polímeros al tejido del estómago recién extirpado. Las propiedades mucoadhesivas más fuertes se observan en condiciones ácidas y la fuerza de adhesión cae bruscamente a un pH por encima de 4.0. Los grupos carboxílicos en forma ácida proporcionan una excelente mucoadhesión, que puede estar relacionada con su enlace de hidrógeno con mucinas. Los copolímeros que contienen niveles más bajos de ácido acrílico mostraron un comportamiento mucoadhesivo más pobre, lo que confirma el papel principal de los grupos carboxílicos en la unión adhesiva. También se encontró que el desempeño mucoadhesivo de los copolímeros disminuye con la concentración de un reticulante en la mezcla monomérica. Esto se relacionó con una menor flexibilidad de la cadena y una menor capacidad del polímero para formar una capa de interpenetración con mucinas (Khutoryanskiy, 2018).

1.12.2. Polímeros catiónicos

En los sistemas de polímeros catiónicos, sin duda el quitosano es el más investigado dentro de la literatura científica reciente. Mediante la desacetilación de la quitina, se produce el quitosano y el quitosán, polisacáridos catiónicos. Es el polisacárido más abundante del mundo, junto a la celulosa. Si bien el quitosano

puede proporcionar una administración mejorada del fármaco a través de un mecanismo mucoadhesivo, también se ha demostrado que mejora la absorción del fármaco, a través de la ruta paracelular mediante la neutralización de sitios aniónicos fijos dentro de las uniones estrechas entre las células de la mucosa (Venkat, 2017).

El quitosano es un polisacárido lineal, que consta de residuos 2-amino-2-desoxi-D-glucosa enlazados en b- (1 - 4), y se produce comercialmente mediante N-desacetilación alcalina de la quitina, el principal componente de los exoesqueletos de crustáceos. El quitosano tiene una serie de características fisicoquímicas y biológicas únicas, incluida su naturaleza catiónica y capacidad de formación de película, propiedades antimicrobianas y cicatrizantes, la capacidad de unir lípidos y ácidos grasos y de mejorar la penetración a través de las membranas mucosas. Las propiedades mucoadhesivas del quitosano y sus derivados se han aprovechado ampliamente para desarrollar formulaciones farmacéuticas para las vías de administración bucal, oral, ocular y nasal (Khutoryanskiy, 2018).

1.13. Plastificantes

El uso óptimo de plastificantes es del 10-20 %, en combinación con matrices poliméricas es altamente deseado para obtener películas con propiedades físico-mecánicas aceptables en términos de textura homogénea, apariencia uniforme y flexibilidad. Por ejemplo, el uso inadecuado o excesivo de plastificante en las películas puede conducir a una formación inadecuada de la película, una separación de fases parcial o total que eventualmente conduce a una calidad pobre o inaceptable. Además, el tiempo de desintegración de las películas mucoadhesivas es importante ya que puede afectar significativamente la liberación del fármaco y, posteriormente, la absorción y la biodisponibilidad. Así, la combinación de polímeros y plastificantes juega un papel crítico en la preparación (Vuddanda, 2017). La Farmacopea de los Estados Unidos (USP por sus siglas en inglés) ha declarado una lista de plastificantes hidrofílicos e hidrofóbicos (Tabla 7), de acuerdo al tipo de

plastificante adquieren diferentes características (Tabla 8) y con base a ellas se opta por la mejor opción para la formulación de la película mucoadhesiva.

La adición de sustancias plastificantes a las películas es fundamental cuando sus propiedades mecánicas son malas. Normalmente, los plastificantes para la fabricación de películas son pequeñas moléculas orgánicas con altas temperaturas de ebullición. El plastificante ideal puede insertarse entre la red de polímero, disminuyendo así la tensión entre las cadenas. Actúa reduciendo las interacciones intra e intermoleculares entre moléculas de polímero, lo que provoca una disminución de la temperatura de transición vítrea (Notorio F. C., 2020). Los efectos de los plastificantes se pueden determinar por la temperatura de transición vítrea, la resistencia a la tracción, el porcentaje de elongación y el módulo de Young de las formulaciones farmacéuticas preparadas (Ashwani, 2017).

Tabla 7. Lista de plastificantes declarada en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) (Mohammad, 2012)

Hidrofílico	Hidrofóbico
Glicerina	Citrato de acetil tributilo
Polietilenglicoles	Citrato de acetil tributil
Éter monometílico de polietilenglicol	Aceite de castor
Propilenglicol	Monoglicerido de diacetilo
Sorbitol	Sebacato de dibutilo
Solucion de sorbitol, sorbitan	Ftalato de dietilo
	Triacetina
	Citrato de tributilo
	Citrato de tributil

Tabla 8. Tipos de plastificantes (Sachin, 2016) .

Tipo	Plastificante	Características
Hidrófilos	alcoholes polihídricos, a saber, glicerol (GLY), etilenglicol (EG), polietilenglicol (PEG) y propilenglicol (PG)	Miscibles con el agua. Buena biocompatibilidad. Se eliminan rápidamente del organismo.
Plastificantes con limitada miscibilidad con agua	ésteres de ácidos dicarboxílicos y tricarboxílicos o ésteres de glicerol altamente biocompatibles.	Se utilizan principalmente en soluciones y emulsiones. Buena compatibilidad.
Plastificantes oligoméricos y poliméricos	Poliesteramidas, polietilenglicoles, propilenglicol, triacetina, polioliomerico (1,3 butanodiol)	Disminución o una prevención total de su migración de materiales. Portadores de principios activos con un período de liberación de estas sustancias de semanas a meses. Altamente biocompatibles
Plastificante no tradicional	tensioactivos, conservantes, disolventes, codisolventes, agentes desolvantes y coacervantes	Disminuye las interacciones intermoleculares e intramoleculares, Aumenta de la movilidad macromolecular o segmentaria con la consecuencia de la mejora de las propiedades térmicas y mecánicas, distensibilidad, adhesión, viscosidad, etc.

1.13.1. Propiedades de los plastificantes.

1. El plastificante es un ingrediente clave para las películas de rápida disolución. Mejora significativamente las propiedades de formación de película al disminuir la temperatura de transición vítrea del polímero.
2. El plastificante sirve para mejorar la flexibilidad de la tira y reduce la fragilidad de las películas.
3. La estructura química y la concentración de plastificantes juegan un papel importante regulación de la temperatura de transición vítrea de los polímeros.
4. La selección del plastificante depende de su compatibilidad con el polímero y también del tipo de solvente empleado en la fundición de la película.
5. El flujo de la solución polimérica mejora con el uso de plastificante y mejora la resistencia del polímero. Glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles de bajo peso molecular, derivados de citrato tales como tributilo, trietilo, citrato de

acetilo, triacetina y aceite de ricino son derivados de ftalato comúnmente usados como ftalato de dimetilo, dietilo y dibutilo, derivados de citrato que utilizan excipientes plastificantes.

6. Normalmente, los plastificantes se utilizan en una concentración de 0 a 20 por ciento p/v de peso de polímero seco. Sin embargo, el uso inadecuado de plastificante puede provocar que la película se rompa, parta y que se pele la tira.
7. El uso de ciertos plastificantes también puede afectar la tasa de absorción del fármaco (Ashwani, 2017).

1.14. Promotores de la permeación

Los potenciadores o promotores de la permeabilidad química pueden dividirse en el estrato córneo e interactuar con sus componentes para reducir temporalmente la barrera de permeabilidad sin causar un daño significativo a las células. Alternativamente, los potenciadores pueden modificar las propiedades de la formulación para promover la administración del fármaco. Estos compuestos se denominan tradicionalmente "potenciadores de la penetración" (dicha búsqueda produce dos veces más resultados que "potenciadores de la permeación"), aunque se espera que mejoren la permeación del fármaco (= a través de la barrera cutánea) en lugar de su penetración (= dentro de la barrera). El primer compuesto diseñado específicamente como promotor de permeación fue Azone® (N-dodecilcaprolactama, 1-dodecilazepan-2-uno o laurocapram), patentado en 1976, seguido de otros potenciadores anfífilicos con una cadena 10-12C en las décadas de 1980 y 1990 (Kováčik, 2020). Tanto en la industria cosmética como en la farmacéutica, los promotores (Tabla 9), han sido ampliamente utilizados y estudiados para modular la permeación de varios compuestos entre ellos, lactama, terpenos y alcoholes (Carvajal, 2017).

1.14.1 Propiedades de los promotores de la permeación.

1. Específico (el potenciador debe aumentar la permeabilidad del fármaco sin tener otras actividades farmacológicas en el cuerpo)
2. No tóxico, no irritante y no alergénico
3. Rápido, predecible y reproducible
4. Reversible rápida y completamente cuando se retira de la piel
5. Compatible con fármacos y excipientes de formulación (Kováčik, 2020).

Tabla 9. Promotores de la permeación y su clasificación química (Kováčik, 2020)

Clase química	Ejemplo (s)
Ácidos grasos	Ácido oleico, ácido undecanoico, ácido linoleico
Alcoholes y alcanoles	Octanol, Nonanol, Decanol
Terpenos	Mentol, timol, limoneno, careno
Sulfóxidos	Dimetilsulfóxido, Dodecilmethylsulfóxido
Surfactantes	Lauril sulfato de sodio, cetiol, monooleato de sorbitán
Polioles	Propilenglicol, Polietilenglicol
Amidas	<i>n</i> , <i>n</i> - dimetil- <i>m</i> -toluamida
Ureas	Urea
Lactama	Laurocapram (Azone [®])
Azúcares	Ciclodextrinas

1.15. Bioadhesión y mucoadhesión

Se define como adhesión, a la propiedad que posee una molécula de fijarse a alguna superficie por una fuerza de atracción entre ellas cuando entran en contacto.

Se entiende como **bioadhesión**, cuando al menos uno de los elementos adherentes es un componente biológico (es decir, célula, tejido u órgano). La **mucoadhesión** se puede definir como un proceso de "fijación" entre dos

superficies, la cual se produce en un entorno biológico, más concretamente a la mucosa. Para conseguir una buena mucoadhesión de la formulaciones se pueden usar polímeros mucoadhesivos, con el fin de evitar la rápida eliminación de los fármacos administrados, habilitando que las formulaciones se mantengan en una superficie biológica para la administración localizada de medicamentos (García, 2019).

1.16. Etapas de la mucoadhesión

La mucoadhesión ocurre debido a un rango de interacciones fisicoquímicas entre el material polimérico y el ambiente de la mucosa. Las propiedades del medio ambiente, como el pH y la velocidad de flujo de la secreción de la mucosa, determinarán las interacciones polímero-mucina. Generalmente hay dos etapas consideradas esenciales para establecer la mucoadhesión (Figura 5). En primer lugar, se requiere el contacto íntimo inicial entre el material polimérico y la superficie de la mucosa. En segundo lugar, puede producirse el período de consolidación que refuerza la unión mucoadhesiva (Cook, 2017).

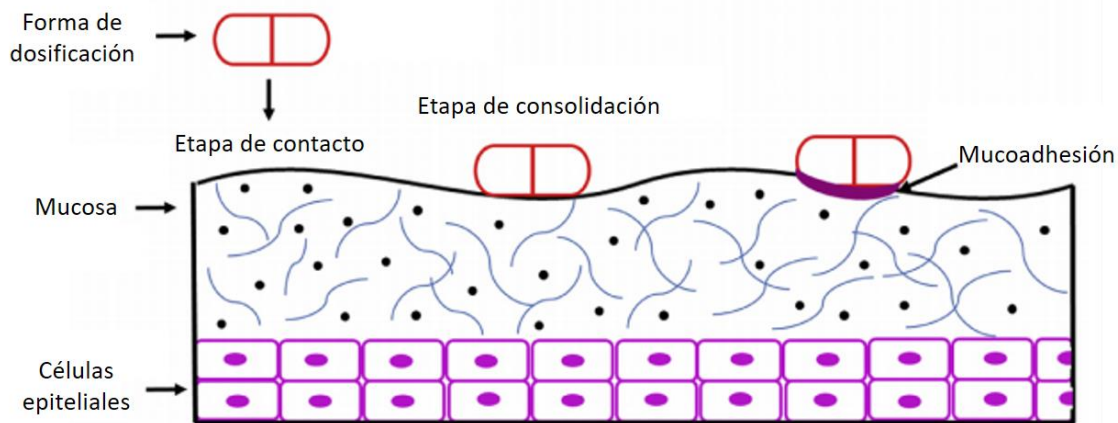


Figura 5. etapas de la mucoadhesión (Patil H. T., 2016)

1.17. Teorías de la mucoadhesión

Existen varias teorías para explicar al menos algunas de las observaciones experimentales realizadas durante el proceso de bioadhesión (Figura 8). Desafortunadamente, cada modelo teórico solo puede explicar un número limitado de la diversa gama de interacciones que constituyen el enlace bioadhesivo (Donnelly, 2011).

Teoría de adsorción: según esta teoría después del contacto de las dos superficies estas quedaran adheridas por interacciones secundarias de tipo Van der Waals, puentes de hidrógeno, interacciones hidrófobas e interacciones electrostáticas (Cook, 2017)

Teoría de deshidratación: describe el proceso en el que un material capaz de gelificarse se pone en contacto con una membrana mucosa húmeda. El movimiento del agua del gel de moco al material absorbente de agua alcanza el equilibrio y facilita una unión adhesiva (Cook, 2017).

Teoría de humectación: se aplica principalmente a sistemas mucoadhesivos de baja viscosidad o líquidos. En ella la capacidad mucoadhesiva se relaciona con la capacidad que tiene un polímero para “mojar” la superficie biológica. De forma que cuando el componente adhesivo entra en contacto con la mucosa, si existe afinidad entre ambas superficies, el polímero penetra en las deformaciones de la superficie mucosa, se endurece y se adhiere a estas (Mansuri, 2016).

Esta propiedad se relaciona con el ángulo de contacto (Figura 6), la capacidad de humectación y la capacidad de dispersión de la molécula. El ángulo de contacto (θ) y la tensión interfacial (γ) se pueden determinar a partir de la siguiente ecuación:

$$\gamma_{sv} = \gamma_{sl} + \gamma_{lv} \cos \theta = \cos \theta = \frac{(\gamma_{sv} - \gamma_{sl})}{\gamma_{lv}}$$

Donde γ_{lv} es la tensión superficial líquido-gas, γ_{sl} es sólido-líquido tensión superficial y γ_{sv} es la tensión superficial sólido-gas (Dipak, 2017).

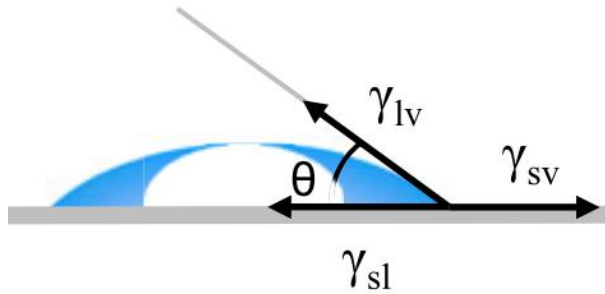


Figura 6. Ángulo de contacto, esquema representando entre la interfaz sólido-vapor, sólido-líquido y líquido-vapor. (Yuan, 2013)

Cuando el ángulo de contacto es mayor a 90° se trata de una superficie hidrofóbica por consiguiente la humectación, adhesividad y energía superficial serán bajas, por el contrario, cuando el ángulo de contacto es menor a 90° (figura 4), la humectación, adhesividad y energía superficial serán altas y se tratará de una superficie hidrofílica. Cuando se alcanza un ángulo de contacto de 0° se puede decir que existe una humectación absoluta sin embargo cuando el ángulo de contacto es de 180° no hay humectación.

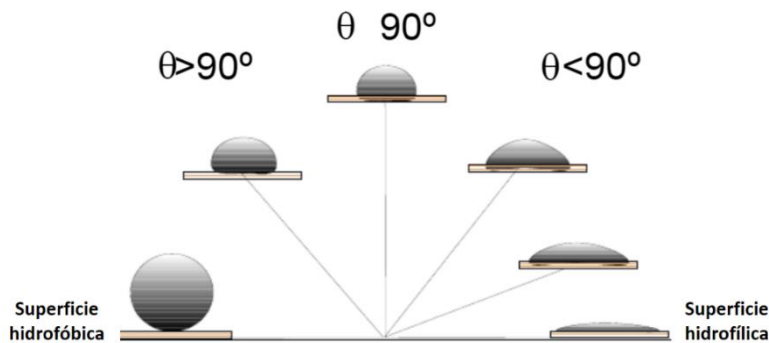


Figura 7. Esquema representando los ángulos de contacto de una superficie hidrofóbica e hidrofílica. Adaptada de Moura, P. (2010).

Teoría electrónica: describe el intercambio electrónico entre el mucoadhesivo con cargas positivas y la superficie de la mucosa que posee cargas negativas. Este intercambio establece la formación de una doble capa electrónica en base a ello se determina la fuerza del mucoadhesivo (Rodríguez, 2017).

Teoría de difusión: describe la interpenetración del polímero con la mucina a una profundidad suficiente para crear una unión adhesiva semipermanente. Se cree que la fuerza de adhesión aumenta con el grado de penetración de cadenas del polímero. Esta tasa de penetración depende el coeficiente de difusión, la flexibilidad, la movilidad y el tiempo de contacto (Espinoza, 2015).

Teoría mecánica: describe el efecto del área de contacto en la interacción entre el polímero y la superficie de la mucosa. Una vez que el mucoadhesivo entra en contacto con la superficie de la mucosa este tendrá mayor afinidad o adherencia a las superficies rugosas o que presenten irregularidades, proporcionando una mayor área de contacto y por consiguiente una mejor mucoadhesión.

Teoría de la fractura: Esta es la segunda teoría más aceptada, que explica las fuerzas necesarias para despegar las dos superficies después de la adhesión. Esta fuerza se denomina tensión de tracción o resistencia a la fractura y se puede determinar mediante la siguiente ecuación:

$$S_m = \frac{F_m}{A_o}$$

Donde S_m : tensión de tracción, F_m : fuerza máxima de desprendimiento y A_o : área de superficie 0.

$$S_f = \frac{g_c E}{c}^{1/2}$$

Donde S_f : resistencia a la fractura, g_c : energía de la fractura ($W_r + W_i$ = trabajo realizado para producir nuevas superficies de fractura + trabajo de adhesión irreversible), E : módulo de elasticidad de Young y c : longitud crítica de la fisura (Dipak, 2017).

