



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**PELÍCULAS DELGADAS CON LAPONITA PARA LA
LIBERACIÓN CONTROLADA DE CIPROFLOXACINO**
TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

ADRIANA AZZENETH, ORTEGA ROMERO



CIUDAD DE MÉXICO

JUNIO, 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: JESUS GRACIA MORA**
VOCAL: **Profesor: VIRIDIANA GISELA LLERA ROJAS**
SECRETARIO: **Profesor: JORGE ESTEBAN MIRANDA CALDERON**
1er. SUPLENTE: **Profesor: GERARDOO LEYVA GOMEZ**
2° SUPLENTE: **Profesor: CARLOS JUAREZ OSORNIO**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: LABORATORIO 100, UNIDAD DE POSGRADO, DEPARTAMENTO DE QUIMICA INORGANICA Y NUCLEAR, EDIFICIO B Y LABORATORIOS 001-003, DEPARTAMENTO DE FARMACIA, EDIFICIO F DE LA FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

ASESOR DEL TEMA:

JESUS GRACIA MORA

SUPERVISOR TÉCNICO:

MARÍA JOSEFA BERNAD BERNAD

SUSTENTANTE:

ADRIANA AZZENETH ORTEGA ROMERO

Índice

1. INTRODUCCIÓN	9
2. ANTECEDENTES	10
2.1. SISTEMAS DE LIBERACIÓN	10
2.1.1. Sistemas de liberación inmediata o convencionales.....	10
2.1.2. Sistemas de liberación modificada	11
2.1.2.1. <i>Actualidad y retos de los sistemas de liberación controlada</i>	12
2.2. PELÍCULAS ORODESINTEGRABLES (ODF)	13
2.2.1. Definición	13
2.2.2. Formulación	14
2.2.3. Métodos de preparación	15
2.2.4. Ventajas y desventajas	16
2.2.5. ODF en la actualidad	17
2.3. LAPONITA (LAP)	18
2.3.1. Características de la Laponita	18
2.3.2. Uso en farmacia.....	19
2.3.2.1. <i>Laponita en la fabricación de películas delgadas</i>	20
2.3.3. Retos para el empleo de laponita en la liberación modificada de fármacos	20
2.4. CLORHIDRATO DE CIPROFLOXACINO	21
2.4.1. Uso terapéutico.....	22
2.4.2. Mecanismo de acción	23
2.4.3. Propiedades biofarmacéuticas	23
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
4. HIPÓTESIS	25
5. OBJETIVOS	25
5.1. OBJETIVO GENERAL	25
5.1.1. Objetivos particulares.	25
6. MATERIALES	26

7. METODOLOGÍA.....	26
7.1. INTERCALACIÓN DE LAPONITA CON CIPROFLOXACINO PARA LA PREPARACIÓN DEL SISTEMA LC.....	26
7.2. CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DEL SISTEMA LAP - CIP	27
7.2.1. Difracción de rayos X de polvos	27
7.2.2. Espectroscopia Infrarroja.....	27
7.2.3. Microscopía electrónica de barrido (SEM).....	27
7.2.4. Microscopía electrónica de transmisión(TEM).....	27
7.2.5. Calorimetría diferencial de barrido (DSC).....	27
7.2.6. Cálculo del porcentaje de entrapamiento.....	27
7.2.7. Estudios de Liberación.	29
8. RESULTADOS Y ANÁLISIS	30
8.1. DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVOS	30
8.2. ESPECTROSCOPIA INFRARROJA	32
8.3. MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (SEM).....	34
8.3.1. Análisis elemental por espectroscopia de dispersión de energía acoplada a SEM	36
8.4. MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN (TEM).....	37
8.5. CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC).....	38
8.6. CÁLCULO DEL PORCENTAJE DE ENTRAMPE.....	39
8.7. ESTUDIOS DE LIBERACIÓN	41
9. METODOLOGÍA.....	45
9.1. PREPARACIÓN DE PELÍCULAS.....	45
9.1.1. De alginato (ALG).....	45
9.1.2. De alginato con ciprofloxacino (AC).....	46
9.1.3. De alginato con laponita (AL)	46
9.1.4. De alginato con laponita-ciprofloxacino (ALC).....	46
9.2. CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DEL SISTEMA LAP- CIP	47
9.2.1. Descripción física, grosor y variación de peso.....	47
9.2.2. Microscopía electrónica de barrido (SEM).....	47

9.2.3.	Espectroscopia Infrarroja.....	47
9.2.4.	Calorimetría diferencial de barrido (DSC).....	47
9.2.5.	Tiempo de desintegración	47
9.2.6.	Captación de agua y pH superficial	47
9.2.7.	Perdida por secado.....	48
9.2.8.	Permeabilidad al vapor	48
9.2.9.	Estudios de las propiedades mecánicas.....	48
9.2.10.	Estudios de liberación.....	49
9.2.11.	Estudios de interacción entre alginato y ciprofloxacino	49
10.	RESULTADOS Y ANÁLISIS	50
10.1.	FABRICACIÓN DE LAS PELÍCULAS	50
10.2.	DESCRIPCIÓN FÍSICA, GROSOR Y VARIACIÓN DE PESO	53
10.3.	MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (SEM).....	54
10.4.	ESPECTROSCOPIA INFRARROJA.....	56
10.5.	CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC)	58
10.6.	TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN.....	60
10.7.	CAPTACIÓN DE AGUA Y PH SUPERFICIAL.	61
10.8.	PERDIDA POR SECADO	63
10.9.	PERMEABILIDAD AL VAPOR	64
10.10.	ESTUDIO DE LAS PROPIEDADES MECÁNICAS	66
10.11.	ESTUDIOS DE LIBERACIÓN	69
10.12.	ESTUDIOS DE INTERACCIÓN ALGINATO – CIPROFLOXACINO	71
11.	CONCLUSIONES GENERALES.....	73
12.	PERSPECTIVAS	74
13.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75

Índice de tablas

Tabla 1. Formulación de una ODF	14
Tabla 2. Propiedades del clorhidrato de ciprofloxacino	21
Tabla 3 Composición de la saliva simulada	30
Tabla 4. Distancias interplanares para la laponita y la arcilla tras la intercalación con ciprofloxacino.....	31
Tabla 5 Valores para las constantes del modelo de Korsmeyer-Peppas	43
Tabla 6. Formulación de las películas ALG, AL, AC, ALC.....	45
Tabla 7. Apariencia de las películas fabricadas y resultados para su variación de peso y grosor (promedio y eem).....	53
Tabla 8. Tiempos de desintegración de las películas fabricadas (promedio y eem, n=3)	60
Tabla 9 pH superficial de las películas (n=6).....	63
Tabla 10. Pérdida por secado de las películas fabricadas presentadas en porcentaje (promedio y eem, n=8)	64
Tabla 11. Propiedades mecánicas para las películas fabricadas (n=8, promedio y eem)	66
Tabla 12. Parámetros calculados para modelo de orden cero, primer orden y Korsmeyer-Peppas para AC en saliva	70

Índice de Figuras

Figura 1. Gráficas de concentración plasmáticas vs. tiempo para diferentes tipos de liberación	12
Figura 2. Estructura de la laponita y diferentes arreglos una vez con el fármaco intercalado Tomás, H., Alves, C., & Rodrigues, J. (2018). Laponite®: A key nanoplatform for biomedical applications?. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology And Medicine, 14(7), 2407-2	18
Figura 3. Estructura de A) ciprofloxacino y B) ácido nalidíxico.....	21
Figura 4. a) Perfil de solubilidad y b) diagrama de especies con respecto al pH del ciprofloxacino. Avdeef, A. (2001). Physicochemical profiling (solubility, permeability and charge state). Current topics in medicinal chemistry, 1 4, 277-351	22
Figura 5. Curva de calibración de CIP en agua.....	28
Figura 6. Curva de calibración para ciprofloxacino en medio simulado de saliva..	29
Figura 7 Difractograma de LAP y sistema LC	31
Figura 8. Propuesta esquemática del sistema LC formado.....	32
Figura 9. Espectros de IR para CIP, LAP y LC.....	33
Figura 10. Microscopía electrónica de barrido de Laponita (superior) y laponita-ciprofloxacino (inferior)	35
Figura 11. Análisis elemental por EDS en dos regiones diferentes en la misma muestra de LC.....	36
Figura 12. Microscopía electrónica de transmisión de laponita (izquierda) y laponita-ciprofloxacino(derecha)	37
Figura 13. Termograma obtenido por DSC para A) LAP y B) LC.....	38
Figura 14. Liberación del ciprofloxacino a partir del sistema LC en saliva simulada	41
Figura 15. Liberación del sistema LC en diferentes medios.....	42
Figura 16. Esquema del proceso de fabricación para las películas ALG (negro), AL (morado), AC (rojo) y ALC (azul).....	46
Figura 17. Fotografía de las películas fabricadas.....	50
Figura 18. Mezcla base para la fabricación de ALC presentando precipitación del ácido algínico	50

Figura 19. Esquema de formación de película desde una solución polimérica	52
Figura 20. Microscopia electrónica de barrido de A) ALG, B) AC, C) AL y D) ALC	55
Figura 21. Mecanismos de crecimiento de una película.....	55
Figura 22. Espectro de IR de las películas fabricadas	57
Figura 23. Termo gramas de las películas ALG, AL, AC y ALC	59
Figura 24. Gráficas de captación de agua (promedio y eem, n=6).....	62
Figura 25. Permeabilidad al vapor de ALG, AL, AC y ALC. (promedio y eem, n=6)	65
Figura 26. Grafica de deformación vs. esfuerzo de las películas de alginato, algina con ciprofloxacino, alginato con laponita y alginato con el sistema LC (promedio y eem, n=8)	67
Figura 27. Perfil de liberación de CIP a partir de AC en saliva (promedio y eem, n=4)	70
Figura 28. A) Espectros de absorbancia por UV-Vis de CIP a diferentes concentraciones de algínico y B) Isotherma de interacción entre CIP y ácido algínico.	72

1. Introducción

Dentro de los retos actuales a los que se enfrenta la tecnología farmacéutica se encuentra la aceptación del paciente y el tratamiento de poblaciones especiales, como lo son la geriátrica o la pediátrica. Este factor es crucial en el desarrollo de formas farmacéuticas que mejoren aspectos como la facilidad y la frecuencia de administración, la comodidad del paciente, entre otros.