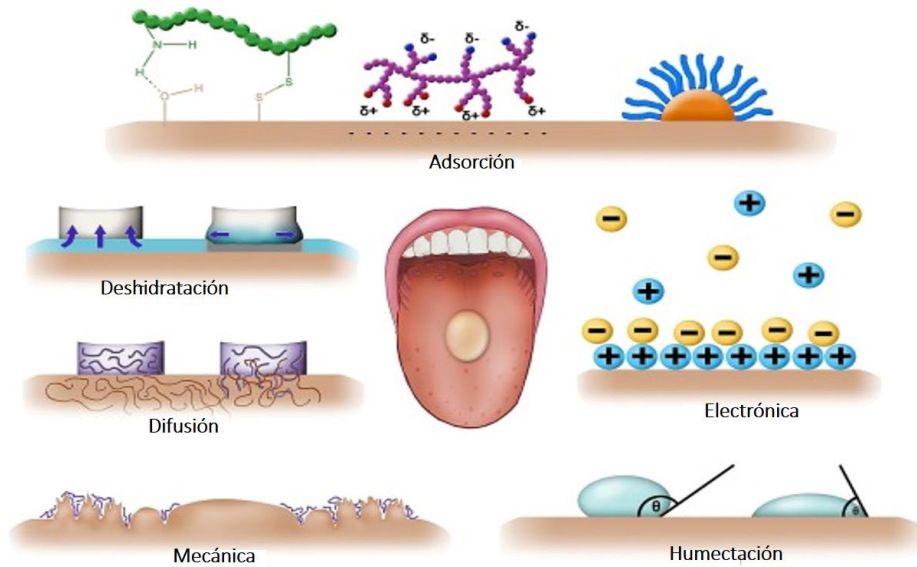


Figura 8. Teorías de la mucoadhesión (Cook, 2017)

1.18. Sistemas de liberación de los mucoadhesivos

En el estudio de los mucoadhesivos aún quedan muchos desafíos terapéuticos, debido a la retención y el mantenimiento de la administración de medicamentos en el sitio de aplicación, así como a las tecnologías de fabricación. Es posible diseñar estos sistemas para una liberación rápida o lenta, dependiendo del período de acción deseado. La liberación se puede controlar mediante la velocidad de desintegración, que depende de varios factores, como el tipo y la concentración del polímero, el método de preparación y otros excipientes incluidos (Timur, 2019).

1.18.1. Sistemas matriciales (bidireccionales)

En estos sistemas, el fármaco y otros aditivos se dispersan o disuelven uniformemente en una matriz polimérica y sus propiedades de liberación están influenciadas por la penetración a través de la red polimérica. Las láminas bucales bidireccionales liberan fármacos tanto en la mucosa como en la boca. Por lo tanto,

la absorción parcial y la menor biodisponibilidad del fármaco son los efectos negativos más importantes de un diseño bidireccional (Shirvan, 2019).

1.18.2. Sistemas unidireccionales

Las películas incluyen una capa o capas de polímeros que contienen medicamentos y aditivos, así como una capa de respaldo impermeable para controlar la velocidad de liberación del medicamento y evitar la deformación del parche y la pérdida del medicamento (fig.9 a). Por lo general, este tipo de diseño se usa para la liberación local y sistémica del fármaco. En los sistemas de membrana, se pueden usar varios diseños para la administración y el tratamiento de medicamentos. Por ejemplo, en el primer diseño, un sistema de doble capa que incluye una capa protectora de respaldo y una capa de polímero mucoadhesivo que contiene el medicamento, se puede usar como una vacuna de mucosa sin agujas (fig. 9 b). En otro diseño, hay un sistema basado en membrana que consta de dos capas con propiedades de liberación rápida y controlada, así como una capa impermeable (fig. 9 c). Este es un diseño adecuado para el control de la exudación y el alivio del dolor en la primera vez del tratamiento. En el tercer tipo, además de la presencia de una capa protectora no penetrante, se usa un fármaco que contiene polímero no adherente y una matriz de polímero mucoadhesivo para crear un sistema de liberación controlada (fig.9 d). Para todos los diseños mencionados anteriormente, el fármaco se libera en el sitio de absorción y la membrana mucosa sin pérdida de fármaco ni penetración de saliva en la capa mucoadhesiva contenida en el fármaco (Shirvan, 2019).

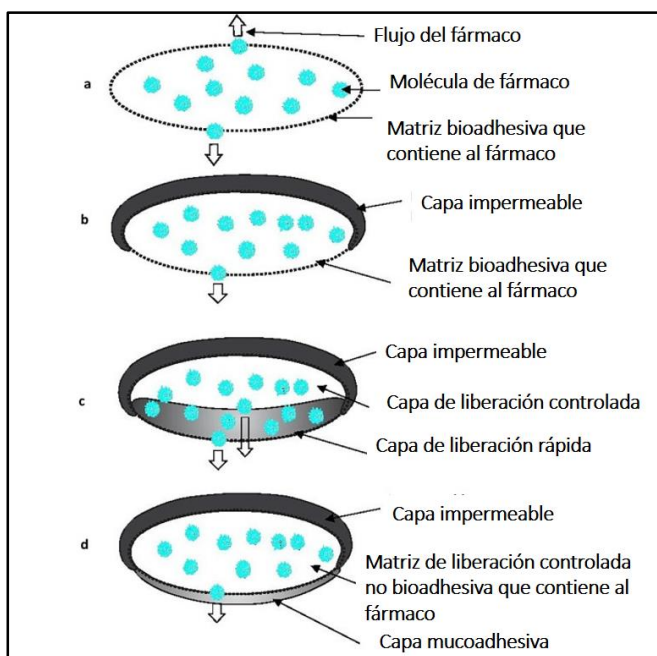


Figura 9. Diseños de películas bucales (Shirvan, 2019)

1.19. Películas mucoadhesivas en el mercado

Las películas han demostrado ser plataformas prometedoras para la administración de medicamentos, debido a su flexibilidad, fabricación rentable y cumplimiento superior del paciente. Las películas cargadas con medicamentos solubles en agua ya han llegado al mercado (Figura 10), por ejemplo, Zuplenz® de MonSol Rx®, Gas-X® de Novartis® y RapidFilms® de Labtec®, entre otras (Tabla 10) (Timur, 2019). Por otra parte, el desarrollo de las películas mucoadhesivas sigue en investigación, prometiendo ampliar la administración de fármacos que aún no se encuentran en estas formas farmacéuticas como se muestra en la tabla 11.

Tabla 10. Curriculum vitae de los 45 productos de películas mucoadhesivas que se encuentran en la base de datos de Cortellis™.

Principio activo	Indicación terapéutica	Tecnología	Compañías	Estado	Marca	Formas de dosificación anteriores
Apomorfina	Enfermedad de Parkinson	Cynapsus_ película sublingual bioerosionable mucoadhesiva	Cynapsus Therapeutics Inc	Fase clínica 1		Inyección (SC)
Buprenorfina	Dolor	Mucoadhesivo bioerosionable (BEMA)	BioDelivery Sciences International (BDSI) Endo International plc	Fase clínica 3	Belbuca™	Tableta sublingual; parche transdérmico
Buprenorfina	Neuralgia postherpética	Parche oral, Toyobo	Fuso Pharmaceutical Industries Ltd.	Descubrimiento		Tableta sublingual; parche transdérmico
Buprenorfina/naloxona	Dependencia de opioides	Mucoadhesivo bioerosionable (BEMA)	BioDelivery Sciences International (BDSI)	Registrado	Bunavall™	Tableta sublingual; película sublingual
Buprenorfina/naloxona	Dependencia de opioides	PharmFilm	Reckitt Benckiser plc	Lanzado	Suboxone®	Tableta sublingual
Cetirizina HCl	Alergia	Bio-FX	NAL Pharma	Descubrimiento		Tableta recubierta con película, tableta masticable; solución oral
DBP-166	Dolor	Solubles	Meldex International plc	No se informó desarrollo		NA
Donepezil	Enfermedad de Alzheimer	Bio/FX	NAL Pharma	Descubrimiento		Tableta bucodispersable; película oral
Diclonina	dolor	Mucoadhesivo bioerosionable (BEMA)	Atrix Laboratories	No se informó desarrollo		Pastilla; aerosol para la garganta, vendaje líquido
Epinefrina	Alergia	PharmaFilm	MonoSol Rx LLC	No se informó desarrollo		Inyección (IM)
Escitalopram	Depresión	Tecnología Pharmaform	Auxilium Pharmaceuticals Inc	No se informó desarrollo		Tableta; solución oral
Fentanilo	Dolor	Tecnología PharmaForm	Auxilium Pharmaceuticals Inc	No se informó desarrollo		Tableta sublingual y bucal, parche transdérmico, pastillas, spray nasal

Tabla 10 (continuación)

Principio activo	Indicación terapéutica	Tecnología	Compañías	Estado	Marca	Formas de dosificación anteriores
Fentanilo	Dolor	Película adhesiva y desintegrable	KyuKyu Pharmaceutical Co Ltd. Nippon Kayaku Co Ltd.	Fase clínica 2		Tableta sublingual y bucal, parche transdérmico, pastillas, spray nasal
Fentanilo	Dolor	Mucoadhesivo bioerosionable (BEMA)	BioDelivery Sciences International (BDSI) Meda	Lanzado	Onsolis® (USA) BreakyITM (EU)	Tableta sublingual y buccal, tabletas, parche transdérmico, pastilla, spray nasal
Fentanilo	Dolor	Bio-FX	NAL Pharma	Descubrimiento	Fatanix	Tableta sublingual y bucal, parche transdérmico, spray nasal
Péptidos GLP-1	Diabetes mellitus	PharmFilm	MonoSol Rx LLC Midatech Group Ltd	Descubrimiento		Parche transdérmico, inyección (IV)
Granisetron	Emesis	Bio-FX	NAL Pharma	Descubrimiento		Parche transdérmico, inyección (IV)
Insulina	Diabetes mellitus	PharmFilm	Midatech Ltd. MonoSol Rx LLC	Clínica		Inyección(SC), polvo para inhalación
Insulina	Diabetes mellitus	Plataforma de vendaje de elución	Pharmedica Ltd.	No se informó desarrollo		Inyección(SC), polvo para inhalación
Nanopartículas de insulina	Diabetes mellitus	PharmFilm	MidaSol Therapeutics	Fase clínica 1		Inyección(SC), polvo para inhalación
Nanopartículas de insulina / GLP-1	Diabetes mellitus	PharmFilm	MonoSol Rx LLC Midatech Group Ltd.	Descubrimiento		NA
INT-0031/2012	Hiperplasia de próstata	VersaFilm	IntelGenx Corp	Descubrimiento		NA
Levocetirizine	Alergia	Bio-FX	NAL Pharma	Descubrimiento		Comprimido recubierto con película; solución oral; gotas orales
Maleato de midazolam	Trastornos del sueño	Aoxing_Película sublingual	Aoxing Pharmaceutical Co Inc.	No se informó desarrollo		Tabletas; inyección (IV,IM)
Montelukast	Asma, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias	Bio-FX	NAL Pharma	Descubrimiento		Tableta; tableta masticable; gránulos

Tabla 10 (continuación)

Principio activo	Indicación terapéutica	Tecnología	Compañías	Estado	Marca	Formas de dosificación anteriores
Montelukast sódico	Alergia Asma	PharmFilm	MonoSol Rx LLC	Clínica		Tableta; tableta masticable; gránulos
Multimérico-001	Infección por el virus de la influenza	PharmFilm	BiondVax Pharmaceuticals Ltd. MonoSol Rx LLC	Descubrimiento		NA
Naloxona	Dependencia de opioides	Aoxing_Película sublingual	Aoxing Pharmaceutical Co Inc	No se informó desarrollo		Inyección (IM, SC,IV); tabletas (en asociación con otros fármacos)
Nicotina	Dependencia de nicotina	Solubles	Meldex International plc	No se informó desarrollo		Pastilla, goma de mascar, parche transdérmico, película oral
Nicotina	Dependencia de nicotina	Bio-FX	NAL Pharma	Descubrimiento		Pastilla, goma de mascar, parche transdérmico, película oral
Nicotina	Dependencia de nicotina	Película adhesiva y desintegrable	Kyukyu Pharmaceutical Co Ltd	Descubrimiento		Pastilla, goma de mascar, parche transdérmico, película oral
Oxibutinina	Vejiga hiperactiva	Tecnología PharmaForm	Auxilium Pharmaceuticals Inc	No se informó desarrollo		Tabletas; tabletas de liberación prolongada; jarabe
PediaSUNATE	Infección por <i>plasmidium</i>	Matriz de película tri-activa	CURE Pharmaceutical Inc.	Descubrimiento		NA
Rizatriptán	Migraña	PharmaFilm	MonoSol Rx LLC	Descubrimiento		Tableta; tableta bucodispersable
Beozoato de Rizatriptán	Migraña	Bio-FX	NAL Pharma	Fase clínica 1		Tableta; tableta bucodispersable
Selegilina	Enfermedad de Parkinson	Bio-FX	NAL Pharma	Descubrimiento		Tableta; liofilizado oral
Citrato de sildenafil	Disfunción eréctil	Bio-FX	NAL Pharma	Fase clínica 1		Tableta masticable y recubierta con película; película oral
Sumatriptán	Migraña	Bio-FX	NAL Pharma	Descubrimiento		Inyección (SC), solución nasal
Taladafil	Disfunción eréctil	Bio-FX	NAL Pharma	Descubrimiento		tableta recubierta con película

Tabla 10 (continuación)

Principio activo	Indicación terapéutica	Tecnología	Compañías	Estado	Marca	Formas de dosificación anteriores
Testosterona	Reemplazo de testosterona	PharmaFilm	MonoSol Rx LLC	Fase clínica 2		Inyección (IM); parche transdérmico; cápsulas blandas; gel tópico
Tropicamida	Sialorrea	Mucoadhesivo Listerine	NeuroHealing Pharmaceuticals Inc	Fase clínica 2		Solución oftálmico
Zolmitriptán	Migraña	Bio-FX	NAL Pharma	Descubrimiento		Tableta bucodispersable y recubierta con película; aerosol nasal
Zolpidem	Trastornos del sueño	Mucoadhesivo bioerosionable (BEMA)	BioDelivery Sciences International (BDSI)	No se informó desarrollo		Tableta recubierta con película, tableta sublingual

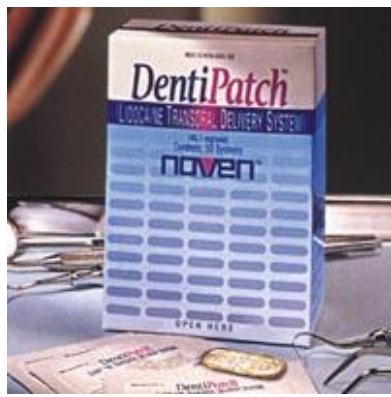


Figura 10. Presentaciones comerciales de algunas películas mucoadhesivas. Fuente, imágenes tomadas de plataformas electrónicas de servicio de farmacia (2021).

Tabla 11. Mucoadhesivos en investigación.

Producto	Agente activo	polímero	Método de formulación	Indicación terapéutica	REFERENCIA
Películas mucoadhesivas de nanosuspensiones.	Clotrimazol	Mezcla polimérica de ácido hialurónico funcionalizado con catecol (HA-cat) / alcohol, polivinílico (PVA)	Fundición con disolvente	Candidiasis bucal	(Pornpitchanarong, 2020)
Película mucoadhesiva oral	Clorhidrato de bencidamina Clorhidrato de lidocaína	Quitosan de bajo peso molecular, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio	Película multicapa	Úlceras mucosas	(Alves, 2020)
Película mucoadhesiva oral	Azul de metileno	Poloxámero 407 (P407), alcohol polivinilo (PVA) y polivinilpirrolidona (PVP)	Fundición con disolvente	Inactivación de Candidiasis bucal	(Vecchi, 2020)
Película mucoadhesiva vaginal	Tenofovir	Goma de xantano o tragacanto	Película multicapa	Tratamiento para VIH-1	(Carzola, 2020)
Discos mucoadhesivos vaginales	Tenofovir Dapirivina	Hidroxipropilmetilcelulosa	Fundición con solvente	Prevención de VIH	(Notorio F. M., 2020)
Película mucoadhesiva vaginal	Tenofovir	Quitosano	Película multicapa	Tratamiento para VIH	(Cazorla, 2020)

Capítulo 2. Métodos de Fabricación de películas

2.1. Métodos de fabricación

Existen diferentes diseños y métodos de fabricación, como el electrohilado, la electropulverización y las técnicas de impresión 3D, que se consideran métodos novedosos y eficientes para la preparación de películas con algunas características únicas que los enfoques tradicionales, como la fundición con solvente (Shirvan, 2019).

Convencionalmente las películas para productos biológicos se fabrican por moldeo, pero los desarrollos recientes han demostrado el potencial de la extrusión de fusión en caliente y, más recientemente, la impresión por chorro de tinta como estrategias prometedoras (Montenegro, 2016).

2.2. Moldeo (Solvent Casting)

Entre varias técnicas de fabricación de películas, el moldeo es un método factible, preferible e indudablemente ampliamente utilizado principalmente debido al proceso de fabricación sencillo y al bajo costo de procesamiento (Karki, 2016). Este tipo de técnica es bastante conocida debido a que es usada para producir bajas cantidades de algún producto en especial. Primordialmente este proceso (Figura 11, Figura 12) caracteriza por utilizar algún disolvente en el material polimérico, donde luego de tener una mezcla en estado líquido es vertida en un molde esto con el fin de evaporar el disolvente y a su vez la obtención de una película (Pérez, 2016).

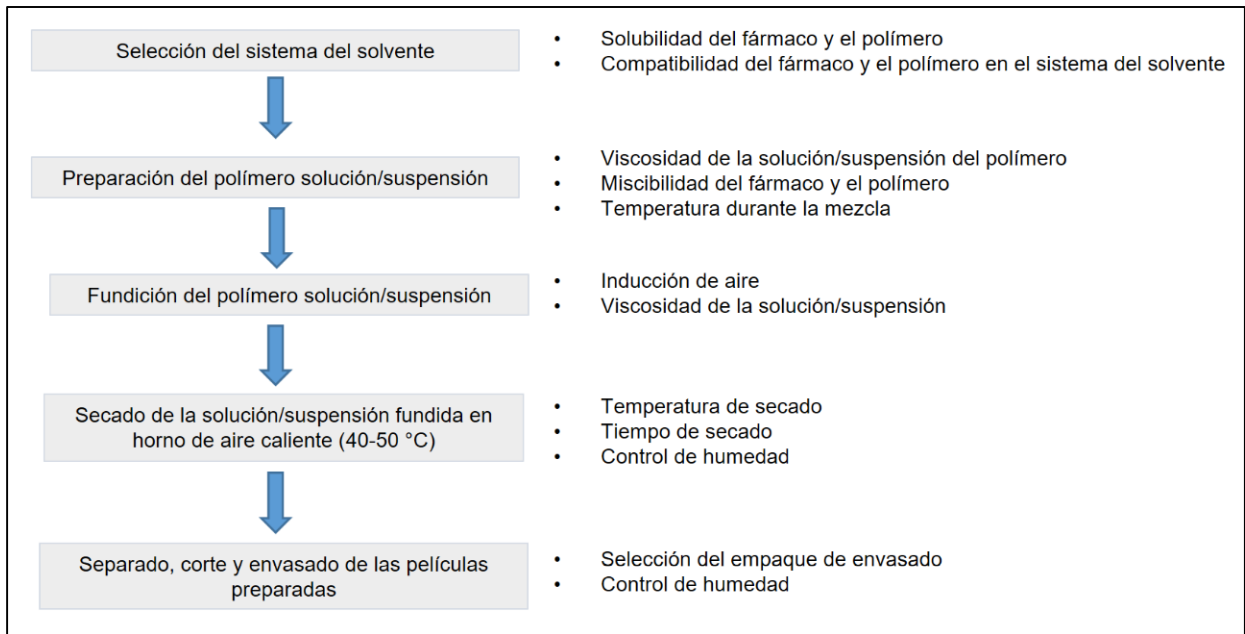


Figura 11. Método de moldeo, parámetros de control de calidad en cada paso (Pérez, 2016).

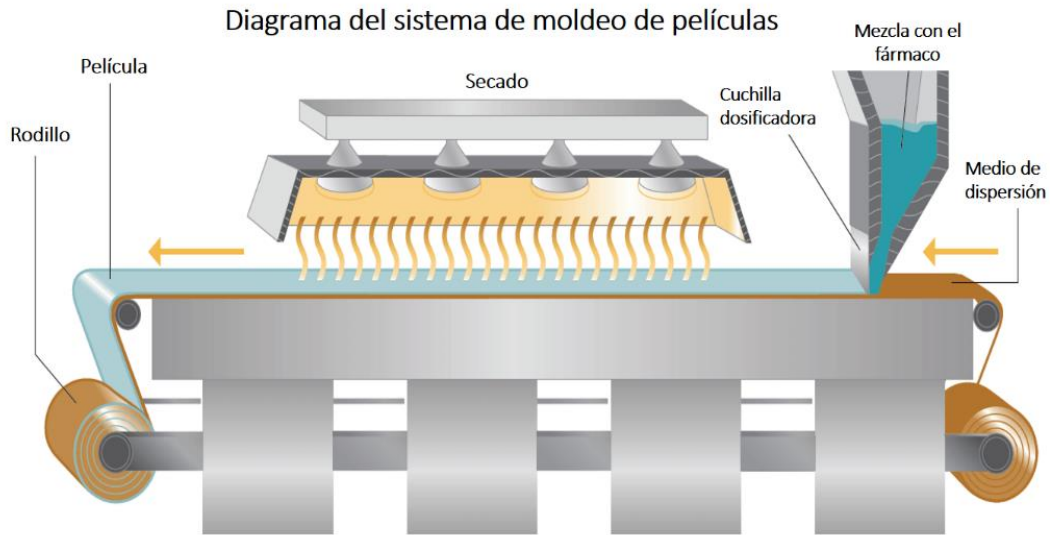


Figura 12. Fabricación comercial de películas basadas por el método de moldeo (Karki, 2016)

2.3. Extrusión por fusión en caliente

La extrusión por fusión en caliente (HME: Hot Melt Extrusion de sus siglas en inglés) se ha revelado como una tecnología con pocas desventajas y se considera una tecnología exitosa para un amplio espectro de aplicaciones en la industria farmacéutica (Tabla 12), con robustez probada para numerosos sistemas de administración de fármacos. Algunas de las aplicaciones más conocidas son para enmascarar el sabor de fármacos, mejorar la solubilidad de compuestos poco solubles en agua, controlar ampliar, sostener, y dirigir la administración de fármacos y también preparación de nanopartículas (Simões, 2019).

HME no contiene solventes, se adapta a la fabricación continua y es un proceso económico (Bhagurkar, 2019). HME implica calentar la mezcla de polímero y fármaco en un barril y forzarla a través de una matriz para obtener gránulos o películas. El calor y la cizalladura a través de los elementos de mezcla aseguran la mezcla uniforme de todos los componentes (Mendoza, 2018).

Para llevar a cabo este método se deben considerar los siguientes aspectos:

- La estabilidad química y térmica de los extruidos.
- El estado físico sólido de los extruidos.
- La interacción fármaco-polímero
- La miscibilidad / solubilidad de los sistemas fármaco-polímero.
- Las propiedades reológicas de los extruidos.
- Las propiedades fisicomecánicas de las películas producidas por extrusión de fusión en caliente.
- La disolución de partículas de fármaco a partir de extruidos (Cazorla, 2020).

Tabla 12. Beneficios y limitaciones de la HME (Patil H. T., 2016)

Beneficios	Limitaciones
Proceso continuo	Procesamiento de compuestos termolábiles
Alto rendimiento	Número limitado de polímeros termoestables
Técnica sin disolvente	Alto porte de energía
Aumenta la solubilidad y biodisponibilidad de medicamentos poco solubles en agua	Requiere materias primas con propiedades de alto flujo
No se requiere procesamiento posterior	
Amplia aplicación en la industria farmacéutica	
Útil para ingredientes farmacéuticos activos (api) de bajo índice de compresibilidad	
Comparativamente estable termodinámicamente	

2.3.1. Mecanismo de la HME

El proceso de extrusión puede cambiar las propiedades físicas de una sustancia cuando se fuerza a través de un orificio o matriz en la extrusora de fusión en caliente en condiciones controladas. El componente principal de HME es la extrusora (Figura 13). Algunos de los elementos básicos que se ensamblan para hacer un extrusor incluyen un motor, un cilindro de extrusión, tornillos giratorios en el cilindro y un troquel u orificio que se conecta al final de la extrusora. El cilindro de extrusión que contiene los tornillos giratorios a menudo se compone de varias secciones que se atornillan entre sí. La extrusora contiene calentadores que proporcionan calor para la fusión o ablandamiento de los materiales. Los tornillos de la extrusora pueden proporcionar esfuerzo cortante y una mezcla intensa de los materiales. La fricción creada por los tornillos en el cilindro y el calor proporcionado hacen que el material polimérico se derrita. Luego, el tornillo transporta el material derretido por el barril. La extrusora se controla a través de un control eléctrico

central, que está conectado directamente a la unidad de extrusión. Algunos de los parámetros de procesamiento que se pueden controlar son la velocidad del tornillo en revoluciones por minuto (RPM), la velocidad de alimentación, la temperatura a lo largo del barril y la matriz, y el nivel de vacío para la desvolatilización (Tan, 2018).

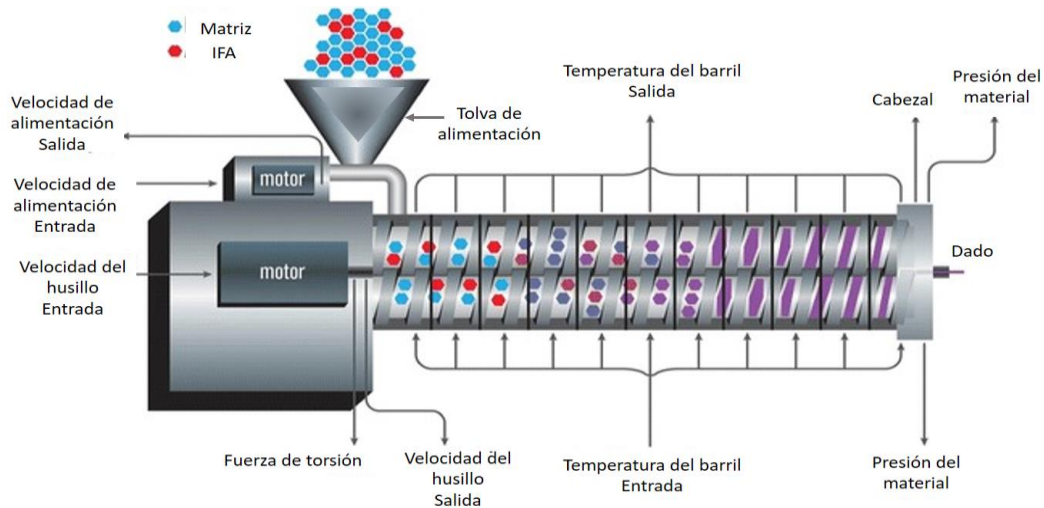


Figura 13. Extrusora de fusión en caliente típica (Tan, 2018).

2.5. Impresión 3D

La impresión 3D (también conocida como tecnología de creación rápida de prototipos o fabricación aditiva) puede construir fácilmente estructuras 3D diseñadas por un software informático, desbloqueando diseños innovadores de productos complejos con un rendimiento innovador (Radacsi, 2020).

La tecnología de impresión 3D, y especialmente el método de moldeado por deposición fundida (FDM), recientemente ha proporcionado un enfoque eficiente para el rápido desarrollo de formulaciones orales personalizadas, que exhibieron una aceleración controlada y dirigida a las propiedades de liberación (Eleftheriadis G. M., 2020). En FDM, los filamentos cargados de fármaco se preparan por extrusión de materiales fundidos (HME) y se alimentan a una impresora 3D FDM (Figura 14), donde los filamentos son forzados a través de una boquilla calentada y los hilos fundidos se depositan capa por capa para formar una forma de dosificación deseada (Wei, 2020). El proceso permite el depósito de gotas líquidas que

contienen el ingrediente farmacéutico activo (API) en un sustrato comestible, mientras que el tipo de formulación se basa en patrones digitales prediseñados. En este contexto, los pulsos térmicos generados por el dispositivo de impresión producen una burbuja de vapor, cuya expansión fuerza la tinta líquida a través de una boquilla de impresión (Eleftheariadis, 2018).

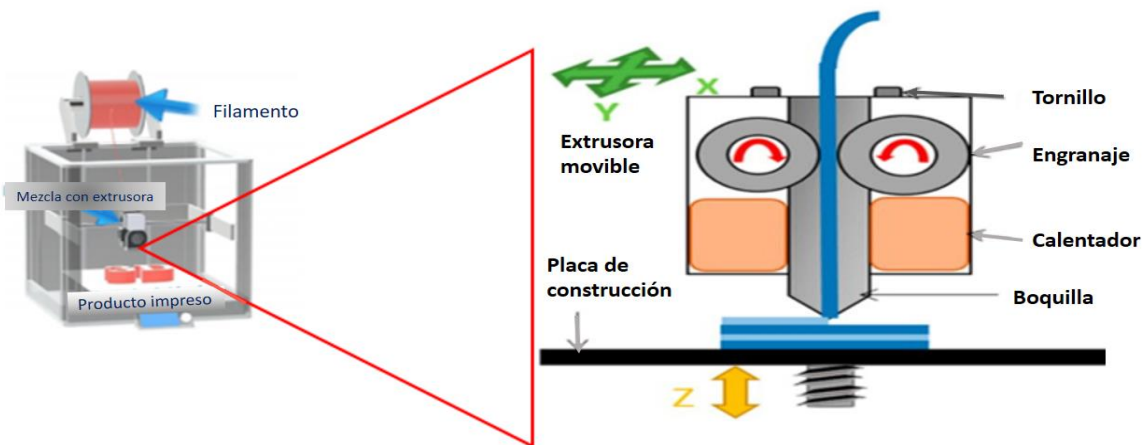


Figura 14. Impresión 3D mediante el método de moldeado por deposición fundida (FDM) (Radacs, 2020).

2.6. Electrohilado

El electrohilado es un proceso simple, versátil y prometedor para producir películas nanofibras continuas a partir de polímeros debido a arreglos específicos de fibras. Debido a las características únicas de las fibras electrohiladas, por ejemplo, alta relación superficie-volumen y alta densidad de poros en una escala de longitud submicrométrica de la estera de fibra obtenida, estas fibras son excelentes candidatas para diversas aplicaciones, incluida la filtración, curación de heridas, andamios en ingeniería de tejidos, administración de fármacos, inmovilización de enzimas y biosensores (Deng, 2018). Se ha demostrado que las películas mucoadhesivas nanofibras evitan la eliminación rápida de nanopartículas de los sitios de aplicación, mantienen un gradiente de concentración a largo plazo de nanopartículas en la superficie de la mucosa y garantizan la difusión unidireccional de nanopartículas hacia las superficies de la mucosa por medio de una capa o capas superficiales impermeables que se enfrenta a la cavidad bucal (Mašek J. L., 2017)

El electrohilado se inicia cuando se aplica voltaje en la punta de la aguja donde se forma una gota (en forma de cono) de solución de polímero como consecuencia de su polarización electrostática. Cuando la fuerza del campo eléctrico es mayor que la tensión superficial, la solución de polímero es expulsada hacia el colector en forma de un hilo. En el trayecto hacia el colector, el solvente se evapora para dar lugar a la formación de una nanofibra que se deposita en el colector, formándose una membrana no tejida (Figura 15) (Palo, 2017).

Clitherow, K. y colaboradores han fabricado un parche electrohilado (Tabla13, Tabla 14) con propiedades mucoadhesivas con el potencial de administrar fármacos a las lesiones orales durante un período prolongado. El parche muestra una buena adhesión a los tejidos orales y es bien tolerado sin una citotoxicidad o irritación significativa tanto en un modelo porcino como en voluntarios sanos. En el documento se demostró por primera vez la permeación dirigida de lidocaína en la mucosa bucal porcina ex vivo liberada de parches electrohilados mucoadhesivos para su uso como vehículo de administración local de fármacos por vía bucal (Clitherow, 2019) .

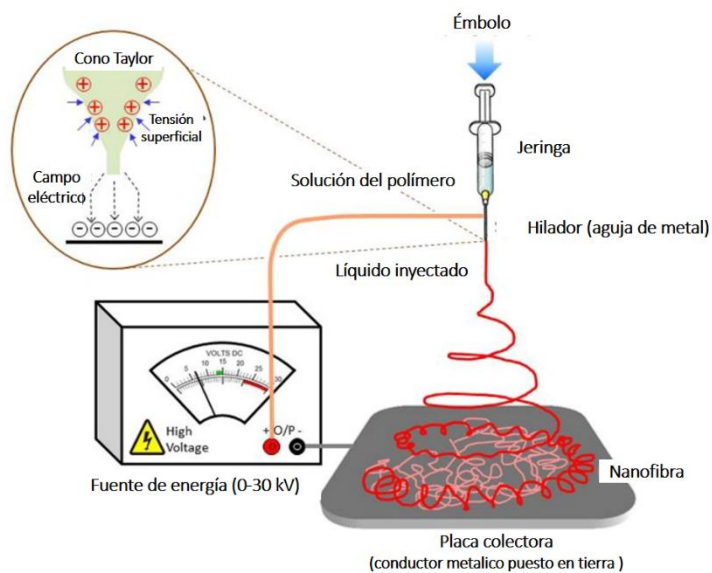
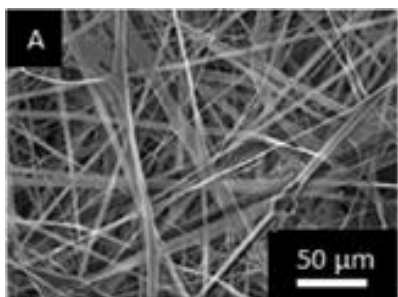


Figura 15. Montaje de aparatos de electrohilado y malla de nanofibras (Ghosal, 2018).

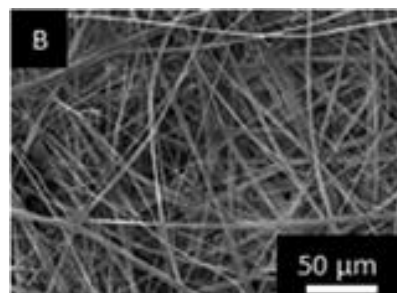
Tabla 13. Formulación de un parche electrohilado mucoadhesivo (Clitherow, 2019)

Formulación	% (P / P)	Mezcla	% (P / P)
Mezcla de fármaco electrohilado (lidocaína)	3	Polivinilpirrolidona (PVP)	10
		Eudragit RS100	12.5
		Poli (óxido de etileno) (PEO)	10
Etanol	97		

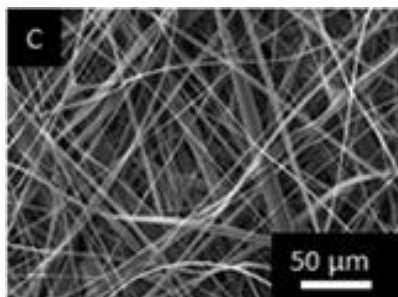
Tabla 14. Diámetro de fibras de un parche electrohilado (Clitherow, 2019)



Diámetros de fibras sin fármaco variaron de $2,28 \pm 1,35 \mu\text{m}$.



Diámetro de fibras cargadas con lidocaína HCl de $1,98 \pm 1,50 \mu\text{m}$.



Diámetro de fibras cargadas con base de lidocaína de $2,42 \pm 2,09 \mu\text{m}$

2.8. Películas multicapas

Las películas mucoadhesivas con una o más capas o películas basadas en hidrogel termorresistente pueden estar compuestas por polímeros sintéticos o naturales. En la forma de dosificación, el fármaco se libera de la matriz a la cavidad oral debido a la erosión y se controla la difusión. La selección de polímeros adecuados permite la modulación de propiedades diseñadas para películas orales. Los polímeros que se utilizan principalmente como mucoadhesivos son polímeros predominantemente hidrófilos que se hinchan y permiten interacciones en cadena con las moléculas de mucina. Ejemplos de estos polímeros hinchables incluyen hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa de sodio (CMC), polivinilpirrolidona (PVP) y quitosano (CH) (Alves, 2020).

La investigación sobre películas bicapa o multicapa hasta ahora se centra en películas bucales, películas bicapa sublinguales y películas vaginales. En las películas bucales, el uso de diferentes tipos de capas puede conducir a una liberación unidireccional del fármaco, una liberación controlada del fármaco, mejores propiedades mucoadhesivas y puede influir en el tiempo de desintegración. (Visser, 2017). Ha habido un trabajo reciente en el desarrollo de películas multicapa para aumentar la carga de fármaco o lograr propiedades específicas como los perfiles de liberación de fármaco deseados o la mucoadhesión (Figura 16). Además, existen otros ejemplos de películas bilaminadas o multicapa que comprenden al menos una capa que consiste en un polímero hidrófobo que da como resultado una liberación sostenida más prolongada (Kevadiya, 2018).