Las películas delgadas son una forma farmacéutica que permite trabajar sobre varios de los aspectos anteriormente mencionados; volviendo su desarrollo un objeto de interés [1]. Éstas pueden ser desarrolladas para diferentes vías de administración, siendo las películas orodesintegrables u orodispersables las más comunes. Más éstas suelen ser empleadas para liberación inmediata por definición. Mejoras a su formulación convencional deben de realizarse si se desea emplearlas en la liberación modificada de fármacos.

La laponita es una arcilla sintética biocompatible que actúa como intercambiador catiónico de tamaño nanométrico con gran área superficial[2]. Actualmente, este material se encuentra en investigación ya que su capacidad como intercambiador permite la incorporación de fármacos que se encuentre como cationes, esto por medio de fuerzas tipo iónicas y de Van Der Waals. Los fármacos intercalados se van liberando a partir de la laponita, mejorando su permanencia en el cuerpo, modificando así su liberación [2, 3]. La laponita puede formar geles, suspensiones transparentes y películas. Al considerar las características de la laponita, se espera que sea posible incorporarla en un sistema pelicular buscando modificar la liberación de fármacos a partir de este.

Fármacos con importantes problemáticas actuales son los antibióticos. Ya que el mal uso o abuso de fármacos de esta rama son un factor predominante asociado a la resistencia a antibióticos. Además, que a pesar de que nuevas moléculas se desarrollen, los microorganismos desarrollan mecanismos efectivos contra estos. La incorporación de formas farmacéuticas novedosas, como la descrita anteriormente, es una estrategia que puede seguirse como medida contra la resistencia a antibióticos aludiendo a un uso prudente de los mismos[4].

Es por lo expuesto en los párrafos anteriores que en este trabajo se presentará el diseño, la fabricación y caracterización de un sistema pelicular empleando la laponita como acarreador para la liberación controlada de ciprofloxacino.

2. Antecedentes

2.1. Sistemas de liberación

La farmacia es la ciencia encargada de la preparación y dispensación de los medicamentos, así como de la provisión de información referente a los mismos al público general [5]. Ésta a su vez ha dado origen a nuevas disciplinas conocidas como las ciencias farmacéuticas. Una de éstas es la tecnología farmacéutica, la cual es la encargada de la formulación y la elaboración de las formas farmacéuticas.

Una forma farmacéutica se entiende como la disposición física que se da a los fármacos y aditivos para constituir un medicamento y facilitar su dosificación y administración[6] Con el desarrollo de la farmacia y la farmacocinética, la aparición de la biofarmacia abre las puertas para un mayor entendimiento del impacto de la forma farmacéutica sobre la liberación del fármaco. Esto trae como consecuencia que se busque a partir de la forma farmacéutica la modificación de los perfiles de disolución, distinguiéndose dos grandes ramas: los sistemas de liberación inmediata o convencionales, y los sistemas de liberación modificada[7]

2.1.1. Sistemas de liberación inmediata o convencionales

En estos sistemas el fármaco se encuentra ya disuelto, o bien, su forma farmacéutica se desintegra rápidamente permitiendo su pronta disolución inmediatamente después de su administración[8, 9] Así, sus perfiles de disolución dependen principalmente de las características del fármaco sobre las de la formulación. La cual no fue hecha con el fin de manipular de alguna manera dicho perfil, aunque no por ello el efecto de la formulación es despreciable. Para estas preparaciones la velocidad de absorción del fármaco prevalece sobre su velocidad de liberación.

Como resultado de lo anterior, la concentración plasmática del fármaco se mantiene dentro de la ventana terapéutica durante un periodo de tiempo, el cual es

dependiente de los procesos de eliminación y depuración; por lo que se requiere un régimen multi-dosis para el mantenimiento del tratamiento. A su vez, este tipo de sistemas traen consigo otros problemas, como pueden ser, falta de apego al tratamiento, un intervalo terapéutico inadecuado, o bien, concentraciones plasmáticas errantes, que pueden llevar a la falla terapéutica[5].

Al tomar en consideración lo anterior, se han desarrollado sistemas que permitan modificar los perfiles de disolución, siendo conocidos como sistemas de liberación modificada.

2.1.2. Sistemas de liberación modificada

Los sistemas de liberación modificada son aquellos cuya formulación se realizó específicamente para modificar el perfil de liberación de un fármaco a partir de su forma farmacéutica. En éstos, la velocidad de liberación del fármaco es el paso limitante, siendo mayor que su velocidad de absorción. Existen diferentes estrategias para modificar la liberación de un fármaco; de esta manera se distinguen cuatro tipos[5, 7, 8]:

- a) Liberación extendida: aquella donde la liberación del fármaco permite mantener concentraciones plasmáticas terapéuticas por tiempos más largos con respecto a la forma convencional. Permite la reducción de la frecuencia de administración y/o la dosis administrada.
- b) Liberación retardada: implica la existencia de un tiempo de latencia del inicio de la liberación con respecto a la desintegración de la forma farmacéutica. Si bien en las formas farmacéuticas sólidas orales convencionales existe un cierto tiempo de latencia, este es considerablemente corto en comparación con un sistema de liberación de este tipo.
- c) Liberación sitio-específica: estos sistemas cuentan con componentes que le vuelven más receptivos a ciertos receptores o condiciones específicas en el organismo. Lo cual produce una distribución menos generalizada y más dirigida al sitio que se desea su acción. Dependiendo como se relacione el

componente con el fármaco o bien el sistema entero pueden diferenciarse en vectores o acarreadores.

- d) Liberación pulsátil o estímulo-sensible: hace referencia a un sistema cuya liberación es dependiente de una condición física o química, como lo pueden ser presión, temperatura, pH, por mencionar algunos. Esta condición puede ser propia del organismo y de donde se requiere liberar o, también, incitada por medios externos.

Estos diferentes tipos no son excluyentes, lo cual hace de este tipo de sistemas una herramienta muy útil y versátil en la terapia. En la figura 1 se presentan la liberación de fármacos desde sistemas de liberación convencional y sistemas de liberación modificada.

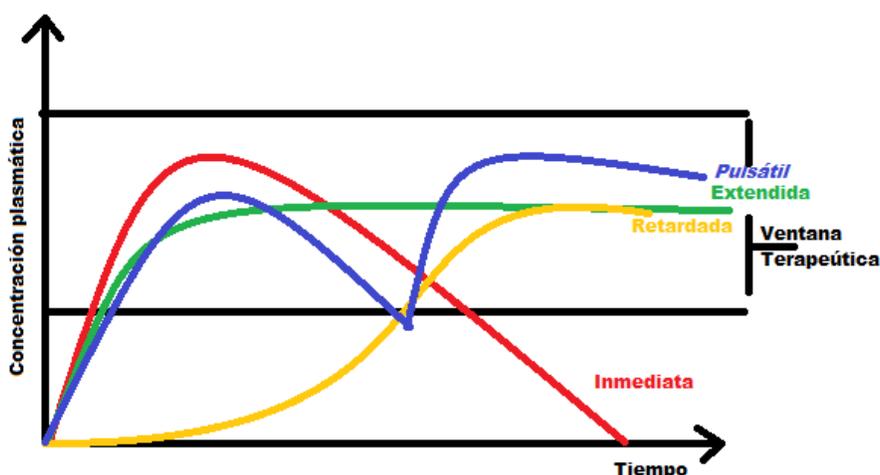


Figura 1. Gráficas de concentración plasmáticas vs. tiempo para diferentes tipos de liberación

2.1.2.1. Actualidad y retos de los sistemas de liberación controlada

Al día de hoy las palabras “modified drug release” generan en el buscador de datos más común de internet, alrededor de 35,300 resultados, mientras que en bases más especializadas generan cerca 19,000 resultados con más de 300 artículos publicados en lo que va del 2020. Esto solo enfatiza el gran interés que existe alrededor de estos sistemas.

En el mercado ya existen varios sistemas de liberación modificado que no solo son innovadores sino también algunos incluidos en la farmacopea. Principios activos

como ketoprofeno, morfina, diclofenaco sódico, acetaminofén son solo algunos de los tantos que ya pueden adquirirse.

Así como el desarrollo de sistemas de este tipo va aumentando, se tienen liposomas, nanopartículas, matrices, bombas osmóticas y más. Su forma farmacéutica no está limitada; su gran versatilidad y objetivo les brindan una ventaja sobre los sistemas convencionales.

Sin embargo, estos sistemas también presentan desventajas y retos. Por mencionar algunos[10]: sus propiedades son dependientes de la formulación, la existencia y disponibilidad de los excipientes requeridos es una limitante considerable, así como sus procesos requeridos para un escalamiento; además la regulación necesaria aun es carente para varios de estos tipos de sistemas, por lo que las formas farmacéuticas posibles, aunque en principio son variadas, se encuentran confinadas a unas tantas y a ciertas vías de administración. Reduciendo así su capacidad de trascender de la investigación al mercado. Sin mencionar el costo que puede representar la investigación en torno a estos sistemas[7].

Formas farmacéuticas novedosas tienen entonces un largo camino por recorrer, a la par de la explotación de rutas de administración no tan comunes. Ambas pueden verse beneficiadas del desarrollo de sistemas de liberación controlada.

2.2. Películas orodesintegrables (ODF)

Las películas orodesintegrables o orodispersables, ODF por sus siglas en inglés, son una forma farmacéutica que ha empezado a tomar gran relevancia para la industria[1, 11]. Sus diferencias con respecto a otras formas farmacéuticas sólidas o líquidas les confieren gran cantidad de ventajas que enfatizan su relevancia[12].

2.2.1. Definición

La FDA define a una ODF como una película polimérica delgada y flexible que contiene uno o más principios activos, la cual al colocarse en la lengua se desintegra o disuelve rápidamente en la saliva previo paso al tracto gastrointestinal[13]. En México, esta forma farmacéutica se denomina laminilla[6].

Su definición implícitamente implica que su liberación es inmediata, aunque algunos autores la llegan a colocar como una forma farmacéutica de liberación modificada[8]. Esto ya que la formulación es quien le confiere las características de desintegración y disolución rápidas que presenta. Siendo de esta manera que fármacos cuya solubilidad representa un problema, puedan ser empleados, mediante el uso de excipientes que permitan mejorar su solubilización; modificando así su liberación a una velocidad más rápida de la inherente al propio fármaco.

En el mercado ya existen productos de esta clase, más se ha buscado que su aplicación se expanda a otras vías de administración además de la oral, como lo puede ser ocular o sublingual[1].

2.2.2. Formulación

La formulación de una ODF debe atender a sus características como las propiedades mecánicas o de desintegración. En la tabla 1 se denota una formulación típica de una ODF[13]. Siendo en ésta relevante el principio activo y el polímero formador de película.

Tabla 1. Formulación de una ODF

Componentes	% w/w
Principio activo	5-30
Agente formador de película	hasta 45
Plastificante	0-20
Surfactante	q. s.
Endulzante	3-6
Agente estimulador de la saliva	2-6
Superdesintegrantes	hasta 8

Colorantes	hasta 1
Saborizantes	hasta 10

Se prefieren principios activos de baja dosis sobre los de alta dosis debido al área que puede tener la película. El polímero formador de película puede ser natural o artificial entre los más comunes se encuentran el alginato sódico, quitosano, pululano, celulósicos por mencionar algunos. Lo fundamental es que sean solubles en agua[1, 11, 14]. El plastificante permite modificar las propiedades mecánicas, así como afectar al proceso de secado de la película. El agente estimulador de saliva, surfactante y superdesintegrantes atienden a la necesidad de rápida disolución o desintegración. Mientras tanto el endulzante, colorante y saborizantes atiende a las características organolépticas.

Todo esto puede repercutir en el proceso de fabricación, los perfiles de liberación del fármaco, la seguridad, las características del producto final e inclusive la población a la que se encuentre dirigido[12, 15].

2.2.3. Métodos de preparación

La fabricación de ODF puede realizarse por diferentes métodos, serán las características del principio activo, así como de los excipientes seleccionados aquellos que puedan influir sobre la elección del método más adecuado. Éstos son [1, 12, 13, 16]:

- Solvent-casting: en este método se realiza una disolución o suspensión de los excipientes con el principio activo. La mezcla puede estar en agua o un disolvente orgánico. Ésta se vierte en un molde para un posterior secado. Es el método más empleado; sin embargo, el uso de disolvente orgánicos representa una gran desventaja.
- Hot melt extrusion: De manera similar para la granulación o fabricación de pellets, esta tecnología permite la fabricación de películas a partir de una

mezcla de polvos que será fundida y alargada. Debido al estrés que se somete a la materia prima pocos principios activos pueden ser utilizados, aunque en este no intervenga uso alguno de disolventes.

- Electrospinning: esta tecnología permite una fabricación de película a partir de la fabricación de nanofibras. Sin embargo, aunque costo efectivo, sus propiedades mecánicas y de manejo dificultan su aplicación.
- Electrospraying: consiste en un método donde una disolución del excipientes y principio activo es atomizado sobre un sustrato adecuado bajo la influencia de un campo eléctrico. El tamaño de gota, la velocidad de aspersión y secado son factores cruciales para la obtención de una película de características apropiadas y homogénea.
- Inkjet printing: en esta técnica la película es impresa sobre un sustrato adecuado. Para ello los cartuchos de la impresora son llenados con la solución de excipientes y principio activo. Permite la dosificación precisa de fármacos de dosis bajas. Es un método relativamente reciente y aún se encuentra en desarrollo.

2.2.4. Ventajas y desventajas

Anteriormente en este escrito se mencionó la gran relevancia que está tomando esta forma farmacéutica en la actualidad. Esto se debe principalmente a las ventajas que ofrece sobre otras formas farmacéuticas, como puede ser[1, 12, 13, 17, 18],

- La facilidad de administración, lo cual lo hace adecuado para pacientes con dificultad para tragar, ejemplo de esto son los pacientes pediátricos y geriátricos,
- Mejora la complacencia del paciente.
- El hecho de no requerir agua para su administración.

- Sus características le hacen fácil de adaptarse a tecnologías existentes para fabricación y empaque,
- Son más fáciles de transportar y manejar,
- Además, al desintegrarse o disolverse en la cavidad oral la absorción se lleva a cabo en la misma, evitando el efecto del primer paso.

Claro es que, a pesar de tener grandes ventajas, también existen desventajas sobre las cuales se pueden trabajar. Siendo la baja capacidad de carga del fármaco la principal de ellas[1, 12, 13]. Es importante mencionar que, si bien su diseño y desarrollo se enfoca a una inmediata liberación del principio activo, esta es una plataforma que podría aprovecharse para una liberación modificada mediante modificaciones en su formulación típica. Atacando así su principal desventaja.

2.2.5. ODF en la actualidad

Actualmente varios ejemplos de esta forma farmacéutica se encuentran en el mercado como se mencionó secciones atrás. En México, un ejemplo en el presente es Zuit® , una ODF de Sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil de DaeHe Biopharma Co., LTD. Otro más es MAXALT RPD, una ODF de benzoato de rizatriptan, de Schering-Plough. Más no son los únicos, múltiples farmacéuticas más han desarrollado productos similares.

En cuanto a la investigación refiere, año con año la cantidad de artículos que se producen sobre el tema aumenta considerablemente. En el 2017, *Julia Reveny et al.* desarrollaron una ODF de metoclopramida empleando HPMC y PVA[19]. *Shen et al.*, en el 2013 emplearon nanopartículas de un antiviral de baja solubilidad conocido como herpetrona en la fabricación de una ODF; probando así que la incorporación de nanotecnología en la fabricación de ODF es una mejora prometedora a la formulación típica[18]. Un ejemplo más moderno es el trabajo de *Kamble et al.* donde fabricaron películas mucoadhesivas de albendazol a partir de nanofibras de alcohol polivinílico por electrospinning[20]. A pesar de todo esto, la investigación en torno a las ODF no se detiene, por lo que trabajos que aborden su uso en liberación modificada son relevantes en el campo.

Aunque es una forma farmacéutica incluida en varias guías de organizaciones regulatorias, aun no se encuentran unificados sus atributos de calidad del producto. Lo que es parte de las razones que no sea una forma farmacéutica muy común en el mostrador. Esto incentiva la investigación en el campo[15].

2.3. Laponita (LAP)

Desde años atrás las arcillas han sido un elemento novedoso en cuanto a liberación de fármacos se refiere. Indicios en este tipo de aplicación se ven reflejados en trabajos como de *Sorby et al.* quienes en 1965 observaron una disminución en la absorción de promazina aunado a una administración conjunta de atapulgita[21]. Así, este tipo de materiales han evolucionado hasta las arcillas sintéticas que hoy más empleamos. Una de ellas es la laponita, que ha demostrado gran aplicabilidad en la industria farmacéutica para la liberación controlada de fármacos[22].