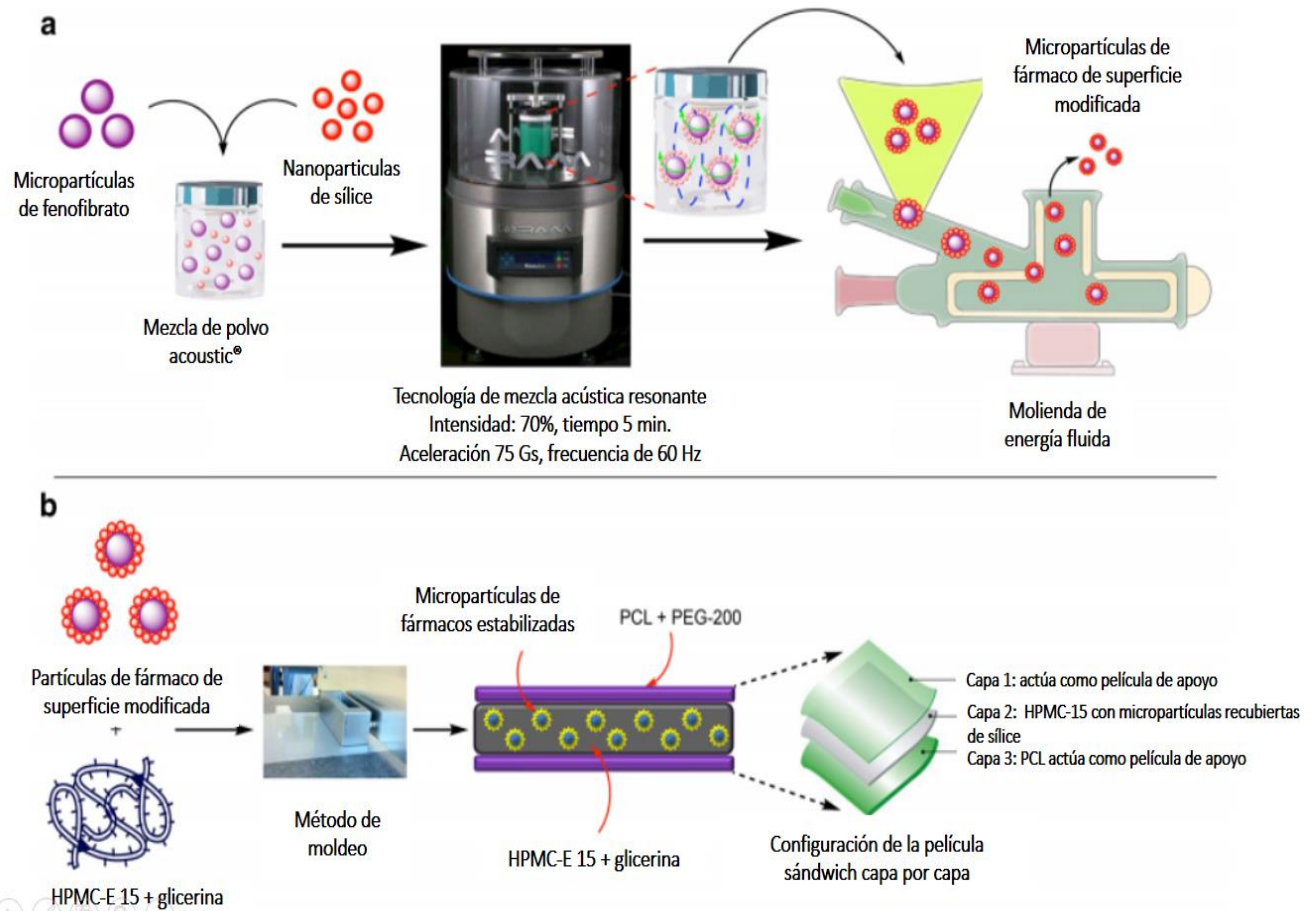


Figura 16. Representación esquemática del proceso de dos pasos involucrado en la preparación de películas intercaladas con micropartículas de superficie modificada. a Paso-1. Preparación de partículas de fármaco de superficie modificada. b Paso 2. Preparación de la película sándwich capa por capa (Kevadiya, 2018).

2.9. Electropulverización

La ionización por electrospray (Figura 17) es uno de los procesos de ionización por presión atmosférica más populares empleados en laboratorios clínicos y de investigación debido a su facilidad de uso. Este método puede producir micro / nanopartículas mucoadhesivas, que son lo suficientemente pequeñas como para pasar a través del epitelio gastrointestinal. El tamaño promedio de las partículas producidas es exactamente predecible al controlar la distancia de pulverización, el modo de pulverización (Clitherow, 2019)

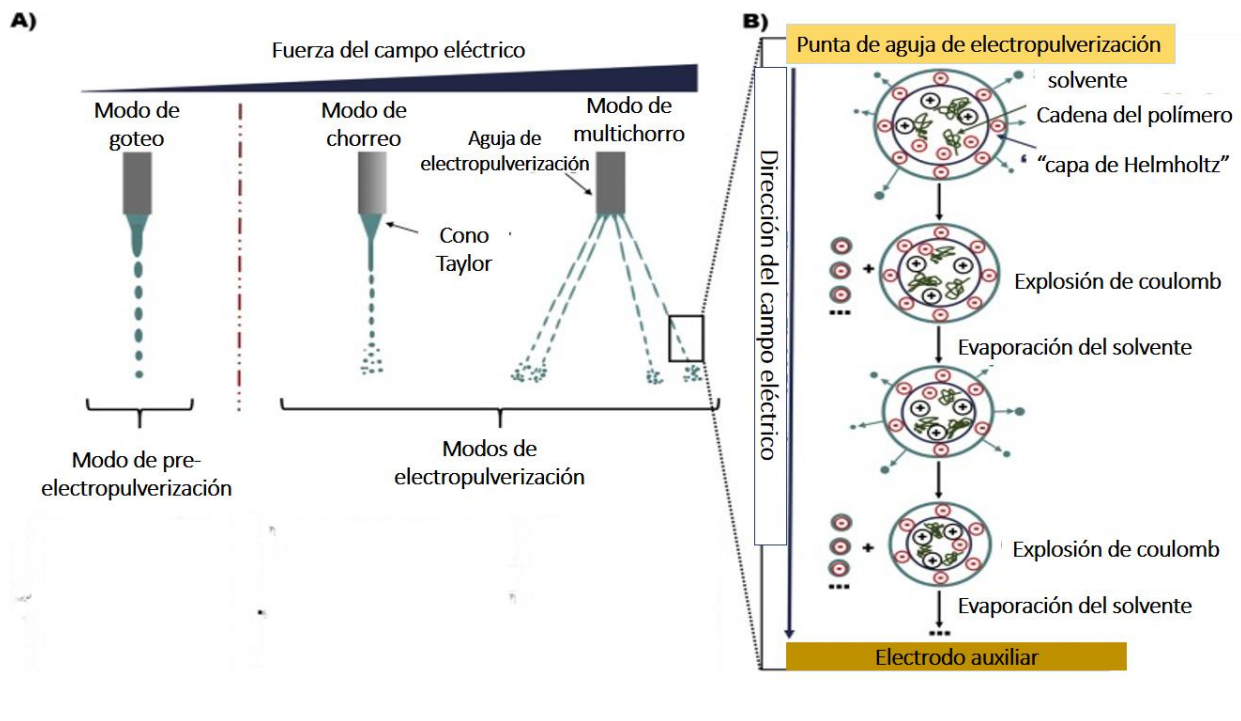


Figura 17. Influencia del campo eléctrico en el modo de electrospray y el tamaño de partícula. A) modos de electropulverización aplicados. B) Ilustración de la reducción de gotas debido a la evaporación del solvente, causando el evento de explosión de Coulomb (Rutkowski, 2019).

Capítulo 3 Métodos de evaluación (oficiales y no oficiales)

3.1. Oficiales

3.1.1. Liberación de fármacos *in vitro*

La liberación de fármaco de las películas preparadas es un requisito previo para la permeación a través del epitelio bucal. Los estudios de liberación determinan la liberación acumulativa del fármaco de la formulación en un período determinado. No específico *in vitro* todavía se ha desarrollado un método para los estudios de liberación de fármacos de películas bucales. Diferentes trabajadores utilizan aparatos de disolución estándar o modificados con ciertas modificaciones o células de difusión de Franz (FDC) para investigar la liberación del fármaco a partir de películas bucales. No obstante, en la mayoría de los estudios se ha previsto que la liberación del fármaco se produzca por un solo lado. No existe una composición exacta descrita en la USP para preparar saliva simulada, pero se ha utilizado en varias publicaciones, que constituye di hidrogenofosfato de potasio (12 mM), cloruro de sodio (40 mM) y cloruro de calcio (1,5 mM) y el pH se ha ajustado a 6,2 con hidróxido de sodio. Pocas investigaciones han utilizado el fluido de saliva simulado como medio de disolución. De manera similar, las liberaciones de fármaco de las películas bucales se determinaron utilizando tampón fosfato (pH ~ 7). Sin embargo, el agua también se ha utilizado como medio de disolución en ciertos estudios (Cilurzo, 2008).

La mayoría de los estudios han utilizado el método de paleta sobre disco como se muestra en la figura 20 (aparato 5) para evaluar la liberación de fármaco de las películas preparadas. Brevemente, la película se fija sobre una placa de vidrio y se sumerge en el medio de disolución y la paleta se hace girar a velocidad fija. Alternativamente, los estudios de liberación también se pueden llevar a cabo utilizando un aparato de disolución de tipo 1 (Figura 19) de la USP, donde los parches se fijaron al eje central utilizando adhesivo de cianoacrilato y tampón de fosfato isotónico como medio. (Nair, 2013). Para llevar a cabo la evaluación de la

liberación del fármaco otros autores también han utilizado el aparato 2 de la USP (Tejada, 2018).

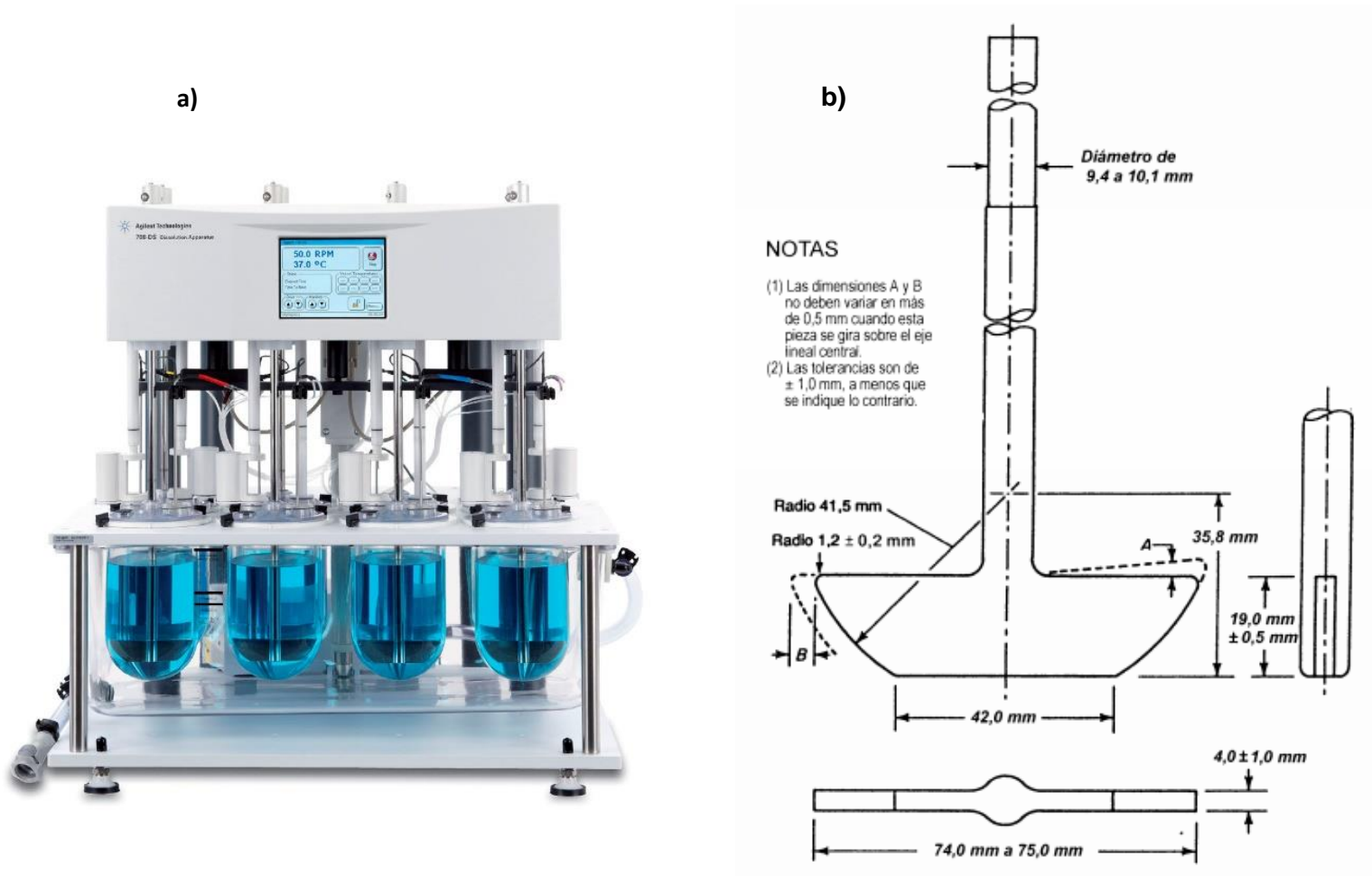


Figura 18. a) Aparato 2 (Aparato con Paleta) (Agilent technologies, 2017) ,dimensiones de la paleta (USP, 2014)

3.1.2. Disolución

La prueba de velocidad de disolución aparente, también denominada “de disolución”, es un método para medir la liberación de un principio activo, a partir de la forma de dosificación que lo contiene y la disolución de este, en el medio de la prueba (FEUM, 2011).

El capítulo 711 “Disolución” de la USP está armonizado con los textos correspondientes de la Farmacopea Europea y/o la Farmacopea japonesa. Estas farmacopeas se han comprometido a no realizar ningún cambio unilateral a este capítulo armonizado (USP, 2014). La prueba de disolución, implica una serie de variables de origen diverso que afectan el patrón de flujo hidrodinámico en la interfaz sólido-líquido, el cual a su vez es determinante en la velocidad de disolución y en la obtención de resultados reproducibles de la prueba. Por lo anterior, es de suma importancia la calificación documentada, de la calibración mecánica de aparato realizada por personal capacitado y entrenado para ello y con una serie de herramientas e instrumentos cuya calibración y funcionamiento sean trazables a un patrón de referencia sea nacional o internacional mediante un certificado de calidad, en su caso, la documentación pertinente de un laboratorio acreditado (FEUM, 2011).

Debido a la falta de métodos oficiales específicos para la evaluación de disolución para películas mucoadhesivas se han tomado métodos de la USP dirigido a otras formas farmacéuticas como son los parches transdérmicos, como referencia para la evaluación de las películas (Tabla 16). Estos métodos y aparatos se modifican con el fin de que se acoplen a la forma farmacéutica y que las condiciones no repercutan de manera desfavorable a las condiciones físicas de la película y conllevar una buena disolución para determinar el contenido de fármaco. Usualmente se utiliza el aparato 1 y el aparato 2 que establece la USP sin embargo existen ciertas desventajas en estos métodos. Cuando se utiliza el aparato 1 (Figura 19), algunos de los componentes de la formulación se pueden quedar adheridas a la malla de las canastillas, es extremadamente sensible a gases disueltos y puede existir un flujo inadecuado cuando las partículas dejan la canastilla y flotan en el medio por otra parte en el aparato 2.

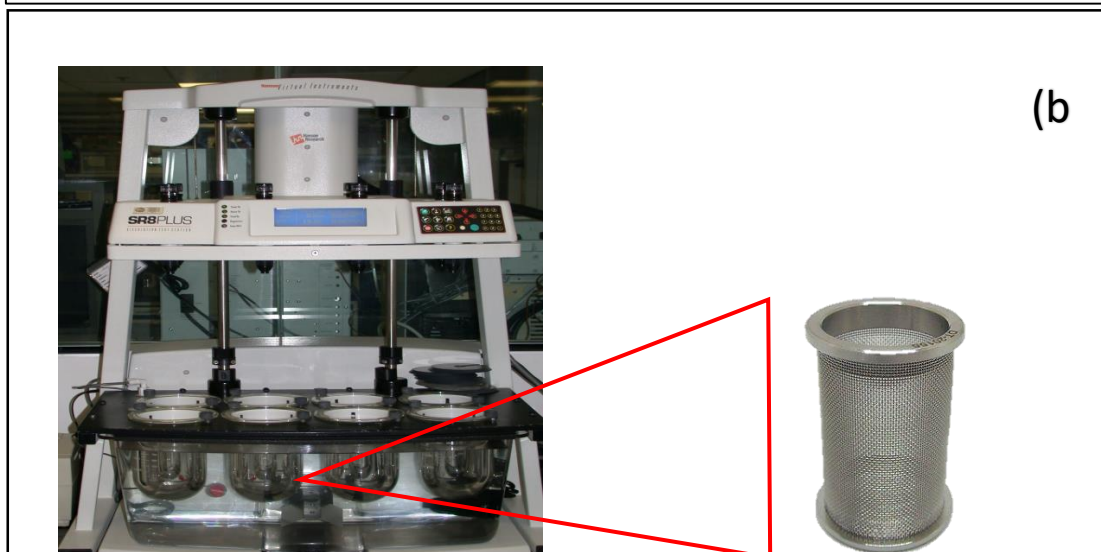
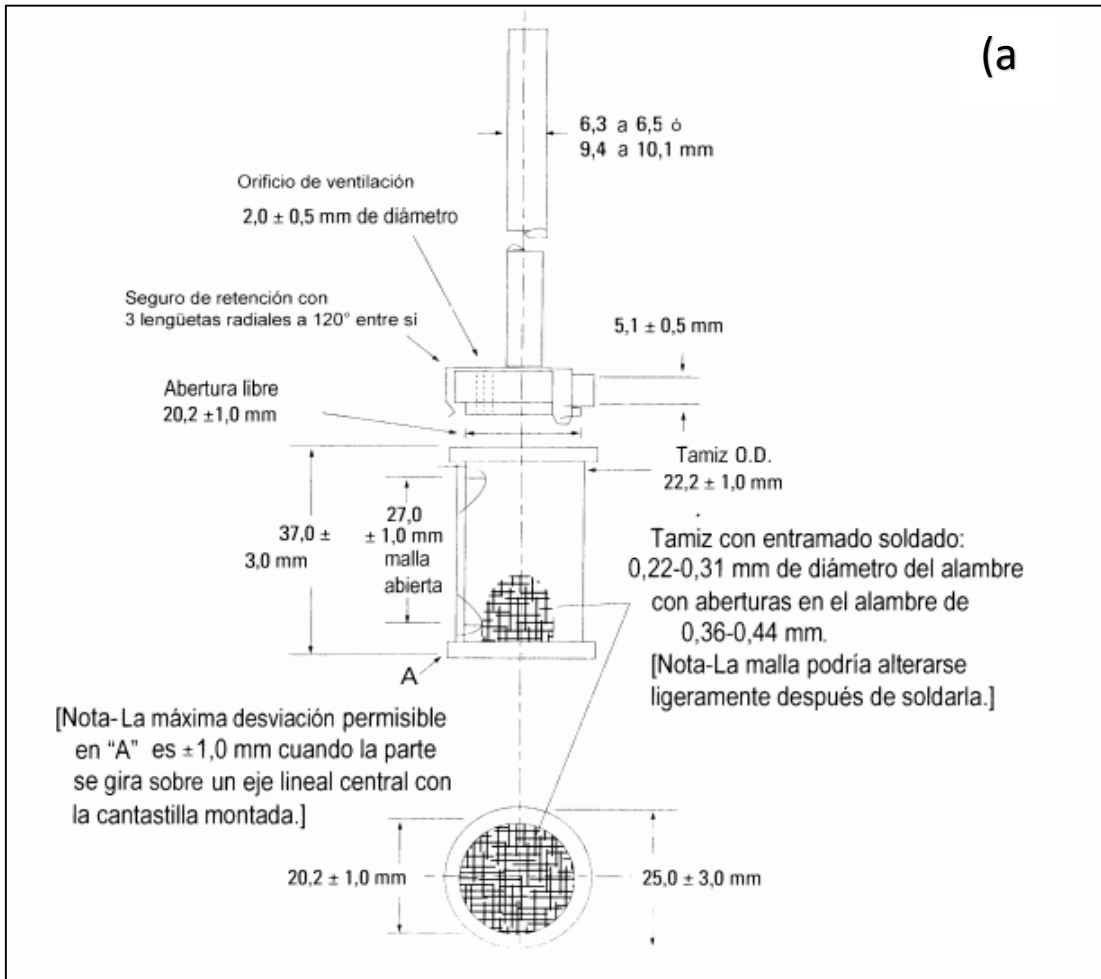


Figura 19. a) Aparato 1 (Aparato con Canastilla) (USP, 2014), b) canastilla del aparato 1. Adaptada de Agilent technologies (2017).