2.3.1. Características de la Laponita

La laponita ($\text{Na}_{0.7}[(\text{Si}_8\text{Mg}_{5.5}\text{Li}_{0.3})\text{O}_{20}(\text{OH})_4]_{0.7}$) es una arcilla sintética del grupo de la esmectita. Es decir, es un aluminosilicato con un arreglo tetraédrico que conforma nanodiscos de 25nm de diámetro y 0.92nm de ancho y un arreglo octaédrico entre pares en forma de sándwich con un ión magnesio en el centro. Su composición y estructura le confiere una carga positiva en la superficie, debido a los átomos de sodio presentes, y negativa en las caras internas, siendo esta la carga que prevalece en general[2, 22, 23].

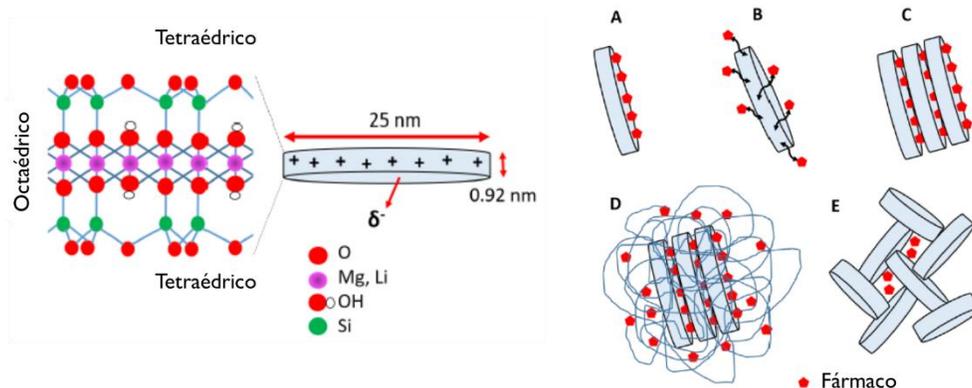


Figura 2. Estructura de la laponita y diferentes arreglos una vez con el fármaco intercalado Tomás, H., Alves, C., & Rodrigues, J. (2018). Laponite®: A key nanoplatform for biomedical applications?. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology And Medicine*, 14(7), 2407-2

Derivado de lo anterior, esto le confiere a la laponita una amplia área superficial y una gran capacidad de interacción con moléculas catiónicas o aniónicas, siendo las catiónicas preferentes para su encapsulamiento[24]. Como otras arcillas, estas interacciones pueden dar paso a que fármacos que se intercalen en ellas presenten modificaciones en su liberación, distribución e incluso les puede conferir protección sobre algunas condiciones del cuerpo humano

Macroscópicamente se observa como un polvo fino color blanco. Es capaz de formar geles y películas a partir de dispersiones coloidales que se observan transparentes[25]. Adicionalmente, se ha demostrado que su degradación lleva a producción de iones y silica acuosa (Si(OH)_4) que no representan un riesgo para el organismo, además de una toxicidad 1mg/mL. Esto hace de esta arcilla un material relevante en campos como la imagenología, ingeniería de tejidos y liberación controlada de fármacos, por mencionar algunos[22].

Adicionalmente, cuando se emplea en combinación con otros excipientes en la formación de geles o películas, se ha observado que mejora características como la permeabilidad al vapor o sus propiedades mecánicas[25, 26].

2.3.2. Uso en farmacia

Como se mencionó en la sección anterior son las características de degradabilidad, biocompatibilidad, gran área superficial, su tamaño y capacidad de encapsulamiento, entre otras, lo que ha hecho relevante a las arcillas en el ámbito farmacéutico[22]. Estudios han demostrado su versatilidad de aplicación en varias formas farmacéuticas. El intercalado laponita-fármaco puede formar geles o polvos. Este intercalado ha sido empleado por Park *et al*, en el 2008, quien llevó a cabo el estudio de diferentes arcillas del grupo esmectita para la liberación controlada de donepezilo para tratamiento de Alzheimer[27]. En 2013 el grupo de Wang *et al*. realizó la intercalación de laponita con doxurrubicina, demostrando un comportamiento de liberación pH dependiente[23, 28]. Además, en el caso de antibióticos, se ha observado que su intercalamiento no causa efecto sobre su actividad biológica[3, 29, 30].

Su uso en farmacia también se ha visto apoyado por su funcionalización o empleo en hidrogeles, confiriéndole una liberación modificada tanto sostenida como estímulo sensible[22, 31]. En estudios más recientes se ha empleado la laponita en combinación con alginato para la generación de hidrogeles de liberación modificada, mejorando las propiedades de estos[28, 31]. *Prieto et al.* demuestra estudios de seguridad y toxicidad en una administración *intravitreal* en un modelo *in-vivo* de conejo. Demostrando así el empleo de laponita en suspensión para administraciones como inyectables[2].

2.3.2.1. Laponita en la fabricación de películas delgadas.

Los hidrogeles, gel o polvo y demás no son las únicas formas farmacéuticas en las que la laponita puede ser utilizada. Fuera del ámbito de la farmacia, esta arcilla ha sido empleado en la fabricación de biomateriales, específicamente como películas. En 2016, *Valencia et al.* diseñaron y caracterizaron un nanocomposito de gelatina con laponita, observando una mejora en las propiedades generales por la adición de esta arcilla[32]. También, ha sido usada en la fabricación de películas con nanofibras celulósicas como una opción biodegradable[33].

En el área farmacéutica, la laponita se ha empleado con mafenida en el diseño de geles y películas para el tratamiento de heridas. En dicho estudio, la adición de esta arcilla representa una desventaja puesto que aumenta la absorción de agua del sistema[3]. Aunque esto podría aprovecharse al introducirla en una formulación no tópica, sino oral.

2.3.3. Retos para el empleo de laponita en la liberación modificada de fármacos

El mayor reto que pareciera se sobrepone a la laponita y otras arcillas para su introducción en la industria farmacéutica es la cuestión regulatoria. Su síntesis y preparación deben ser acordes a las especificaciones que requiere un grado farmacéutico. Entre las pruebas que se hacen evidentes para esto son aquellas de seguridad. Por lo que trabajos como los anteriores, donde en varios se hacen estudios *in vitro* e *in vivo* son relevantes para pasar de la investigación a la industria[34].

2.4. Clorhidrato de Ciprofloxacino

El clorhidrato de ciprofloxacino es una sal de ciprofloxacino, un análogo del ácido nalidíxico, perteneciente a las fluoroquinolonas[35, 36](Figura 3, [37]). Este es comúnmente empleado en el tratamiento de infecciones bacterianas. Se encuentra en formulaciones oral, intravenosa, oftálmica y ótica[36]. En la tabla 2 se encuentran colocadas las propiedades físicas y químicas del clorhidrato de ciprofloxacino[36-38].

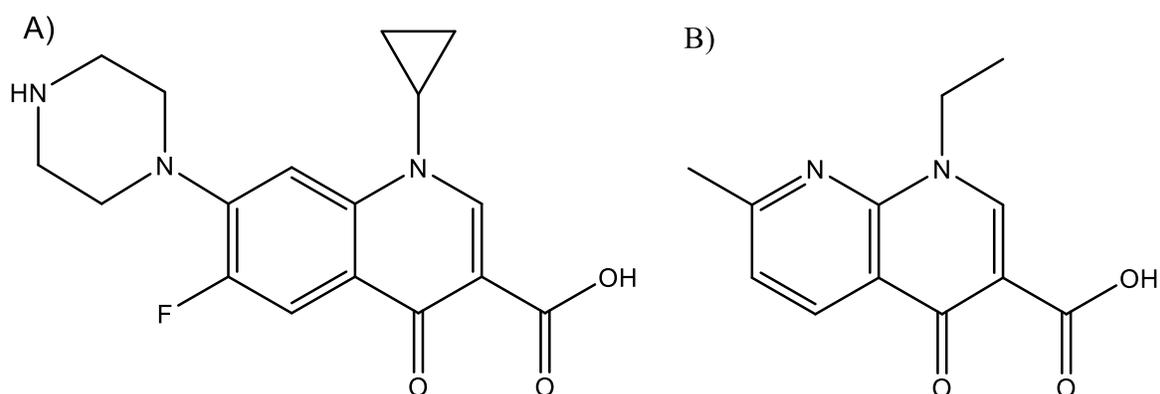


Figura 3. Estructura de A) ciprofloxacino y B) ácido nalidíxico

Tabla 2. Propiedades del clorhidrato de ciprofloxacino

Formula química	$C_{17}H_{19}ClFN_3O_3$
Nombre IUPAC	Monoclorhidrato del ácido 1-iciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)quinolino-3-carboxílico monohidratado
Peso molecular	367.8 g/mol
Punto de descomposición	225-257 °C
Solubilidad en agua	1.35 mg/mL
pH en disolución	Entre 3.0 y 4.5
Log P a 37°C	-0.94
pKa1 / pKa2	6.2 / 8.59
Apariencia	Polvo amarillo claro

Como se puede apreciar de la tabla 2, el ciprofloxacino es una especie switeriónica cuya solubilidad es dependiente del pH. Esta propiedad sigue un comportamiento en forma de U. Siendo muy soluble en valores por debajo de 5 y arriba de 10; mientras que, en valores cercanos a su punto isoelectrico, sea considerado prácticamente insoluble[39]. (Figura 4).

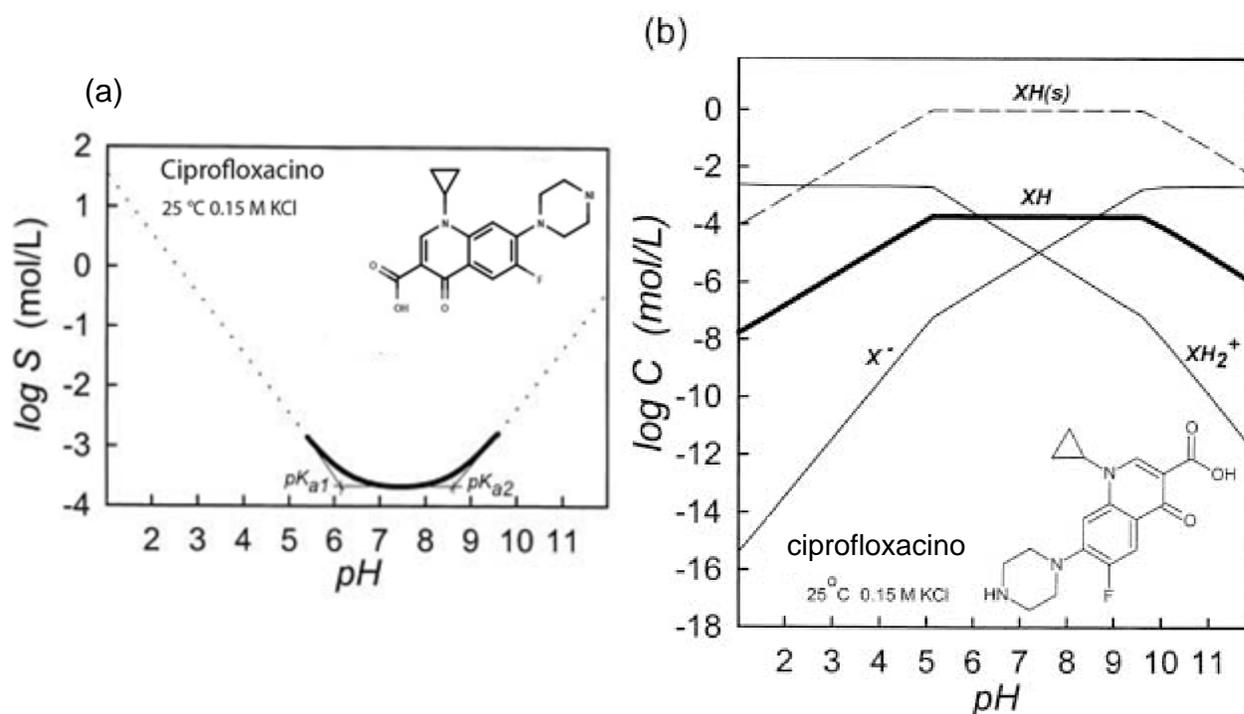


Figura 4. a) Perfil de solubilidad y b) diagrama de especies con respecto al pH del ciprofloxacino. Avdeef, A. (2001). *Physicochemical profiling (solubility, permeability and charge state). Current topics in medicinal chemistry*, 1 4, 277-351 .

2.4.1. Uso terapéutico

El clorhidrato de ciprofloxacino es un antibiótico de amplio espectro dependiente de la concentración. Tiene mayor efecto sobre bacterias gram negativas sobre gram positivas[30]. Es comúnmente usado en una gran variedad de infecciones bacterianas en distintas zonas del cuerpo como: infecciones urinarias, en vías respiratorias, otitis, sinusitis, del tracto intestinal, en piel, ojo, tejidos blandos, huesos y articulaciones. Además de ser usado en el tratamiento de ántrax[36].

Adicionalmente puede usarse en toda población, desde pediátrica hasta geriátrica. Con dosis de 2mg/mL a 10mg/mL por infusión intravenosa, o bien, tabletas con 500 a 1000 mg y tratamientos de 8 a 12 horas por periodos de 10 a 21 días.

2.4.2. Mecanismo de acción

Al ser parte de las fluoroquinolonas, su acción bactericida se debe a la inhibición tanto de la topoisomerasa tipo II (ADN-girasa) y topoisomerasa tipo IV. Este complejo enzimático es necesario para la replicación, la transcripción, la reparación y la recombinación del ADN bacteriano. De esta manera bloquea la síntesis de DNA y el crecimiento celular[36].

2.4.3. Propiedades biofarmacéuticas[35, 36, 38]

- Clasificación: clase IV (poco soluble y poco permeable)[38]
- Absorción: En niños y adultos se absorbe cerca del 60% con un tmax de 1-1.5 horas por vía oral. La velocidad de absorción disminuye al administrarse conjuntamente con alimentos, más no afecta el total de la cantidad absorbida.
- Distribución: se distribuye ampliamente en el organismo, alcanzando incluso niveles en tejido más altos que en suero. Llegando incluso a piel desde una toma oral. Se tiene reportado para dosis de 100 y 200mg un volumen de distribución de 2.27 y 2.44 L/kg respectivamente.
- Metabolismo: da origen a cuatro metabolitos de actividad antimicrobiana limitada tras una administración oral. Adicional a esto, es un inhibidor de CYP 1A2 causando posibles reacciones adversas de fármacos metabolizados por dicha enzima, por un aumento de la concentración plasmática del fármaco con el que fue co-administrado.
- Eliminación: es depurado del organismo por mecanismos renales y no renales; estos últimos pueden incluir al hígado, heces o mucosa intestinal. Presenta una vida media de 4-5 horas.

- Reacciones adversas: El ciprofloxacino, aunque ampliamente usado, también se encuentra asociado a gran cantidad de reacciones adversas que van desde leves hasta graves consideradas fatales o deshabilitantes. Puede afectar a uno o varios órganos. Aunque raras, se considera importante su hepatotoxicidad, causando daño agudo al hígado acompañado de ictericia y necrosis.

3. Planteamiento del problema

Atendiendo a la necesidad de innovación en el área de tecnología farmacéutica para el tratamiento de poblaciones especiales y población en general, el desarrollo de películas para la administración de fármacos representa una frontera para la investigación. Específicamente, las ODF ofrecen una rápida liberación del fármaco con una absorción sistémica aunada a las mucosas presentes en la cavidad oral. Siendo esta una gran ventaja a aprovechar de esta forma farmacéutica.

A su vez, se enfrentan problemas acordes al grupo de fármacos a trabajar. Uno de estos es el grupo de los antibióticos, donde la resistencia a los mismos presentados por los microorganismos causan una falla terapéutica a nivel mundial que puede llegar a ser fatal.

Por su parte, las arcillas tienen un camino prometedor en el área farmacéutica. La laponita es un ejemplo de estos cuya biocompatibilidad, gran capacidad de carga y otras características han levantado su interés para su introducción en esta área.

Considerando lo anterior, el presente trabajo busca conjuntar las bondades de una ODF con aquellas de las arcillas para el futuro enfoque en una problemática mundial. Por lo que, se sugiere entonces que una ODF usando laponita para la administración de un antibiótico, como el ciprofloxacino, siguiendo una liberación controlada es una propuesta que puede resultar significativa para el desarrollo del área de la tecnología farmacéutica.

4. Hipótesis

La presencia de laponita en una formulación a base de alginato para la fabricación de ODF afectará sus propiedades fisicoquímicas; incluyendo la modificación de la liberación del fármaco seleccionado.

5. Objetivos

5.1. Objetivo general

Estudiar los efectos atribuibles a los diferentes componentes de una formulación en una película con características de una ODF para liberación controlada, empleando a la laponita como soporte acarreador de ciprofloxacino.

5.1.1. Objetivos particulares.

- Intercalar ciprofloxacino en la arcilla conocida como laponita.
- Caracterizar fisicoquímicamente al sistema laponita- ciprofloxacino (LC) mediante diferentes técnicas (IR, rayos X, TEM, SEM, DSC). Así como determinar el porcentaje de entrapamiento y elucidar su mecanismo de liberación.
- Formular y fabricar películas a base de alginato con el sistema LC.
- Caracterizar fisicoquímicamente las películas preparadas mediante las técnicas ya mencionadas. Además, realizar una caracterización más específica, centrada a su estudio como ODF para delimitar el efecto de LC en la película.

Parte 1. Formación del sistema Laponita-ciprofloxacino (LC)

6. Materiales

Cirpofloxacino HCl USP (CIP) fue adquirido de Dabur India Limited (Nueva Delhi, India). Laponite®-RD (LAP) (densidad de superficie 370 m²/g, peso unitario 1000 kg/m³, composición química: SiO₂ 59.5%, MgO 27.5%, Li₂O 0.8%, 2.8Na₂O %) fue adquirida de Rockwood Additives (Widnes, Cheshire, UK) empleados para la fabricación del sistema LC (apartado 7.1).

En la fabricación de los diferentes tipos de película se empleó alginato sódico (ALG) (Droguería Cosmopolita, México y Sigma Aldrich, grado analítico 95%), maltosa USP y glicerol fueron aportados por el laboratorio 001 del edificio F1 de la facultad de química.