3.1.3. Liberación de fármaco

Esta prueba se especifica en el capítulo 724 de la USP, en el apartado titulado “sistemas de administración transdérmicos – normas generales para la liberación de fármacos” se especifica el empleo del aparato 5, 6 y 7 así como los métodos para llevar a cabo esta prueba. Se ha relacionado el uso de las metodologías de los sistemas transdérmicos para las películas mucoadhesivas ya que son estos sistemas en los que las películas mucoadhesivas encuentra similitud en algunas características.

El aparato 5 (paleta sobre disco) se le agrega un disco de acero inoxidable, cuya función es sostener el sistema transdérmico en el fondo del vaso. Pueden emplearse otros dispositivos adecuados, siempre que no adsorban o absorban ni reaccionen o interfieran con la muestra de prueba. La temperatura se mantiene a $32 \pm 0,5^{\circ}$. Se debe mantener una distancia de 25 ± 2 mm entre el aspa y la superficie del disco durante la prueba. El vaso puede estar cubierto durante la prueba para minimizar la evaporación. El disco que contiene el sistema transdérmico tiene la función de minimizar todo volumen "muerto" entre el disco y el fondo del vaso. El disco mantiene el sistema plano y se coloca de modo tal que la superficie de liberación esté paralela a la parte inferior del aspa de la paleta (USP, 2014).

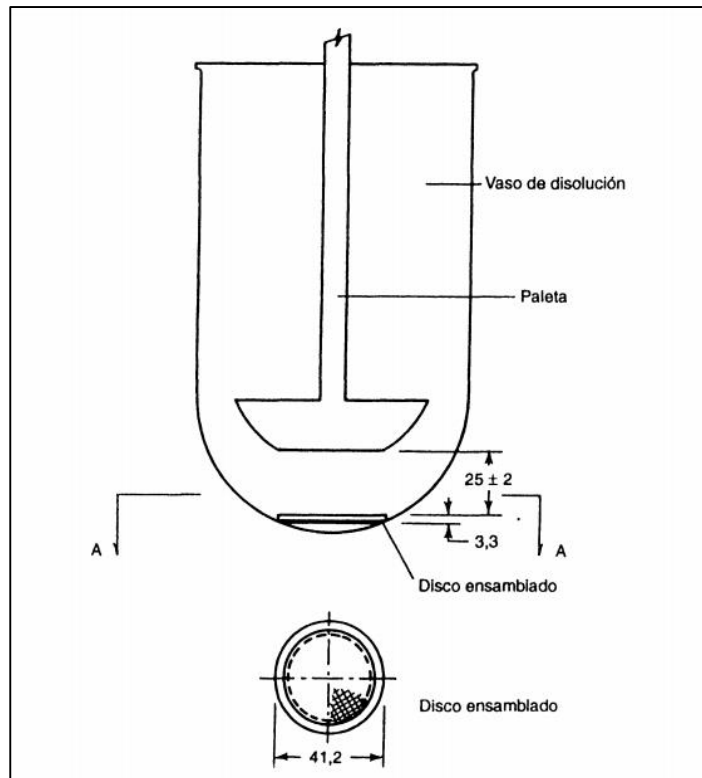


Figura 20. Paleta sobre disco (USP, 2014).

Interpretación: A menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, se cumplen los requisitos si la cantidad de ingrediente activo liberado por el sistema se ajusta a la Tabla 15 de aceptación para sistemas de administración transdérmica de fármacos. (USP, 2014)

Tabla 15. Tabla de aceptación 1, disolución (USP, 2014)

Nivel	No. de unidades analizadas	Criterios
L ₁	6	Ningún valor individual se encuentra fuera del intervalo especificado.
L ₂	6	El valor promedio de las 12 unidades (L ₁ + L ₂) se encuentra dentro del intervalo especificado. Ningún valor individual se encuentra fuera del intervalo especificado en más del 10% del promedio del intervalo especificado.
L ₃	12	El valor promedio de las 24 unidades (L ₁ + L ₂ + L ₃) se encuentra dentro del intervalo especificado. No más de 2 de las 24 unidades se encuentran fuera del intervalo especificado en más del 10% del promedio del intervalo especificado; y ninguna de las unidades se encuentra fuera del intervalo especificado en más del 20% del promedio del intervalo especificado.

Aparato 6 (cilindro), se emplea el vaso del Aparato 7 como se describe en Disolución (711), pero se debe reemplazar la canastilla y el eje con un cilindro (Figura 21) de acero inoxidable del elemento de agitación y, durante la prueba, mantener la temperatura a $32 \pm 0,5$. Los componentes del eje y del cilindro del elemento de agitación son de acero inoxidable según las especificaciones que aparecen en la tabla 19. La unidad de dosificación se coloca sobre el cilindro al comienzo de cada prueba. La distancia entre el fondo interno del vaso y el cilindro se mantiene a 25 ± 2 mm durante la prueba (USP, 2014).

Interpretación: a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, se cumplen los requisitos si la cantidad de ingrediente activo liberado por el sistema se ajusta a la Tabla de Aceptación 15 para sistemas de administración transdérmica de fármacos. Continuar efectuando los tres niveles de prueba a menos que los resultados se ajusten a L₁ o a L₂ (USP, 2014).

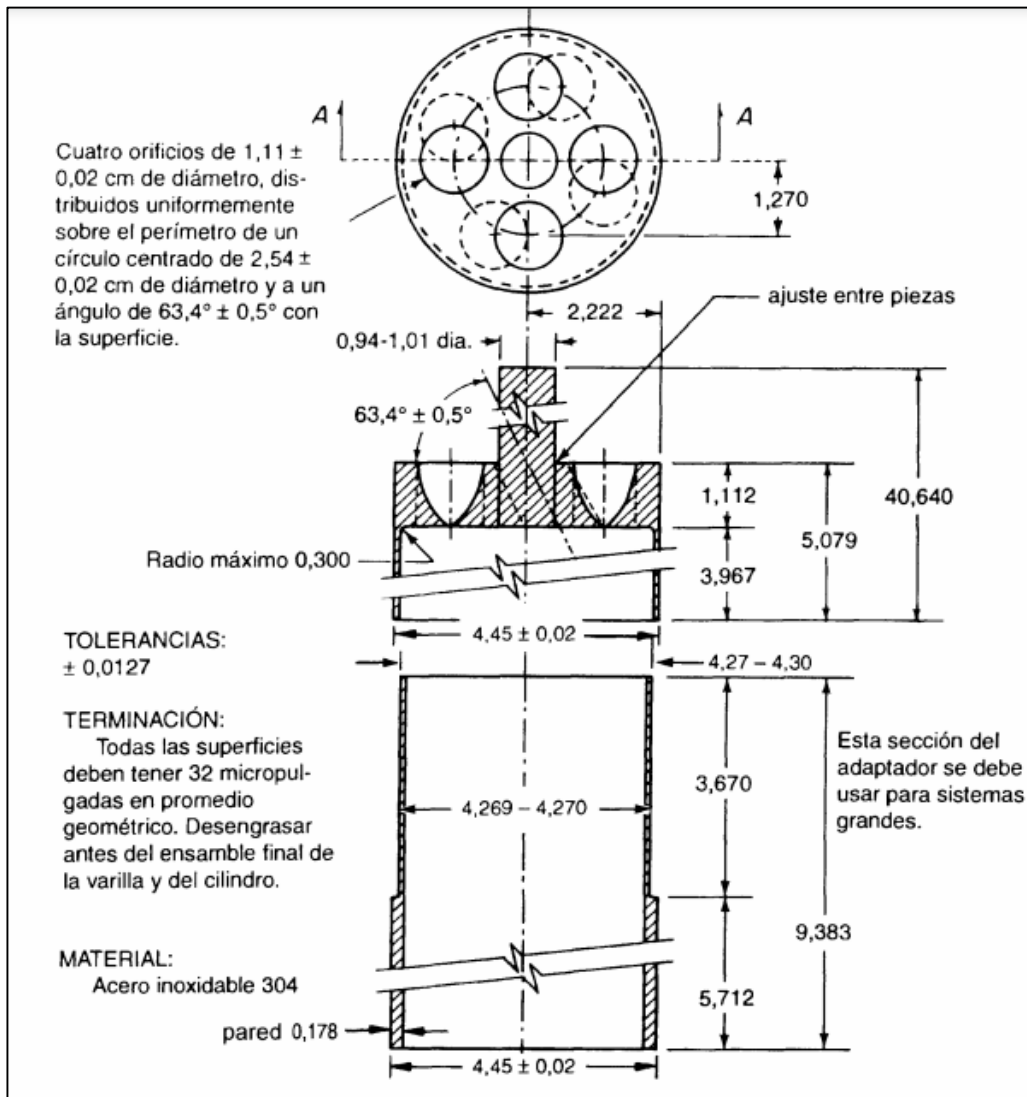
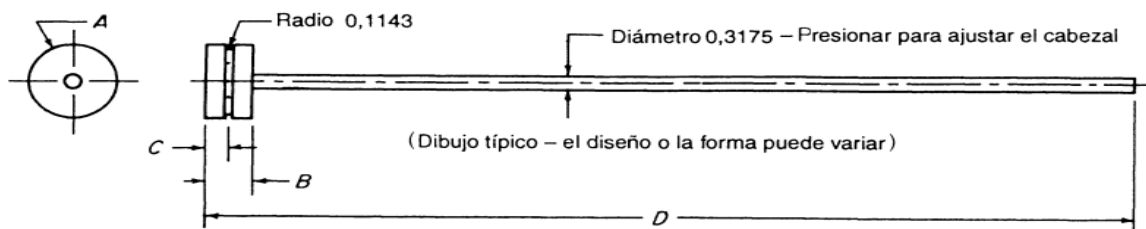


Figura 21. Elemento de Agitación de Cilindro. (Todas las dimensiones están expresadas en cm, a menos que se indique algo diferente.) (USP, 2014).

Aparato 7 (soporte oscilante, Figura 22), El equipo se compone de un grupo de recipientes para soluciones volumétricamente calibrados o tarados, hechos de vidrio o de otro material inerte adecuado, un motor y una transmisión que hacen oscilar el sistema en sentido vertical dentro de los vasos y que, de ser necesario, trasladan automáticamente el sistema en sentido horizontal hacia otra hilera de vasos y un grupo de portamuestras adecuados. Durante la prueba, los recipientes

para soluciones están parcialmente sumergidos en un baño de agua adecuado de tamaño conveniente que permita mantener la temperatura, T, dentro de los recipientes a $32 \pm 0, 5^{\circ}\text{C}$ o dentro del intervalo permitido, como se especifica en la monografía individual. Ninguna parte del equipo, ni el entorno en el cual el equipo está colocado, produce una cantidad importante de movimiento, agitación o vibración, que exceda la suave oscilación vertical del portamuestras. Es preferible emplear un aparato que permita observar el sistema y el portamuestras durante la prueba. Emplear el recipiente y el portamuestras de los tamaños que se especifican en la monografía individual (USP, 2014).

Interpretación: A menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, se cumplen los requisitos si la cantidad del ingrediente activo liberada por el sistema se ajusta a la tabla 15, para sistemas de administración transdérmica, o según se especifique en la monografía individual. Continuar efectuando los tres niveles de prueba a menos que los resultados cumplan los requisitos de L1 o de L2 (USP, 2014).



Las dimensiones están indicadas en centímetros

Sistema ^a	CABEZAL				VARILLA		ARGOLLA
	A (Diámetro)	B	C	Material ^b	D	Material ^c	(no se muestra)
1,6 cm ²	1,428	0,9525	0,4750	SS/VT	30,48	SS/P	Parker 2-113-V884-75
2,5 cm ²	1,778	0,9525	0,4750	SS/VT	30,48	SS/P	Parker 2-016-V884-75
5 cm ²	2,6924	0,7620	0,3810	SS/VT	8,890	SS/P	Parker 2-022-V884-75
7 cm ²	3,1750	0,7620	0,3810	SS/VT	30,48	SS/P	Parker 2-124-V884-75
10 cm ²	5,0292	0,6350	0,3505	SS/VT	31,01	SS/P	Parker 2-225-V884-75

^a Medidas de sistemas típicos

^b SS/VT = acero inoxidable (SS) o Teflón virgen (VT)

^c SS/P = acero inoxidable (SS) o Plexiglás (P)

Figura 22. Disco oscilante portamuestras (USP, 2014).

Tabla 16. Aplicaciones y capacidad de prueba de los instrumentos de disolución (Agilent technologies, 2017).

Instrumento de disolución (USP)	Descripción	Tipos comunes de productos
<p>Métodos con vasos con agitación. Los instrumentos de disolución con ejes de canastilla y paleta son los más utilizados en todo el mundo. Por lo general, estos métodos requieren colocar formas farmacéuticas individuales en vasos de vidrio de 1 L que contienen un volumen fijo de líquido, denominado medio de disolución</p>		
<p>Aparto 5, paletas sobre disco</p>	<p>Instrumento de paleta giratoria con un sistema para parches transdérmicos sujeto a una malla de acero inoxidable y un conjunto de anillo; va situado en el fondo de un vaso.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Parches transdérmicos
<p>Aparato 6, cilindros rotatorios</p>	<p>Instrumento de disolución giratorio que utiliza un cilindro rotatorio en el que se coloca un parche transdérmico; el cilindro realiza la mezcla por convección.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Parches transdérmicos
<p>Métodos reciprocantes. La forma farmacéutica se coloca en una cámara a través de la cual el medio fluye en direcciones alternas, o bien en o dentro de numerosos soportes diseñados específicamente para nuevas formas farmacéuticas de liberación prolongada. Los cilindros o soportes normalmente realizan un movimiento reciprocante en vasos de 300 ml, aunque también hay disponibles vasos de mayor y menor tamaño</p>		
<p>Aparato 7, soporte de movimiento alternativo</p>	<p>Soportes diseñados para formas farmacéuticas de liberación sostenida o prolongada, incluidos productos de pequeño volumen o de combinación, que realizan un movimiento alternativo de 2 cm de recorrido en vasos con volúmenes de entre solo 3 ml y 300 ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sistemas transdérmicos Bombas osmóticas, Implantes Prótesis, vasculares farmacoactivas, Sistemas de baja dosis y alta potencia

3.2. No oficiales

Las técnicas *in vitro* o *ex vivo* son cruciales en las pruebas de rendimiento de los sistemas mucoadhesivos en la administración de fármacos, son rentables para seleccionar sistemas eficientes en comparación con los métodos *in vivo*. Estos métodos son capaces de evaluar formulaciones mucoadhesivas, sin utilizar modelos animales, y pueden ofrecer una comprensión mecanicista de la mucoadhesión. Se han desarrollado numerosas técnicas para evaluar y comprender la mucoadhesión de los sistemas de administración de fármacos (Tabla 17). El desarrollo de nuevos métodos debe validarse mediante la comparación con una técnica *in vitro* estándar de otro o el rendimiento *in vivo*. Los nuevos métodos

para investigar el perfil mucoadhesivo de los sistemas de polímeros semisólidos se desarrollan típicamente internamente en equipos a medida y no se han validado, lo que enfatiza la importancia de las técnicas estandarizadas. Además, cada forma de dosificación puede requerir diferentes condiciones experimentales y la comparación solo puede ser posible dentro de los tipos de formas de dosificación (Bassi da Silva, 2018).

Teniendo en cuenta que el conocimiento sobre el mecanismo mucoadhesivo y el desarrollo de la ciencia de los polímeros es aún más avanzado, existe una necesidad creciente de tecnologías expertas para evaluar el desempeño mucoadhesivo de materiales y sistemas. Las pruebas analíticas se derivan y / o adaptan de otras técnicas preexistentes. Además, los análisis *in vitro* y *ex vivo* tienen una gran importancia en el desarrollo de sistemas de administración de fármacos mucoadhesivos, contribuyendo al rendimiento mejorado de los estudios de permeación, liberación de fármacos, estabilidad física y mecánica y / o interacción mucoso-formulación bioadhesiva. Algunas de estas pruebas permiten simular las condiciones *in vivo* y comprender el comportamiento del sistema cuando se administra al paciente. (Bassi, 2017)

Tabla 17. Pruebas en películas mucoadhesivas (Dipak, 2017).

Evaluación organoléptica (solo para películas orales)	La inspección visual de la formulación de la película desarrollada puede proporcionar resultados de las propiedades organolépticas deseadas como el color, el sabor y el gusto. El software e tongue es útil para determinar el sabor de la formulación. La uniformidad en el color y el olor junto con el buen gusto hace que el paciente sea aceptado.
Transparencia	Se mide la transmitancia de la película usando un espectrofotómetro ultravioleta (uv) de la siguiente manera: $\text{transparencia} = (\log t_{600}) / b = -\epsilon c$ donde t_{600} = transmitancia a 600 nm, b = espesor de la película (mm) y c = concentración.
Estudio de interacción	Es necesario un estudio de interacción fármaco-excipientes utilizando espectro FTIR o termograma DSC para desarrollar una película bucal eficaz.

Tabla 17 (continuación)

Porcentaje de humedad	Para determinar la estabilidad física y la integridad de la película, se determinará el porcentaje de pérdida de humedad de las películas. Pérdida de peso de película de 2 x 2 cm ² después de mantener la película en desecadores simples que contienen cloruro de calcio anhidro fundido durante 72 h. Usando la fórmula: porcentaje de pérdida de humedad = (peso inicial - peso final) / peso inicial x 100
Porcentaje de absorción de humedad	Las películas bucales se pesaron con precisión y se colocaron en los desecadores que contenían 100 mL de solución saturada de cloruro de aluminio hasta un 86% de humedad relativa. Después de 3 días, se sacaron las películas y se pesaron. porcentaje de absorción de humedad = (peso final - peso inicial) / peso inicial x 100
Uniformidad del contenido del fármaco	Se determina mediante un ensayo estándar descrito para el fármaco activo específico en cualquiera de las farmacopeas estándar. Varía en un rango de 85-115%.
Microscopía electrónica de barrido	Es una técnica muy avanzada para comprender la morfología de la superficie de películas y excipientes de fármacos.
Prueba de desintegración <i>in vitro</i>	Para una absorción efectiva a través de la mucosa oral, la película debe desintegrarse significa que se rompe en contacto con el agua o la saliva dentro 5-30s tiempo.
Estudios de disolución <i>in vitro</i>	Los estudios de disolución son importantes para determinar la liberación del fármaco activo en el medio de disolución por unidad de tiempo en condiciones controladas de interfaz líquido / sólido, concentración y 37 ± 0,5°C de temperatura y 50 rpm.