7. Metodología

7.1. Intercalación de laponita con ciprofloxacino para la preparación del sistema LC

Para la preparación del sistema LC, se pesó LAP para una concentración final de 1%(m/v), la cual fue suspendida en agua desionizada empleando un baño ultrasónico por 30 minutos. Por su parte, se realizó una solución al 0.6% (m/v) de CIP con agua desionizada, cuyo pH fue ajustado con HCl diluido a 3, para asegurar que todo el fármaco se encuentre como catión. A partir de esta se tomó una alícuota para realizar una dilución 1:2 de CIP llevando al aforo con la suspensión de LAP para una concentración final de 0.5%(m/v) LAP. La mezcla fue colocada en agitación vigorosa por 3 horas a temperatura ambiente. Al término, la mezcla fue filtrada, el sobrenadante se reservó para determinar la cantidad remanente de ciprofloxacino y el gel recuperado, donde se espera que se encuentre el fármaco (sistema LC), fue secado a 75°C al vacío en horno. Para finalizar, el producto fue triturado en mortero de ágata.

7.2. Caracterización fisicoquímica del sistema LC

7.2.1. Difracción de rayos X de polvos

Se obtuvieron los patrones de difracción de rayos X de polvos de la laponita pura y la arcilla con ciprofloxacino en un difractómetro de rayos X, modelo D8 advance DAVINVI con una configuración theta-theta marca Bruker AXS con un software de control del Difractómetro D8 Advance DIFRACMEASUREMENT CENTER, paquete de evaluación DIFRACEVA.

7.2.2. Espectroscopia Infrarroja

El espectro de infrarrojo de transformada de Fourier de reflectancia total atenuada fue obtenido en un equipo FTIR/FIR Spectrum 400 de Perkin-Elmer en un intervalo de 4,000-500 cm^{-1} para la laponita, el ciprofloxacino y sistema LC

7.2.3. Microscopía electrónica de barrido (SEM)

Muestras de la arcilla y el intercalado con ciprofloxacino fueron observadas en un microscopio JSM-7600F FE-SEM (JEOL JAPAN) operado a 5kV. Para ello las muestras fueron maceradas y en el caso de LC adicionalmente fue dispersada en etanol. Acoplado a este, se realizó un análisis microelemental por medio de espectroscopia de dispersión de energía.

7.2.4. Microscopía electrónica de transmisión(TEM)

Las muestras de LC y LAP fueron observadas en un microscopio JEOL JEM-ARM200F operado a 200Kv. Ambas fueron montadas sobre una cinta de carbono.

7.2.5. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Tanto LAP y LC fueron analizados mediante un DSC1 Mettler Toledo bajo flujo de nitrógeno con aumento de temperatura de 10°C. Las muestras fueron estudiadas en un intervalo de 25 a 400 °C.

Los estudios mencionados del punto 7.2.1 al 7.2.5 fueron realizados en la USAII.

7.2.6. Cálculo del porcentaje de entrampe.

Se preparó una curva de calibración de CIP en agua desionizada con un rango de concentración de 2×10^{-3} a 8×10^{-3} mg/mL

Se midió el volumen de sobrenadante recuperado. A partir de este se tomó una alícuota de 100µL y se diluyó a 1000µL. De esta se tomó nuevamente una alícuota de 100µL y se diluyó a 1000 µL. La muestra, así como la curva de calibración (Figura 5). se leyeron en un espectrofotómetro UV-VIS a una longitud de onda de 271nm. Un ejemplo del cálculo se presenta a continuación:

$$\text{Concentración en la alícuota} = \frac{\text{abs} + 0.0961}{94.919}$$

$$\text{Cantidad remanente} = C.A * Fd * \text{vol. sob.}$$

Donde: C.A. es la concentración en la alícuota.

Fd es el factor de dilución.

Vol. Sob. es el volumen total de sobrenadante recuperado.

$$\text{Porcentaje de entrappe} = \frac{\text{masa total} - \text{cantidad remanente}}{\text{masa total}} \times 100$$

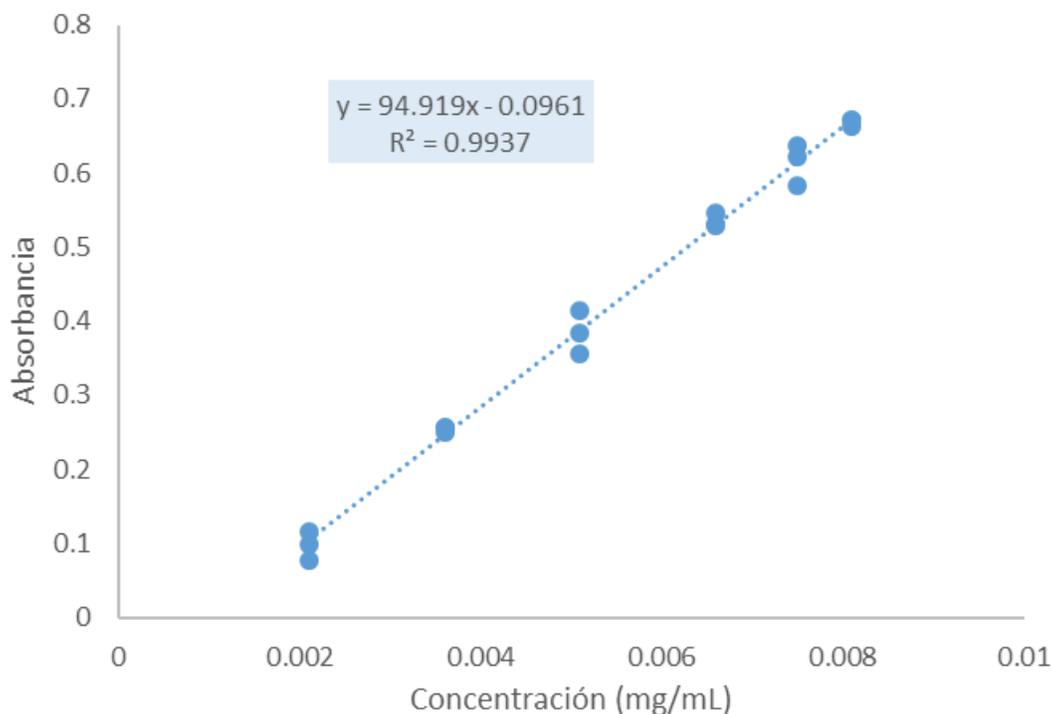


Figura 5. Curva de calibración de CIP en agua

7.2.7. Estudios de Liberación de ciprofloxacino a partir de la laponita

Se pesaron cantidades de 5 mg de LC y se colocaron en vasos termostatados con un volumen de 25 mL de saliva simulada (pH = 6.5), su composición se encuentra descrita en la tabla 3 [40]. Se tomaron muestras de 1mL a diferentes tiempos con reposición de medio. Las muestras fueron medidas en un espectrofotómetro UV-VIS a 273 y 271 nm. La evaluación se hizo para la condición por 12 horas.

Para la cuantificación se empleó la curva de calibración realizada en agua y una curva de calibración en medio simulado preparada de igual forma que la curva en agua.

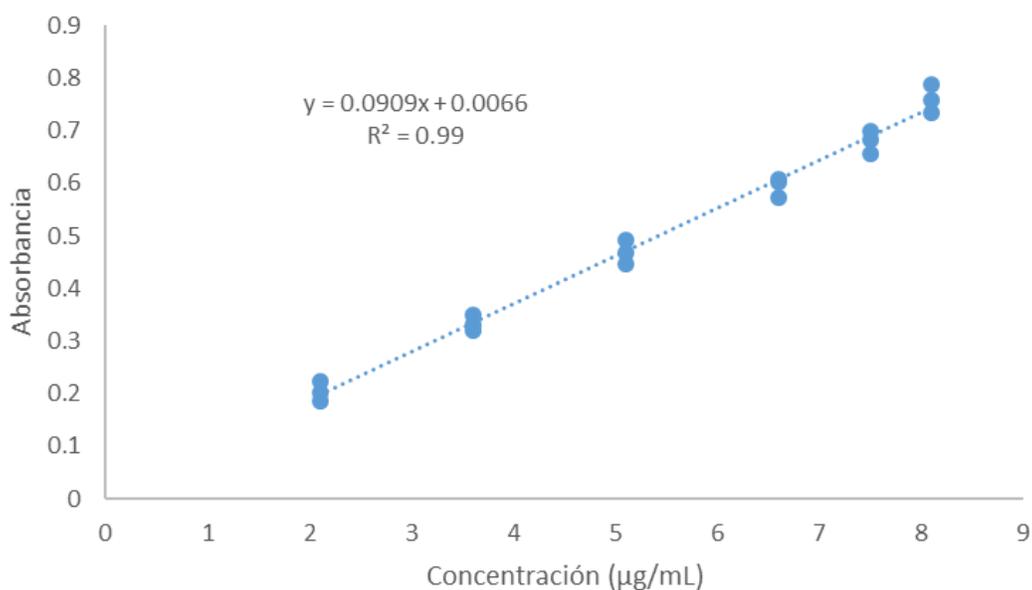


Figura 6. Curva de calibración para ciprofloxacino en medio simulado de saliva

Tabla 3 Composición de la saliva simulada

Componente	Cantidad
Sorbitol	30g
Carboximetilcelulosa sódica de mediana viscosidad	11.7g
K ₂ HPO ₄	804mg
KH ₂ PO ₄	366mg
KCl	625mg
MgCl ₂	59mg
CaCl ₂	166mg
Agua destilada	1L

8. Resultados y análisis

8.1. Difracción de rayos X de polvos

Una vez obtenido el producto de intercalación de laponita con ciprofloxacino, se obtuvieron los patrones de difracción por rayos X de polvos para este producto y para la laponita pura. Estos son presentados en la figura 7. Como se puede observar, en ambos casos los difractogramas son muy anchos, esto se debe a que la laponita está constituida de nanodiscos que pueden encontrarse en diferentes acomodos. Si bien la estructura interna de cada nanodisco es cristalina, lo que da origen a las distintas reflexiones, el arreglo entre los nanodiscos no es cristalino, explicando así este engrosamiento de las señales[3, 23, 29].

Adicionalmente, se observa un desplazamiento de las señales para el sistema LC, esto se asocia a la intercalación de CIP en LAP. Durante su proceso se espera que Mg²⁺ presentes en la laponita sean sustituidos por CIP, como se presenta en el esquema de reacción en la figura 8; esto se debe a que se conoce que los nanodiscos de la laponita se encuentran formando capas que se encuentran estabilizadas por estos átomos de Mg²⁺[27], las cuales en disolución sufren un proceso de exfoliación[22], que permite a otros cationes interaccionar con la laponita

por su superficie interna o externa. Este movimiento de las distancias interplanares sugiere que CIP se intercalo en la laponita. En la tabla 4 se presentan las distancias interplanares de LAP, LC y su diferencia.

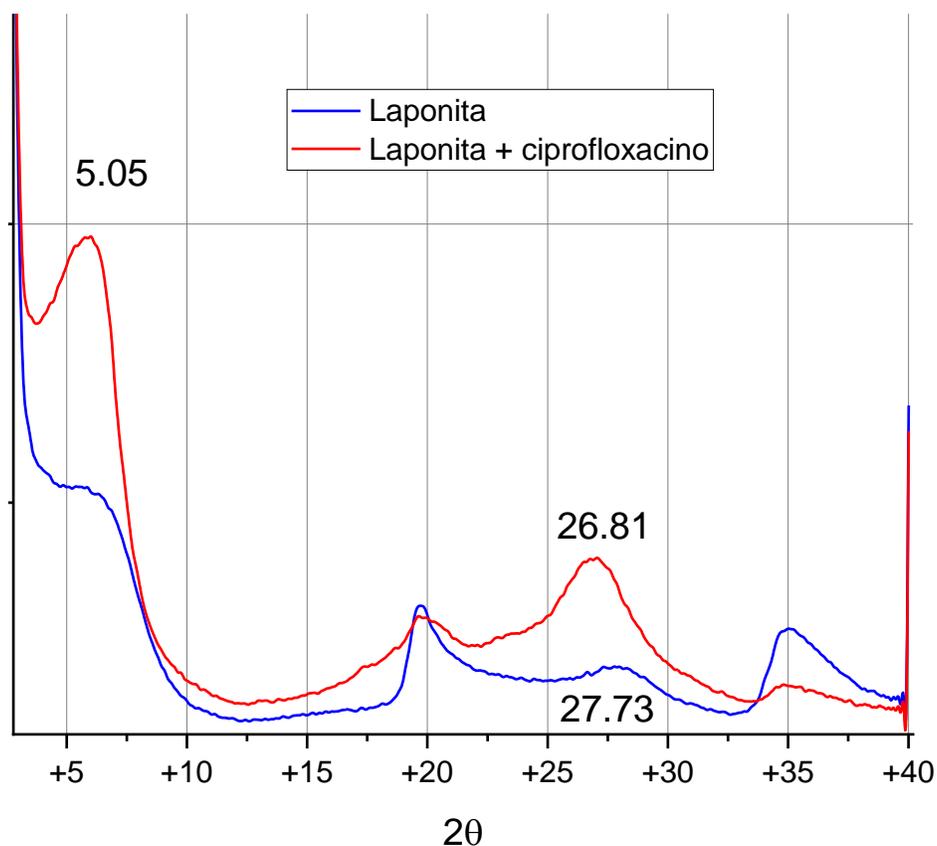


Figura 7 Difractograma de LAP y sistema LC

Tabla 4. Distancias interplanares para la laponita y la arcilla tras la intercalación con ciprofloxacino

Distancias interplanares(Å)		
Laponita	Laponita-Cip	diferencia
17.48484	15.06969	2.41516

Si bien la distancia interplanar podría ser indicativa del tamaño de la molécula intercalada, esta distancia no es únicamente dependiente de ello. El grado de hidratación, así como la formación de rearrreglos entre los nanodiscos como algunos de los presentados en la figura 2 pueden también dar origen a la diferencia entre las distancias interplanares[29]. Adicionalmente, se pueden tener estructuras con mayor o menor distancia interplanar, dependiendo del intercalamiento; siendo el valor observado es el promedio de todas. Por lo que, aunque tentativa, no es enteramente confirmatoria que se haya obtenido el intercalado correspondiente al propuesto en la figura 8 para LC.

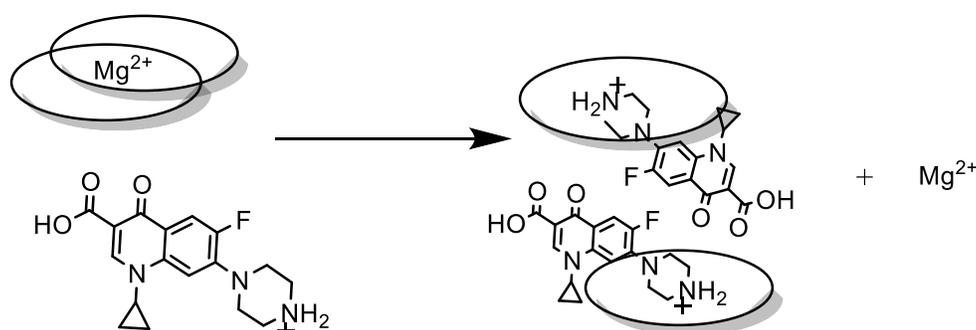


Figura 8. Propuesta esquemática del sistema LC formado

8.2. Espectroscopia Infrarroja

Los espectros para LAP, CIP y LC fueron obtenidos con el objetivo de confirmar la intercalación del fármaco en la arcilla. Estos se presentan en la figura 9. Como reportado anteriormente por *Hamilton et al.* no existió degradación ninguna de LAP, a pesar de su conocida sensibilidad a ácidos fuertes, como el medio en el que se encuentra el fármaco previo la intercalación[30]. Esto se confirma por medio de las señales presentes en el sistema LC y LAP alrededor de 1000 cm^{-1} y de 700 cm^{-1} , las cuales se mantuvieron. Estas se asocian a vibración de estiramiento Si-O y de flexión de los enlaces O-Si-O presentes en la arcilla, respectivamente.