3.2.1 Espesor y uniformidad de peso.

El espesor de las películas se mide generalmente utilizando un micrómetro digital electrónico bien calibrado, un calibre de tornillo, un calibre vernier o imágenes SEM. De hecho, la medición del espesor de la película es esencial para determinar la uniformidad del espesor de la película, ya que está directamente relacionada con

la precisión de la dosis en la película. En general, una película bucal ideal debe presentar un espesor entre 50 y 1000 μm (Nair, 2013).

Para variar el peso, se pesan los parches individuales y se calculan los pesos medios. Luego, el peso promedio de los parches se resta del peso individual de los parches. Una gran variación de peso indica la ineficacia del método empleado y es probable que tenga un contenido de fármaco no uniforme (Nair, 2013).

3.2.2. Resistencia plegable

La flexibilidad de los parches bucales es un carácter físico importante necesario para una fácil aplicación en el lugar de administración. La flexibilidad de las películas bucales se puede medir cuantitativamente en términos de resistencia al plegado y se determina doblando repetidamente la película en un ángulo de 180° del plano en el mismo plano hasta que se rompe o se pliega 300 veces sin romperse. El número de veces que se pliega la película sin romperse se calcula como el valor de resistencia al plegado (Nair, 2013).

3.3. Evaluación *in-vitro* y *ex-vivo*

Para imitar las interacciones polímero-mucina en la región interfacial, se han realizado estudios reológicos con mezclas de mucina o moco y dispersiones poliméricas. Con base en la proporción de módulos, se puede obtener información sobre el tipo y grado de interacción. Sin embargo, las variaciones entre los diferentes estudios surgen del uso de diferentes tipos de mucina, así como de los parámetros de sinergia elegidos. En consecuencia, la mayoría de los métodos *in vitro* abordan solo ciertos aspectos del proceso de adhesión más complejo de las formas de dosificación en la cavidad oral, lo que hace una interpretación acertada de estos datos difíciles. El uso de diferentes sistemas de prueba *in vitro* para reflejar el rendimiento *in vivo* de la formulación es ciertamente útil, pero requiere más tiempo y, en muchos casos, es engañoso (Baus, 2019).

3.3.1. Absorción de agua

La capacidad de absorción de agua en los mucoadhesivos es de gran importancia ya que la absorción de agua proporciona una mejor bioadhesión, por otra parte, facilita la liberación del fármaco puesto que existe una correlación entre la disolución del fármaco y la absorción de agua.

Después de la aplicación de la película sobre la mucosa bucal, se produce una secuencia de procesos como la difusión de moléculas de agua en el polímero, hidratación, hinchazón, desenredo y erosión de los polímeros. La difusión de agua en la matriz produce una capa delgada que se disuelve en la superficie de la matriz. A medida que se produce la hidratación de la matriz, el fármaco se difunde. Cuanto mayor sea la penetración de los medios acuosos en la matriz, más se moverá el fármaco fuera de la matriz. Sin embargo, el comportamiento de hinchamiento de una película bucal depende en gran medida de la estructura y composición de la película (Nair, 2013).

3.3.2. Índice de hidratación

Para obtener el índice de hidratación las películas formuladas, estas son cortadas en diámetros iguales, se pesa cada una y se registra en peso inicial posteriormente se sumergen en un medio líquido de saliva artificial a una temperatura de 37°C. A intervalos de tiempo predeterminados, las películas se retiran cuidadosamente y el exceso de humedad adherida se elimina suavemente y se vuelven a pesar (Tejada, 2018).

El grado de hidratación se puede medir en términos de % de aumento de peso por la forma de dosificación. El índice de hinchazón se calcula utilizando la siguiente fórmula (Anjana, 2018):

$$\text{Índice de hidratación (S.I.)} = \frac{W_t - W_0}{W_0}$$

W_t = masa final de la película

W_0 = masa inicial de la película

3.3.3. Porcentaje de alargamiento

El alargamiento es una especie de deformación. Es un simple cambio de forma que cualquier cosa sufre cuando está bajo tensión, que se puede medir con un analizador de textura. En otras palabras, cuando una muestra se somete a tensión de tracción, la muestra se deforma y se alarga. El alargamiento elástico es importante para todo tipo de elastómeros y es el porcentaje de alargamiento que se puede estirar un material sin deformar la muestra. El alargamiento final mide la cantidad a la que se puede estirar un material antes de que se rompa. Cuando se aplica tensión a una pieza de muestra, se desarrolla tensión y la longitud de la muestra aumenta con el aumento de la cantidad de tensión aplicada. El punto en el que la pieza de muestra se rompe después de un aumento suficiente de la longitud se denomina rotura por alargamiento porcentual. Hay informes disponibles en los que las películas bucales han mostrado un porcentaje de alargamiento de hasta el 40%. Se ha informado de que el tipo y contenido de polímero, la cantidad de plastificante y el fármaco tienen un efecto profundo en el porcentaje de alargamiento de la película (Nair, 2013).

Hoy en día para llevar a cabo este tipo de valuación se utiliza un tensiómetro digital (Figura 23) para determinar la elasticidad de la película, esto se puede calcular con la siguiente fórmula (Mishra, 2017).

$$\text{alargamiento} = \frac{\text{Aumento de longitud}}{\text{Longitud original}} (100)$$



Figura 23. Tensiómetro digital, imagen tomada de Direct INDUSTRY by virtualexpo group (2021).

3.3.4. Fuerza de tracción

Desde 1984, los sistemas de ensayo de tracción han sido el método *in vitro* más utilizado para evaluar la fuerza de las interacciones bioadhesivas. Smart, Kellaway y Worthington desarrollaron un método *in vitro* para investigar las propiedades mucoadhesivas de algunos materiales en términos de resistencia. Utilizaron la fuerza requerida para separar una placa de vidrio recubierta con el material de prueba de un gel de moco aislado, basado en el método de la placa de Wilhelmy, que se usa ampliamente para medir los ángulos de contacto en una electrobalanza mediante la suma de las fuerzas gravitacionales, interfaciales y de flotabilidad (Bassi, 2017).

En la actualidad, este método utiliza como aparato un Analizador de Textura (Figura 24), que consiste en un soporte donde se puede fijar el sustrato y la muestra, y el análisis se realiza a temperatura controlada. Una sonda de diámetro variable puede entrar en contacto con el tejido. Durante la prueba, la sonda se baja a la mucosa con una velocidad definida y presiona el sustrato con una fuerza de tracción definida durante un tiempo determinado. Posteriormente, la sonda se eleva a una velocidad definida hasta que se rompe la unión adhesiva; así, el software puede

medir la fuerza de desprendimiento, también conocida como la fuerza máxima requerida en el desprendimiento perpendicular próximo a la fractura, o la adherencia total del trabajo, en función del área bajo la curva de resistencia forzada obtenida durante el proceso de desprendimiento (Bassi, 2017).

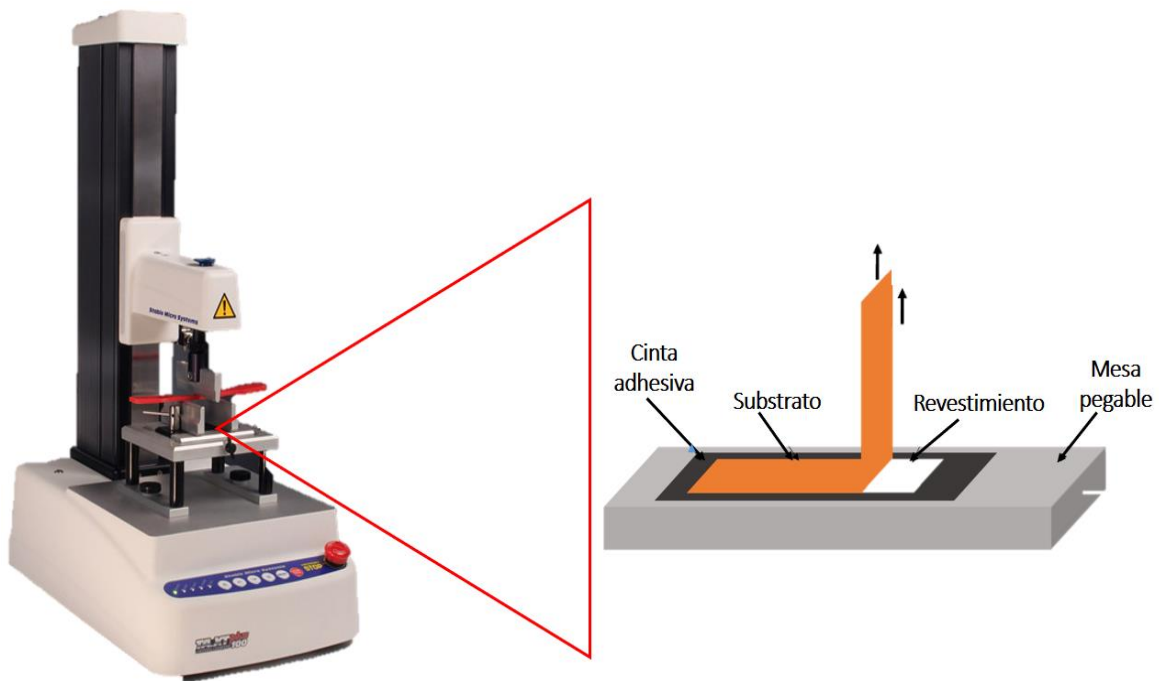


Figura 24. Esquema del analizador de textura. Adaptada de Bassi, S., J., Ferreira, S. B. de S., de Freitas, O. y Bruschi, M. (2017).

El analizador de perfil de textura es un instrumento que se utiliza para medir la fuerza necesaria para eliminar las películas mucoadhesivas del tejido extirpado in vitro. Para esta prueba, se toma un trozo de membrana mucosa animal y se prueba la fuerza necesaria para quitar la formulación de una membrana modelo que consiste en un disco compuesto de mucina (Anjana, 2018).

La resistencia de tracción puede ser calculada con la siguiente fórmula (Mishra, 2017):

$$\text{fuerza de tracción} = \frac{\text{fuerza de rotura (N)}}{\text{Área de la sección transversal inicial de la película (mm}^2\text{)}}$$

3.3.5. Estudios de permeación

Aunque la permeabilidad de la mucosa oral es 1000 veces mayor que la de la piel, se deben realizar estudios de permeabilidad. Para estudiar la permeabilidad, se puede utilizar una célula de difusión de Franz modificada junto con la mucosa bucal porcina. La celda de difusión de Franz consta de un compartimento donante y receptor. Entre los dos compartimentos, la mucosa está montada y el tamaño de la mucosa debe ser del mismo tamaño que el de la cabeza del compartimento receptor. El compartimento receptor se llena con tampón y se mantiene a $37 \pm 0,2^\circ\text{C}$ y para mantener la termodinámica se usa una perla magnética que se agita a una velocidad de 50 rpm. Una muestra de película humedecida con unas gotas de saliva simulada debe mantenerse en contacto con la superficie de la mucosa. El compartimento donante debe constar de 1 mL de líquido salival simulado de pH 6,8. En un intervalo particular, las muestras se extraen y se reemplazan por la misma cantidad de medio fresco. Mediante un método analítico adecuado, se puede determinar el porcentaje de fármaco permeado (Nair, 2013).

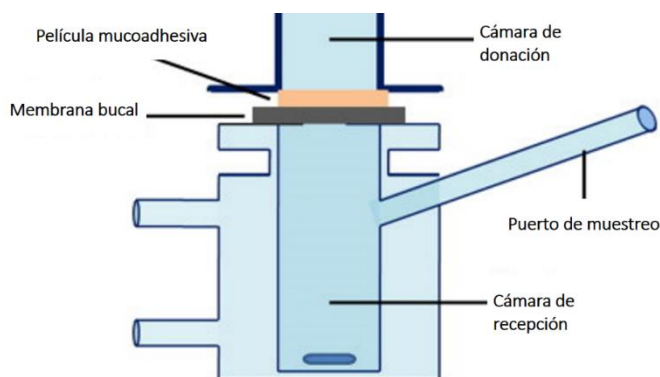


Figura 25. Representación esquemática de una celda de difusión de Franz vertical (Nair, 2013)

3.3.6. pH superficial

Con base en algunas experimentaciones, para determinar el pH de la superficie de las películas, las películas bucales se dejan hinchar durante 1 h en la superficie de la placa de agar, preparadas disolviendo agar al 2% (p/v) en búfer fosfato isotónico calentado de pH 6,6 con agitación y luego se vierte la solución. En la placa de Petri se deja reposar hasta que gelifique a temperatura ambiente. Posteriormente el pH de la superficie se mide por medio de papel de pH colocado sobre la superficie de la película hinchada (Semalty, 2010).

El pH de la película debe ser cercano a 7 o neutro para que se absorba a través de la mucosa oral sin irritación ni efectos tóxicos. Para esta prueba se utiliza una película disuelta en un disolvente adecuado para determinar el pH de la superficie mediante un medidor de pH (Dipak, 2017).

3.3.7. Resistencia de desgarro

La resistencia al desgarro de una película se obtiene normalmente a partir de curvas de tensión-deformación (Figura 26), pero utilizando velocidades de carga muy bajas (desplazamiento de 51 mm / min). Es una función compleja de la resistencia última a la rotura de la película y se obtiene a partir del valor de tensión máxima y se informa como la fuerza correspondiente (Morales J. &, 2011). Las películas duras y quebradizas muestran una alta resistencia a la tracción (Dipak, 2017).

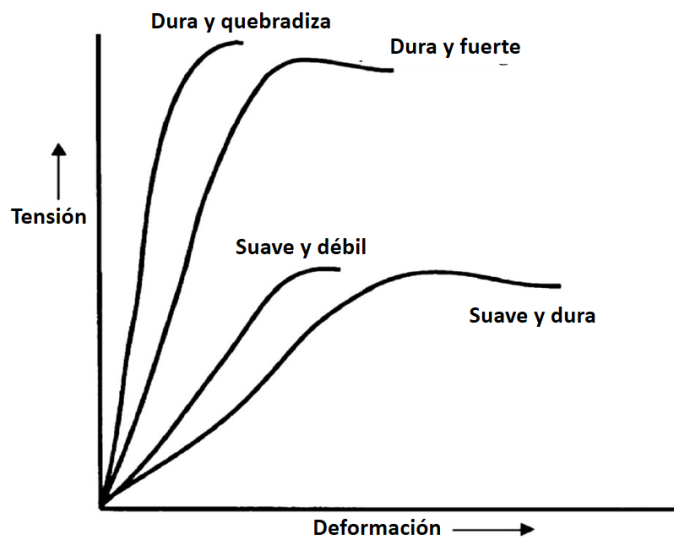


Figura 26. Ejemplos de comportamientos observados en curvas de tensión-deformación en películas poliméricas (Semalty, 2010).

Capítulo 4. Discusión

4.1. Tendencias

Las películas mucoadhesivas han surgido como nuevas formas farmacéuticas para la administración de fármacos a través de la mucosa para el tratamiento terapéutico de forma local o sistémica. En el contexto de la fabricación de películas bucales, hay características críticas que deben considerarse, es decir, mucoadhesión, permeación del fármaco a través del epitelio oral y regulación de la liberación del fármaco (Eleftheriadis G. R., 2019). La vía bucal permite la penetración de moléculas pequeñas convencionales de bajo peso molecular. De manera similar ocurre en otras barreras mucosas en el cuerpo, la absorción depende de las propiedades fisicoquímicas de la molécula, su interacción con las membranas celulares y el sistema de entrega seleccionado o la forma de dosificación seleccionada para la administración (Morales J. F., 2017). El transporte del principio activo o fármaco se lleva a cabo de manera paracelular atravesando la

célula o transcelular difundiéndose a través de los espacios intercelulares debido a que los espacios intercelulares son hidrofílicos y las membranas celulares son de naturaleza lipofílica, actúan como barreras para los fármacos lipofílicos e hidrofílicos, respectivamente. Es por esto que se encuentra el reto de administrar productos biológicos como péptidos y proteínas ya que su permeación es pobre en las mucosas. También se ha explorado la inmunoterapia sublingual que utiliza alérgenos y antígenos para el tratamiento de alergias y estrategias de vacunación. El desafío que presenta la administración transmucosa es poder administrar más que moléculas lipofílicas para el tratamiento de diferentes padecimientos, poder implementar la administración de macromoléculas y/o vacunas mejorando su permeación con ayuda de promotores químicos.

Los polímeros son parte fundamental e indispensable en la formulación de las películas mucoadhesivas, estos se definen como macromoléculas sintéticas o naturales con capacidad de adherirse a las superficies mucosas. El uso puede ser de solo un tipo de polímero o bien, utilizar más de uno y crear una mezcla con el fin de mejorar las propiedades físicas y químicas de la película. Existen una gran variedad ellos. En los últimos años se han desarrollado polímeros mucoadhesivos de segunda generación, los denominados polímeros tiolados o tímeros. Estos nuevos materiales son menos susceptibles a la renovación del moco, ya que pueden establecer enlaces tiol covalentes y, por lo tanto, imitar el mecanismo de adhesión natural de las glicoproteínas mucosas secretadas. Algunos ejemplos de estos polímeros son quitosano-cisteína, quitosano-ácido tioglicólico y poli (ácido acrílico) –cisteína (Montenegro, 2016). A través del tiempo se han estudiado y encontrando nuevos polímeros para determinar sus propiedades mucoadhesivas y determinar si estos pueden ser empleados en nuevas formulaciones.

Como se ha descrito anteriormente hay teorías que explican el proceso de mucoadhesión, sin embargo, no basta con explicar de manera teórica la interacción entre polímero-mucina, se ha de precisar con modelos matemáticos que arrojen un mejor resultado de la propiedad de adhesión. Con base en esto se ha determinado la mucoadhesión por reología. La fuerza de mucoadhesión se obtiene a partir de

cambios de viscosidad dentro del sistema, donde la energía de interacción puede transformarse en trabajo, lo que da como resultado la reordenación de macromoléculas y cambios en la viscosidad. La evaluación del coeficiente de viscosidad de bioadhesión (η_b) y la fuerza bioadhesiva (F) se obtuvieron mediante las ecuaciones (1) y (2) (Bassi, 2017):

$$\eta_b = \eta_t - \eta_m - \eta_p$$

$$F = \eta_b \sigma$$

Donde η_t es el coeficiente de viscosidad de la mezcla polímero-mucina, η_m y η_p son los coeficientes individuales de viscosidad de la mucina y el material bioadhesivo, respectivamente, y (σ) es la velocidad de cizallamiento (Bassi, 2017).

El ensayo oscilatorio no destructivo, permite evaluar simultáneamente la viscosidad y el comportamiento elástico de la muestra. Usando el barrido de frecuencia, en la región viscoelástica lineal y tensión constante, se derivan los módulos elásticos (G') y viscoso (G''). Las proporciones del módulo permiten una indicación de la estructura del sistema, donde, siendo G' mayor que G'' caracteriza un enlace químico³, G' mayor que G'' indica enlaces secundarios y G' siendo menor o igual que G'' denota dispersiones con moléculas unidas físicamente. El sinergismo reológico se calcula siguiendo la Ecuación (3) (Bassi, 2017).

$$\Delta AG' = G'_{mezcla} - (G'_{polimero} + G'_{mucina})$$

Los mucoadhesivos se clasifican en diversas formas farmacéuticas según sean las necesidades de dosificación y administración. En la cavidad oral, se pueden identificar al menos tres vías de administración: administración sublingual (a través de la parte posterior de la lengua y el piso de la boca), administración bucal (a través de la mucosa bucal) y administración local (dentro de la cavidad oral para un efecto local) (Montenegro, 2016). Los mucoadhesivos se desarrollan principalmente en discos, parches, películas o láminas. En el mercado farmacéutico las películas son consideradas, como formas farmacéuticas no convencionales es por ello que el número productos aprobados son una porción mínima comparado con

las formulaciones convencionales. Sin embargo, en los últimos años, el mercado de sistemas de administración de fármacos transmucosos ha aumentado considerablemente, con un valor estimado de más de 7 millones de dólares al año, y tiende a aumentar, creciendo alrededor del 3,5% anual (Bruschi, 2020). En la figura 27 según el estudio se muestra que a pesar de los pocos productos en el mercado estos tienen un campo en diferentes tratamientos terapéuticos, estos están dirigidas principalmente para tratar el dolor, la diabetes mellitus y en tercer lugar para el tratamiento de alergia y migraña, de la misma forma en la figura 28 se muestra las compañías que las comercializan, Nal Pharma se posiciona como primer lugar al tener 14 productos en el mercado. Aún falta profundizar el registro de los nuevos productos que hay en el mercado farmacéutico, también determinar cuál de ellos han sido retirados del mercado.

INDICACIÓN TERAPÉUTICA

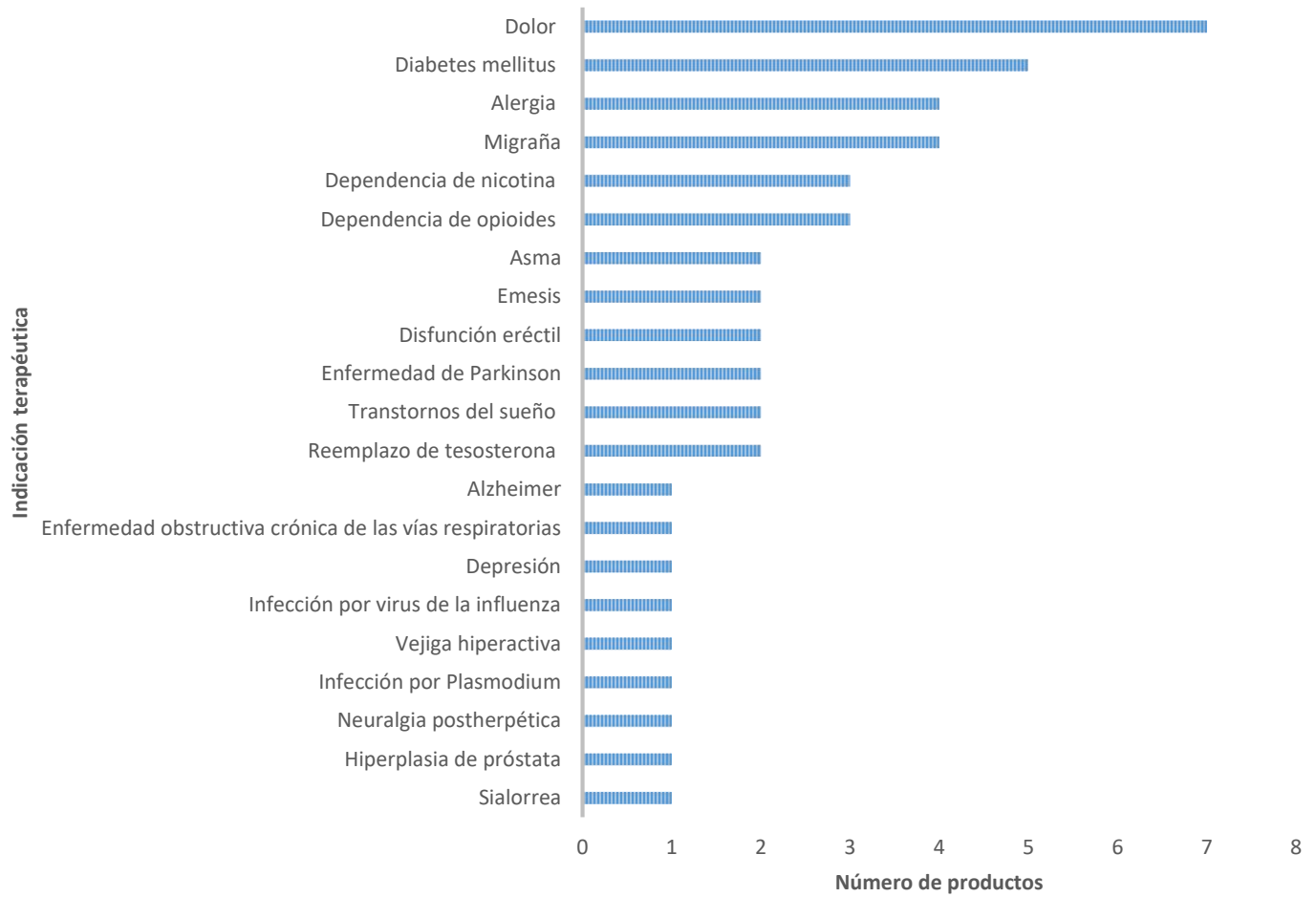


Figura 27. Películas orales mucoadhesivas clasificadas según su indicación terapéutica (Silva, 2015).

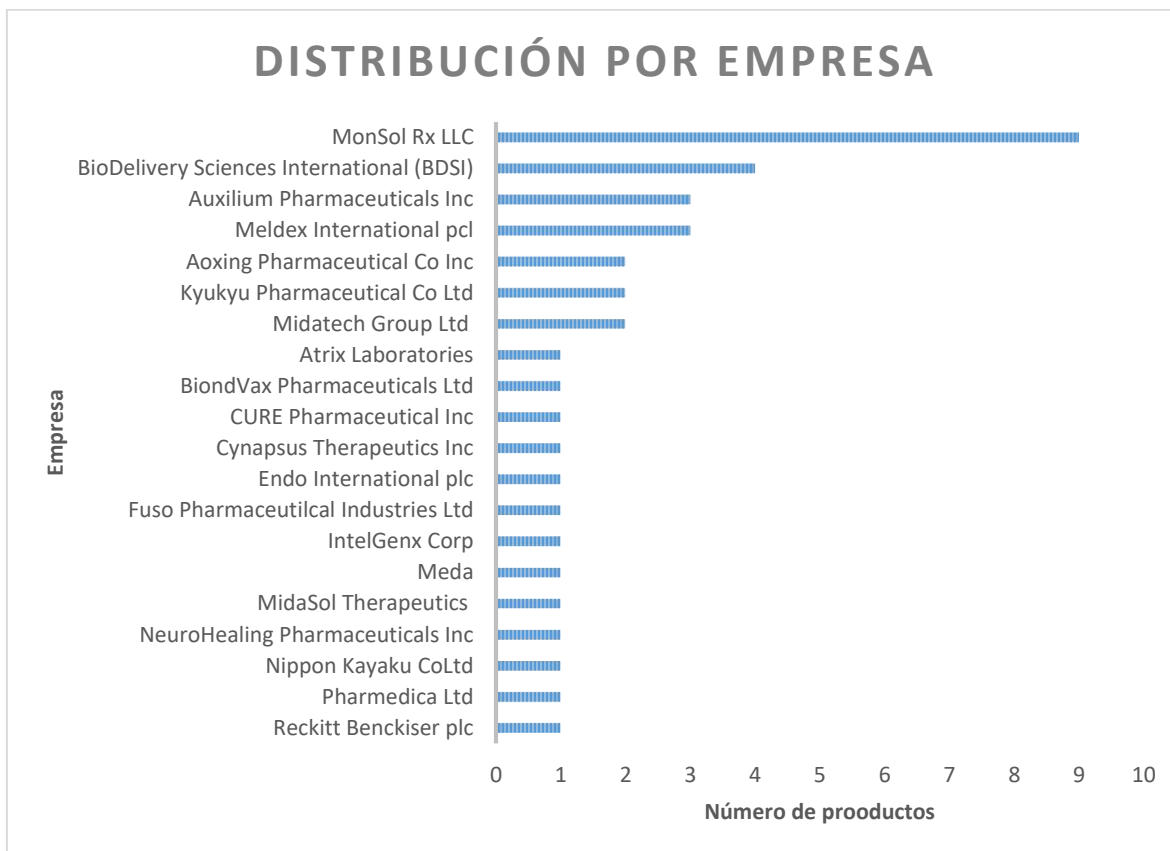


Figura 28 Películas orales mucoadhesivas distribuidas por empresa (Silva, 2015).

4.2. Producción

A pesar de los diversos métodos de fabricación a nivel industrial se ha optado por la HME con calor o sin calor para la obtención de películas puesto que posee más ventajas en comparación con los otros métodos. El proceso HME con o sin calor es el método más utilizado en la industria farmacéutica para la fabricación de las películas, este método permite convertir una mezcla de materias primas en un producto con características específicas, como forma y densidad uniformes, forzando la mezcla a través de una matriz en condiciones controladas (Censi, 2018). El uso farmacéutico de HME está actualmente bajo investigación como método para aumentar la tasa de liberación de APIs poco solubles en agua. La biodisponibilidad de dichos API se mejora mezclándolos en estado fundido con polímeros hidrófilos

solubles en agua, además de aumentar la biodisponibilidad de un API, el HME se puede utilizar para desarrollar sistemas de fármacos de liberación modificada con características de administración retardada del fármaco y la capacidad de enmascarar el sabor amargo de un API (Zhang, 2017).

Los métodos de fabricación se han actualizado, han surgido nuevos o bien se han combinado unos con otros como complemento para un mejor resultado en el producto final. Este es el caso de las tecnologías hermanas electrohilado y electropulverización, tecnología muy versátil para la fabricación de materiales farmacéuticos y biomédicos en forma de nano / micropartículas y películas delgadas (Boda, 2018) . Estas proporcionan un método de síntesis fácil y universal mediante el ajuste de los parámetros de síntesis ricos nanomateriales electrohilados y electropulverizados, andamios, membranas con composición sintonizable (inorgánica, polimérica, híbrida, etc.), forma (esfera, películas, andamio, etc.), morfología y estructura interna (sólida, hueca, core-shell, coaxial, etc.) pueden elaborarse selectivamente (Zong, 2017). En este método, se realiza el electrohilado simultáneo de la solución de polímero y la electropulverización de la suspensión coloidal desde dos boquillas capilares separadas. Este enfoque se puede utilizar para producir un tejido nanocompuesto no tejido a partir de un material polimérico con nanopartículas depositadas sobre la superficie de una fibra (Shirvan, 2019). A pesar de las grandes ventajas que ofrecen los métodos no convencionales las desventajas radica en la complejidad del proceso, requiere mayor inversión de tiempo, personal capacitado y la producción es a menor escala.

4.3. Evaluación

El desarrollo de las películas mucoadhesivas como nuevas formas farmacéuticas ha creado un gran número de posibles formulaciones para satisfacer las necesidades del paciente, sin embargo, la regulación de los métodos de evaluación a nivel nacional no está precisado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), por otra parte, la USP ha implementado el capítulo 1004

Productos Farmacéuticos para las Mucosas, estas pruebas brindan garantías de calidad, reproducibilidad, confiabilidad y desempeño de un producto farmacéutico de un lote a otro. Las pruebas de calidad del producto se realizan para evaluar atributos como ensayo, la identificación y la uniformidad del contenido y forman parte de la monografía del compendio (Productos farmacéuticos para las mucosas (1004) - Pruebas de calidad del producto (4)) aunque estas aún se encuentran en desarrollo.

4.4. Productos farmacéuticos para las mucosas (1004)

Se realizan pruebas de rendimiento del producto para evaluar la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica (Tabla 18). Para ciertos productos farmacéuticos de las mucosas, la determinación del tamaño de partículas aerodinámicas o del tamaño de los glóbulos puede servir como prueba de rendimiento del producto. La prueba de rendimiento para los diversos productos farmacéuticos de las mucosas se puede dividir en dos categorías (USP, 2018)

- 1) Procedimientos de prueba que utilizan o pueden adoptar la metodología en los capítulos generales existentes.
- 2) Pruebas que necesitan un trabajo de desarrollo adicional antes de que puedan recomendarse.

4.5. Pruebas de rendimiento para medicamentos de las mucosas

El procedimiento de disolución: el desarrollo y la validación (1092) debe ser una referencia al desarrollar una prueba de liberación de un fármaco. Para varios productos farmacéuticos mucosos, los procedimientos de liberación de fármacos descritos en disolución (711), liberación de fármaco (724) y productos farmacéuticos semisólidos, pueden ser aplicables las pruebas de rendimiento (724) (USP, 2018).

En algunas instancias, los aparatos de mini cestas o mini paletas pueden ser adecuados. Estos aparatos se asemejan a la disolución (711), el aparato 1 (aparato de cesta) (711) y al aparato 2 de disolución (aparato de paletas), con dimensiones reducidas para acomodar volúmenes medios de 500 mL (1,2). Varios están

disponibles comercialmente. sin embargo, como ahora, estos aparatos no están estandarizados (USP, 2018).

Tabla 18. Medicamentos Químico Farmacéuticos – Pruebas Universales (USP, 2018)

Capítulo	Descripción	Ensayo	Impurezas		
			Orgánicas	Inorgánicas	Solventes residuales
(1) Productos farmacéuticos inyecciones e implantes (parenterales)– pruebas de calidad del producto	◆	◆	◆	◆	◆
(2) Productos farmacéuticos orales	◆	◆	◆	◆	◆
(3) Productos farmacéutico tópicos y transdérmicos	◆	◆	◆	◆	◆
(4) Productos farmacéutico para las mucosas	◆	◆	◆	◆	◆

Los estudios *in vivo* se llevan a cabo en modelos animales o en humanos, estos métodos son significativos, ya que determinan el comportamiento de la formulación final. Se utilizan principalmente para establecer la liberación del fármaco, absorción, biodisponibilidad, irritación, parámetros farmacocinéticas entre otras. Los estudios *in vitro* evalúan las características tales como espesor, variación de peso, resistencia al plegado, morfología de la superficie, pH de la superficie, liberación del fármaco, contenido del fármaco y contenido porcentual de humedad. En la caracterización *ex vivo* se evalúa las permeación a través de la mucosa mediante el uso de las células mediante el uso de las células de difusión de Franz, también se lleva a cabo la evaluación de la fuerza de mucoadhesión, como ya se ha descrito anteriormente. Para algunas formas de dosificación en mucosas se han desarrollado e introducido en las farmacopeas aparatos especiales de disolución. Estos aparatos se diseñan de acuerdo con las propiedades fisicoquímicas específicas de los sistemas de administración de las mucosas y teniendo en cuenta

las condiciones específicas en los sitios de administración de las mucosas, para la mayoría de los sistemas de administración de fármacos a través de las mucosas, los métodos y aparatos para las pruebas de disolución / liberación no están estandarizados ni descritos en monografías de farmacopeas, lo que indica la necesidad de un mayor desarrollo de métodos y la sistematización de los métodos actualmente utilizados (Jug, 2017). Para determinar la liberación del fármaco se ha optado por pruebas *in vitro* / *in vivo*, recientemente se ha desarrollado la correlación *in vitro* - *in vivo* (IVIVC) que está definida por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) como "un modelo matemático predictivo que describe la relación entre una propiedad *in vitro* de una forma de dosificación y una respuesta *in vivo* relevante ". Generalmente, la propiedad *in vitro* es la velocidad o extensión de la disolución o liberación del fármaco, mientras que la respuesta *in vivo* es la concentración o cantidad absorbida del fármaco en plasma (Shen, 2015). Con base a esta relación se ha establecido los modelos de las formas farmacéuticas transdérmicas (TDDS) para las formulaciones mucoadhesivas ya que son las que presentan mayor similitud (Tabla 19).

Tabla 19. Algunos modelos matemáticos que describen los mecanismos de liberación de fármacos de TDDS (Shen, 2015) .

TDDS	Mecanismo de acción	Función
Parches transdérmicos pasivos	Ley de difusión de Fick	$J = \frac{DK}{h} (C_v - C_b)$
Sistemas ionotóxicos	Transporte ionotóxico	$J_{\Delta\psi} = \varepsilon \left\{ - \left(D \frac{dC}{dX} \right) \pm vC \right.$

J : el flujo de un fármaco a través de la piel; *D* : el coeficiente de difusión del fármaco a través de la piel; *K* : el coeficiente de partición; *h* : el grosor de la piel; *C_v* : la solubilidad del fármaco en el vehículo; *C_b* : la concentración plasmática; *ψ* : el potencial eléctrico en la membrana; *x* : la posición en la membrana; *ε* : el factor combinado de porosidad y tortuosidad de la membrana; *v* : la velocidad media del flujo convectivo.

4.4 Perspectivas

Las películas mucoadhesivas se han convertido en una alternativa no invasiva para la administración de fármacos, ante el desarrollo de estas formulaciones se ha ampliado el uso de nuevos excipientes y nuevos métodos de fabricación para cumplir con los enfoques que persiguen optimizar el rendimiento fisicoquímico y (bio) farmacéuticos para satisfacer nuevas expectativas. La creación de películas a base de nanofibras obtenidas generalmente por el electrohilado, por una parte, presentan una estructura porosa y un área de superficie específicamente alta, lo que permite una liberación sostenida y por otra presentan un tiempo menor de residencia, menor mucoadhesión y producción en menor escala. Es por esto que se busca poder acondicionar fármacos, excipientes y métodos alternativos a los métodos convencionales de las formulaciones, para optimizar la eficacia y seguridad de las películas mucoadhesivas. Los fármacos que pertenecen a la clase II del sistema de clasificación biofarmacéutica muestran características de poca solubilidad en agua y alta permeabilidad son los de interés para este tipo de formulaciones, por lo tanto, la disolución es el paso limitante de la velocidad de absorción. Entre las diferentes técnicas aplicadas, la reducción del tamaño de partículas en el nanorango es un método eficaz para producir una gran superficie y, por lo tanto, la disolución (Ambrus, 2019).

La elección del polímero adecuado para la formulación de las películas consta la propiedad de adhesión. Los polímeros sean clasificados en diversas categorías y son los polímeros de segunda generación o también conocidos como materiales multifuncionales se utilizan en nuevos sistemas mucoadhesivos. Un polímero impecable debe mostrar la capacidad de fusionarse con fármacos solubles en agua y liposolubles, demostrar atributos mucoadhesivos en sus estructuras sólidas y líquidas, reprimir las enzimas locales o mejorar la absorción, ser particular para un sitio o región celular, vigorizar la endocitosis y en conclusión, tener un rango de seguridad más amplio (Mukhopadhyay R., 2018) .

Se ha estudiado el desarrollo de películas multicapas que ofrecen grandes avances ejemplo de ello son las películas mucoadhesivas a base de nanofibras para

la administración oromucosal de nanoportadores utilizados para la administración de medicamentos y vacunas. La película mucoadhesiva consta de una capa de depósito de nanofibras electrohiladas, una capa de película mucoadhesiva y una capa de respaldo protectora (Mašek J. L., 2017). El proceso y la eficacia terapéutica de los mucoadhesivos se sigue estudiando para abrir nuevas y mejores oportunidades en lo que compete a la mucosa oral, ocular, nasal y vaginal respectivamente.

Capítulo 5. Conclusiones

El desarrollo de los mucoadhesivos está dirigido para las diferentes mucosas del cuerpo, sin embargo, las películas mucoadhesivas se administran principalmente en la mucosa oral y vaginal. Las condiciones fisiológicas tienen impacto en la administración de las películas dificultando su residencia y afectando la liberación del fármaco. Por esto, actualmente se ha optado por nuevos o la combinación métodos de fabricación, la combinación de polímeros, adición de promotores de la permeación, entre otras estrategias, todo esto con el fin de mejorar las propiedades físicas y químicas de las películas. La investigación y el conocimiento que se tiene hasta ahora de los mucoadhesivos y en conjunto con las nuevas tecnologías, ha sido la base para considerar la administración de macromoléculas, productos biológicos péptidos y proteínas, ampliando el uso de mucoadhesivos para el tratamiento de diferentes terapias.

Hasta el momento no se cuenta con métodos oficiales para la evaluación de las películas mucoadhesivas en el ámbito nacional, sin embargo, la USP contiene el apartado Productos farmacéuticos para las Mucosas (1004) que ha sido de apoyo para determinar la calidad y eficacia de la película. La liberación del fármaco, absorción, biodisponibilidad, irritación, parámetros farmacocinéticas son evaluaciones complementarias. Con base en:

- La correlación de los estudios *in vitro* / *in vivo* se han desarrollado métodos matemáticos que precisan especialmente la liberación de fármacos en formulaciones mucoadhesivos.
- Las formulaciones mucoadhesivas y exactamente las películas prometen grandes oportunidades y ventajas como medio de administración de fármacos de una manera cómoda, segura y eficaz.

Bibliografía

1. Agilent technologies. (2017). *LIBRO DE CONSULTA SOBRE SISTEMAS DE DISOLUCIÓN*. Estados Unidos Americanos: Agilent p.9.
2. Alawdi, S. &. (2021). Mucoadhesive Drug Delivery Systems: A Review of Recent Developments. *Journal of Scientific Research in Medical and Biological Sciences*, 50-64.
3. Alves, T. F. (2020). Bilayer Mucoadhesive Buccal Film for Mucosal Ulcers Treatment: Development, Characterization, and Single Study Case. *Pharmaceutics*, 1-24.
4. Ambrus, R. A. (2019). 3D-printed electrospinning setup for the preparation of loratadine nanofibers with enhanced physicochemical properties. *Int. J. Pharm*, 567.
5. Anjana, A. &. (2018). MUCOADHESIVE POLYMERS: A REVIEW. *Journal of Pharmaceutical Research*, 47-54.
6. Archana, G. P. (2019). Natural biodegradable polymers based nano-formulations for drug delivery: A review. . *International Journal of Pharmaceutics*, 244-264.
7. Ashwani, A. &. (2017). Plasticizers: A Vital Excipient in Novel Pharmaceutical Formulations. *CurrentResearch in Pharmaceutical Sciences*, 1-10.
8. Bansil, R. &. (2018). The biology of mucus: Composition, synthesis and organization. . *Advanced Drug Delivery Reviews*, 24, 3–15.
9. Bartkowiak, A. R. (2017). Surface properties and morphology of selected polymers and their blends designed to mucoadhesive dosage forms. *Reactive and Functional Polymers*, 118, 10–19.
10. Bassi da Silva, J. F. (2018). Assessing Mucoadhesion in Polymer Gels: The Effect of Method Type and Instrument Variables. *Polymers*, 1-19.
11. Bassi, S. J. (2017). A critical review about methodologies for the analysis of mucoadhesive properties of drug delivery systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1053–1070.
12. Baus, R. A.-S. (2019). In Vitro–in Vivo Correlation of Mucoadhesion Studies on Buccal Mucosa. *Molecular Pharmaceutics*, 2719-2727.
13. Bhagurkar, A. M. (2019). Effects of formulation composition on the characteristics of mucoadhesive films prepared by hot-melt extrusion technology. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 293–305.
14. Boda, S. K. (2018). Boda, S. K., Li, X., & Xie, J. Electrospaying an enabling technology for pharmaceutical and biomedical applications: A review. *Journal of Aerosol Science*, 164-181.
15. Boddupalli, B. M. (2010). Mucoadhesive drug delivery system: An overview. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Reserch*, 381-387.

16. Brannigan, R. P. (2019). Progress and Current Trends in the Synthesis of Novel Polymers with Enhanced Mucoadhesive Properties. . *Macromolecular Bioscience*, 190-194.
17. Bruschi, M. B. (2020). Chapter 4 - Mucoadhesive and mucus-penetrating polymers for drug delivery. *Nanotechnology for Oral Drug Delivery*, 77-141.
18. Cabrera, W. (2020). *Desarrollo y optimización de películas mucoadhesivas con metronidazol para el tratamiento de la vaginitis*. México: Riaa UAEM .
19. Carvajal, P. M. (2017). Effect of Different Skin Penetration Promoters in Halobetasol Propionate Permeation and Retention in Human Skin. *International Journal of Molecular Sciences*, 1-16.
20. Carzola, R. N. (2020). Development and in vitro/ex vivo characterization of vaginal mucoadhesive bilayer films based on ethylcellulose and biopolymers for vagina sustained of tenofovir. *Biomacromolecules*, 2309-2318.
21. Cazorla, R. M. (2020). Vaginal Polyelectrolyte Layer-by-Layer Films Based on Chitosan Derivatives and Eudragit® S100 for pH Responsive Release of Tenofovir. *Marine drugs*, 1-22.
22. Censi, R. G. (2018). Hot Melt Extrusion: Highlighting Physicochemical Factors to Be Investigated While Designing and Optimizing a Hot Melt Extrusion Process. . *Pharmaceutics* , 10(3),89.
23. Cilurzo, F. C. (2008). Fast dissolving films made of maltodextrins. *Eur. J. Pharm. Biopharm*, 895-900.
24. Clitherow, K. H. (2019). Mucoadhesive Electrospun Patch Delivery of Lidocaine to the Oral Mucosa and Investigation of Spatial Distribution in a Tissue Using MALDI-Mass Spectrometry Imaging. *Molecular Pharmaceutics*, 3948-3956.
25. Cook, S. L. (2017). Mucoadhesion: A food perspective. *Food Hydrocolloids*, 281-296.
26. Davidson, R. &. (2018). BUCCAL FILMS – Better Drug Release & Patient Experiences With Buccal Films. *Drug Development*.
27. Deng, L. K. (2018). Characterization of gelatin/zein films fabricated by electrospinning vs solvent casting. . *Food Hydrocolloids*, 324–332.
28. Dipak, R. &. (2017). Buccal Mucoadhesive Films: A Review. *Sys Rev Pharm*, 31-38.
29. Donnelly, R. S. (2011). Mucoadhesive drug delivery systems. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 3(1), 89.
30. Eleftheriadis, G. M. (2018). In Vitro Evaluation of 2D-Printed Edible Films for the Buccal Delivery of Diclofenac Sodium. *Materials*. *Materials*, 1-24.
31. Eleftheriadis, G. M. (2020). Fabrication of Mucoadhesive Buccal Films for Local Administration of Ketoprofen and Lidocaine Hydrochloride by Combining Fused Deposition Modeling and Inkjet Printing. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2757-2766.

32. Eleftheriadis, G. R. (2019). Unidirectional drug release from 3D printed mucoadhesive buccal films using FDM technology: In vitro and ex vivo evaluation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 180-192.
33. Espinoza, J. (2015). *Diseño y desarrollo de mucoadhesivos orales para el tratamiento de la periodontitis*. México: .
34. Fahy, J. &. (2010). Airway Mucus Function and Dysfunction. *New England Journal of Medicine*, 363(23), 2233–2247.
35. FEUM. (2011). *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos* . Mexico.
36. García, G. (2019). *Polímeros mucoadhesivos y sus aplicaciones en las formas de dosificación para la cavidad oral*. Sevilla: .
37. Ghosal, K. C. (2018). Electrospinning over Solvent Casting: Tuning of Mechanical Properties of Membranes. *Scientific Reports*, 1-9.
38. Herath, M. B.-Y. (2020). The Role of the Gastrointestinal Mucus System in Intestinal Homeostasis: Implications for Neurological Disorders. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 1-14.
39. Johansson, M. S. (2013). The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* . *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 10(6), 352–361.
40. Jug, M. H.-G. (2017). In vitro dissolution/release methods for mucosal delivery systems. . *ADMET and DMPK*, 350-366.
41. K.L. Mittal, I. S. (2020). Bioadhesive Films for Drug. *Scrivener Publishing LLC*, 101-118.
42. Karki, S. K.-J. (2016). Thin films as an emerging platform for drug delivery. . *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 559–574.
43. Kavadiya, S. &. (2018). Electro spray deposition of biomolecules: Applications, challenges, and recommendations. *Journal of Aerosol Science*, 182-207.
44. Kevadiya, B. D. (2018). Sustained Release of Poorly Water-Soluble Drug from Hydrophilic Polymeric Film Sandwiched Between Hydrophobic Layers. . *AAPS PharmSciTech* , 2572–2584.
45. Khutoryanskiy, V. V. (2018). Advances in Mucoadhesion and Mucoadhesive Polymers. . *Macromolecular Bioscience*,, 748-764.
46. Kováčik, A. K. (2020). Permeation enhancers in transdermal drug delivery: benefits and limitations. *Expert Opinion on Drug Delivery*,, 1-38.
47. Kumar, A. N. (2020). Mucoadhesive Formulations: Innovations, Merits, Drawbacks and Future Outlook. . *Pharmaceutical Development and Technology*, ., 1–43.
48. Leal, J. S. (2017). Physicochemical properties of mucus and their impact on transmucosal drug delivery. . *International Journal of Pharmaceutics*, 532(1), 555–572.

49. Mansuri, S. K. (2016). Mucoadhesion: A promising approach in drug delivery system. *Reactive and Functional Polymers.*, 151– 172.
50. Mašek, J. L. (2017). Multi-layered nanofibrous mucoadhesive films for buccal and sublingual administration of drug-delivery and vaccination nanoparticles - important step towards effective mucosal vaccines. *Journal of Controlled Release*, 183-195.
51. Mašek, J. L. (2017). Multi-layered nanofibrous mucoadhesive films for buccal and sublingual administration of drug-delivery and vaccination nanoparticles- important step toward effective mucosal vaccines. *Journal of Controlled Release*, 183-195.
52. Mendoza, N. (2018). Desarrollo de formulaciones de gel de poloxámero a través de la tecnología de extrusión de fusión en caliente . *Int J Pharm*, 122 - 131.
53. Mishra, R. S. (2017). Mucoadhesive vaginal film of fluconazole using cross-linked chitosan and pectin. . *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 1683–1695.
54. Mohammad, L. (2012). *Recent Advances in Plasticizers*. .: InTech.
55. Montenegro, M. &. (2016). Overview and Future Potential of Buccal Mucoadhesive Films as Drug Delivery Systems for Biologics. *AAPS PharmSciTech*, 3–14.
56. Morales, J. &. (2011). Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. . *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 187–199.
57. Morales, J. F. (2017). Challenges and Future Prospects for the Delivery of Biologics: Oral Mucosal, Pulmonary, and Transdermal Routes. *The AAPS Journal*, 652-668.
58. Moura, P. (2010). Efecto del tratamiento con hipoclorito sódico en la caracterización de la superficie dentinaria y en la eficacia de unión de un sistema adhesivo basado en acetona. *ResearchGate*, 01-108.
59. Muhammad, U. S. (2020). MUCO-DIS: a New AFM-Based Nanoscale Dissolution Technique. *AAPS PharmSciTech*, 142.
60. Mukhopadhyay R., G. S. (2018). Polymers in designing the mucoadhesive films: A comprehensive review. *International Journal of Green Pharmacy*, 330-344.
61. Nair, A. B.-D. (2013). In vitro techniques to evaluate buccal films. *Journal of Controlled Release*, 10–21.
62. Naseri, A. C. (2019). Convective Drying Kinetics of Polymer Strip Films Loaded with a BCS Class II Drug. *AAPS PharmSciTech*, 20(2).
63. Notorio, F. C. (2020). Design, fabrication and characterisation of drug-loaded vaginal films: State-of-the-art. *Journal of Controlled Release*, 477-499.
64. Notorio, F. M. (2020). Mucoadhesive Vaginal Discs based on Cyclodextrin and Surfactants for the Controlled Release of Antiretroviral Drugs to Prevent the Sexual Transmission of HIV. *Pharmaceutics*, 1-26.

65. Palo, M. K. (2017). . Development of Oromucosal Dosage Forms by Combining Electrospinning and Inkjet Printing. *Molecular Pharmaceutics*, 808–820.
66. Park, J.-Y. C.-H. (2017). Phenotype and Tissue Residency of Lymphocytes in the Murine Oral Mucosa. *Frontiers in Immunology*, 01-10.
67. Patil, H. T. (2016). Hot-Melt Extrusion: from Theory to Application in Pharmaceutical Formulation. *AAPS PharmSciTech*, 20–42.
68. Patil, H. T. (2016). Recent advancements in mucoadhesive floating drug delivery systems: a mini-review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 31, 65–71.
69. Pérez, L. Á. (2016). *Evaluación de mezclas de polihidroxibutirato (P3HB) con aditivos para la obtención de un material polimérico*. Bogotá: .
70. Pornpitchanarong, C. R. (2020). Clotrimazole nanosuspensions-loaded hyaluronic acid-catechol/polyvinyl alcohol mucoadhesive films for oral candidiasis treatment. *Journal of Drug Delive*, 1-39.
71. Radacsi, N. &. (2020). Fabrication of 3D and 4D polymer micro- and nanostructures based on electrospinning. . *3D and 4D Printing of Polymer Nanocomposite Materials*, 191–229. .
72. Rodríguez, R. (2017). FORMULACIONES MUCOADHESIVAS. *UNIVERSIDAD COMPLUTENSE*, 1-21.
73. Rutkowski, S. M. (2019). Magnetically-propelled hydrogel particle motors produced by ultrasound assisted hydrodynamic electrospray ionization jetting. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 44-55.
74. Sachin, B. R. (2016). PHARMACEUTICALLY USED PLASTICIZERS: A REVIEW. *World Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 227-285.
75. Semalty, A. S. (2010). Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Buccal Films of Enalapril Maleate. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 571-575.
76. Shen, J. &. (2015). In vitro–in vivo correlation for complex non-oral drug products: Where do we stand? . *Journal of Controlled Release*, 219, 644–651.
77. Shirvan, A. R. (2019). New Insight into the Fabrication of Smart Mucoadhesive Buccal Patches as a Novel Controlled-Drug Delivery System. . *European Polymer Journal* , 541-550.
78. Silva, B. M. (2015). Mucoadhesive oral films: The potential for unmet needs. . *International Journal of Pharmaceutics*, 537–551.
79. Simões, M. F. (2019). Hot-melt extrusion in the pharmaceutical industry: toward filing a new drug application. *Drug Discovery*, 1749-1768.
80. Sosnik, A. d. (2014). Mucoadhesive polymers in the design of nano-drug delivery systems for administration by non-parenteral routes: A review. . *Progress in Polymer Science*, 39(12), 2030–2075.

81. Tan, D. M. (2018). Advanced Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion Coupled with Fused Deposition Modelling (FDM) 3D Printing for Personalised Drug Delivery. . *Pharmaceutics*, 1-23.
82. Tejada, G. L. (2018). Effect of drug incorporation technique and polymer combination on the performance of biopolymeric antifungal buccal films. *International Journal of Pharmaceutics*, 431-442.
83. Thornton, D. K. (2008). Structure and Function of the Polymeric Mucins in Airways Mucus. *Annual Review of Physiology*, 459-486.
84. Timur, S. S. (2019). Localized Drug Delivery with Mono and Bilayered Mucoadhesive Films and Wafers for Oral Mucosal Infections. *International Journal of Pharmaceutics*, 102-112.
85. Tsai, C.-H. W.-Y.-C.-S.-L. (2018). Ocular Drug Delivery: Role of Degradable Polymeric Nanocarriers for Ophthalmic Application. Tsai, C.-H., Wang, P.-Y., Lin, I.-C., Huang, H., Liu, G.-S., & Tseng, C.-L. (2018). *Ocular Drug Delivery: Role of Degradable Polymeric N* *International Journal of Molecular Sciences*, 01-20.
86. Ueha, R. U. (2020). Effects of Cigarette Smoke on the Nasal Respiratory and Olfactory Mucosa in Allergic Rhinitis Mice. *Frontiers in Neuroscience*, . *Frontiers in Neuroscience*, 01-12.
87. USP. (2014). *United States Pharmacopeia 37^a Edition*. National Formulary No. 32.
88. USP. (2018). En *Farmacopea de Estados Unidos* (pág. 6699).
89. USP. (2018). En *Farmacopea de los Estados Unidos* (pág. 5875).
90. Vecchi, C. S. (2020). Development and in vitro evaluation of buccal mucoadhesive films for photodynamic inactivation of *Candida albicans*. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, .
91. Venkat, S. (2017). MUCOADHESIVE FILMS - AN OVER REVIEW. *Asian Journal of Science and Technology*, 4790-4802.
92. Visser, J. W. (2017). Increased drug load and polymer compatibility of bilayered orodispersible films. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 183–190.
93. Vuddanda, P. R.-N. (2017). Effect of plasticizers on the physico-mechanical properties of pullulan based pharmaceutical oral films. . *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 290–298.
94. Wei, C. S. (2020). Development of 3D Printed Tablets by Fused Deposition Modeling Using Polyvinyl Alcohol as Polymeric Matrix for Rapid Drug Release. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1558-1572.
95. Yuan, Y. &. (2013). Contact Angle and Wetting Properties. *Springer Series in Surface Sciences*, 3-34.

96. Zabalegui, A. &. (2019). *administración de medicamentos y cálculo de dosis*. España: Elsevier .
97. Zhang, J. F. (2017). Coupling 3D printing with hot-melt extrusion to produce controlled-release tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 519(1-2), 186–197.
98. Zong, H. X. (2017). Zong, H., Xia, X., Liang, Y., Dai, S., Alsaedi, A., Hayat, T., ... Pan, J. H. Designing function-oriented artificial nanomaterials and membranes via electrospinning and electrospraying techniques. *Materials Science and Engineering: C*, 1075-1091.