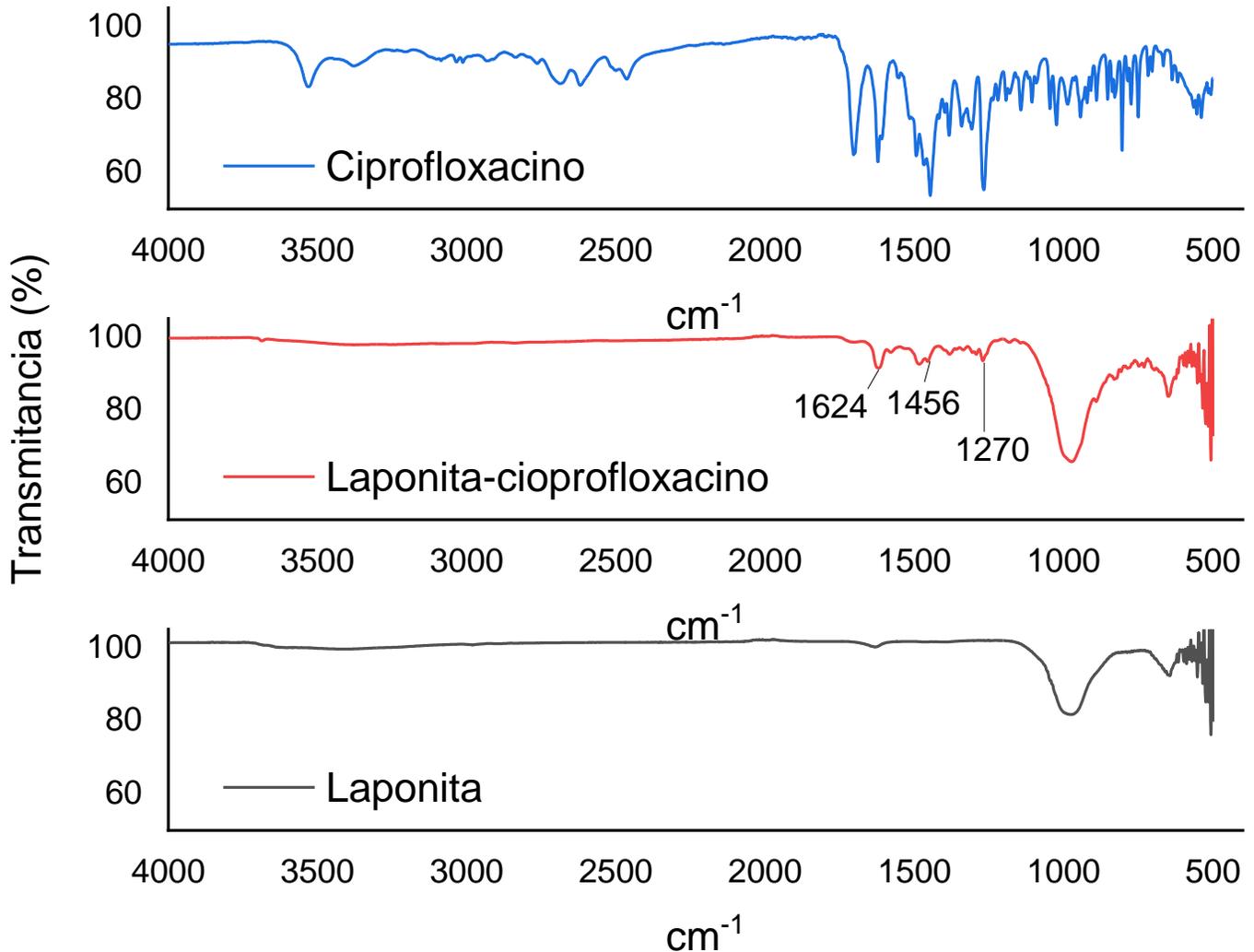


Figura 9. Espectros de IR para CIP, LAP y LC

En espectro del sistema LC se presentan señales débiles en el intervalo de 1700 a 1200 cm^{-1} y de 900 a 700 cm^{-1} que no corresponden a señales observadas en LAP, más se pueden apreciar en el espectro de CIP. La señal alrededor de 1625 cm^{-1} corresponde al estiramiento N-H, aquella alrededor de 1440 cm^{-1} se asocia a una vibración de flexión de O-H de ácido carboxílico, cercana a 1260 cm^{-1} a un estiramiento C-N de amina aromática. Todos estos representan enlaces presentes en el ciprofloxacino. Esto es un claro indicativo que la metodología seguida permitió la intercalación del fármaco en la laponita. Sin embargo, en el espectro las señales de la laponita son más intensas que las del fármaco, probablemente debido a que está en mayor proporción.

Puesto que las señales N-H y O-H del ácido carboxílico del ciprofloxacino se ven presentes es tentativo indicador que ambos grupos se encuentran interaccionando con LAP. Esto implica una posible interacción tanto por la cara interna mediante las cargas negativas, así como con las cargas positivas superficiales de la arcilla. Lo que puede significar que no solo se encuentra en el interior de los nanodiscos sino también en un arreglo conocido como estructura casa de naipes, siendo este arreglo el más comúnmente encontrado entre LAP con otros fármacos; aunque esto no excluye un arreglo no regular. Es decir, puede tratarse del arreglo D o E presentes en la figura 2.

8.3. Microscopía electrónica de barrido (SEM)

Se realizaron estudios de microscopia electrónica de barrido para estudiar la morfología del producto de intercalación y compararlo con aquella de la arcilla sola. Las imágenes obtenidas por esta metodología (figura 10) para solo la laponita muestran lo previamente observado por *H. Pálková et al.*, quienes reportan la organización de LAP en diferentes estructuras, además de la propia correspondiente a los nanodiscos[41]. Lo cual puede relacionarse con el procesamiento de las muestras o bien el proceso de síntesis de la laponita. Los nanodiscos se observan empaquetados en cúmulos de mayor tamaño, formando un polvo muy fino. Estos son apreciables en la imagen superior izquierda. En dicha imagen los discos aparecen como puntos a lo largo de todo el material.

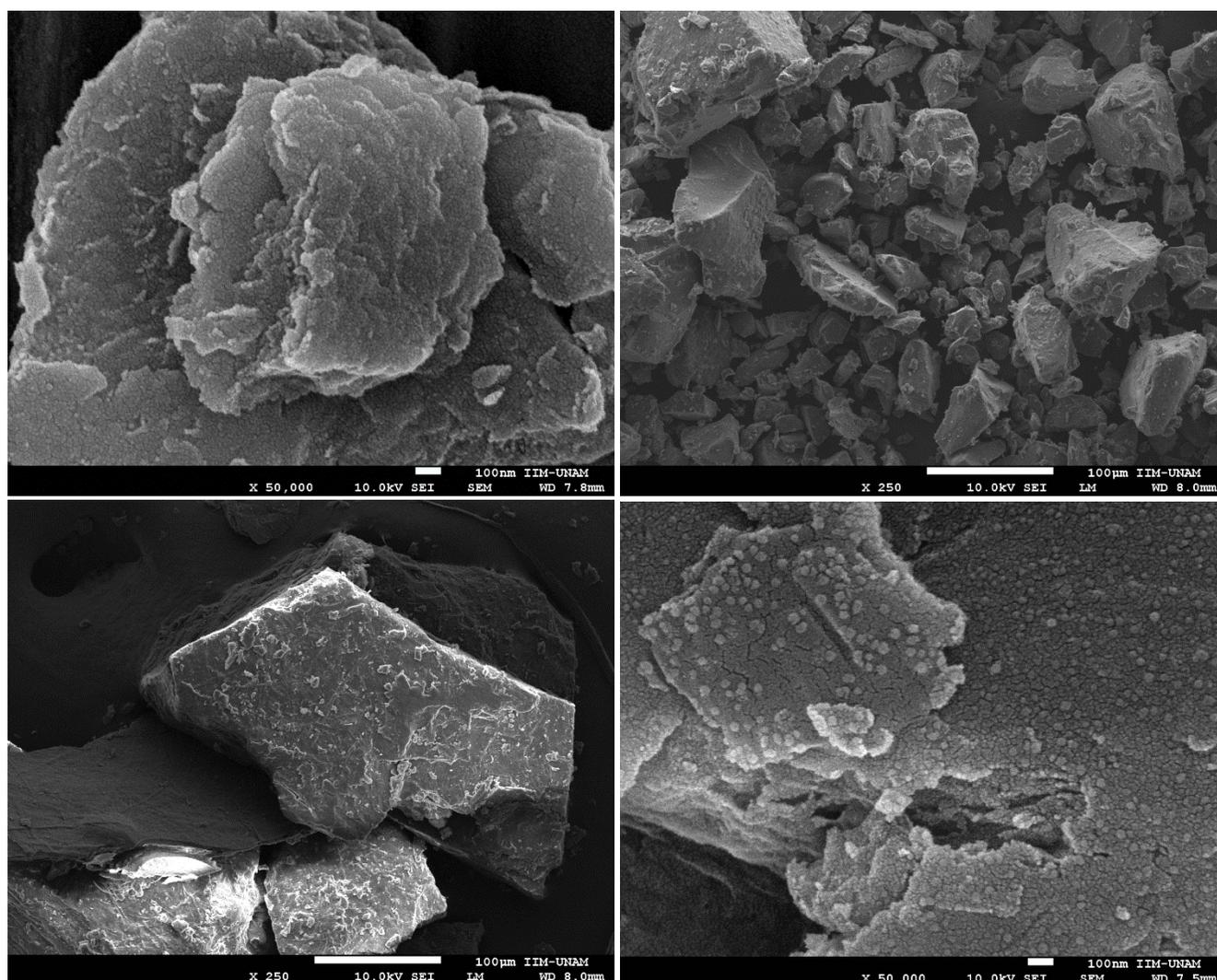


Figura 10. Microscopía electrónica de barrido de Laponita (superior) y laponita-ciprofloxacino (inferior)

Por su parte las muestras de LC muestran un aumento en el tamaño de los discos de los arreglos internos, así como ligeras variaciones a lo observado en la arcilla pura. Esto es particularmente notable en la imagen inferior derecha. Los discos se ven agrupados en subestructuras y no como unidades, mostrándose como puntos de mayor tamaño, con un borde no homogéneo. Adicionalmente, a una mayor escala se observan diferencias entre el tamaño de las partículas obtenido y su superficie con respecto a solo la laponita. La presencia del CIP puede dar origen a estas variaciones debido a los distintos acomodos que se pueden presentarse por la intercalación en la laponita, como lo muestra la figura 2. De igual manera, el

proceso de obtención de este material como lo es el secado final, puede influir en la morfología.

8.3.1. Análisis elemental por espectroscopia de dispersión de energía acoplada a SEM

De manera adicional, se realizó este análisis elemental para el estudio de la distribución del ciprofloxacino a lo largo de material obtenido. Los resultados de este análisis muestran la presencia de átomos de magnesio (catión intercambiador) y flúor (átomo indicador de la presencia de CIP) en las muestras de LC (figura 11). Ya que existen zonas con ambos átomos con porcentajes variables y zonas con solo átomos de magnesio, se entiende que el proceso de intercalación, aunque exitoso no fue completo. Por lo que podría aun cargarse de más fármaco o bien implica que los procesos de sorción y desorción que se llevan a cabo entre laponita y ciprofloxacino podrían no haber llegado a un equilibrio bajo las condiciones metodológicas seguidas. De esta manera, modificaciones en el tiempo de agitación, velocidad de agitación o inclusive el pH de la mezcla, podrían mejorar la carga del fármaco en la laponita.

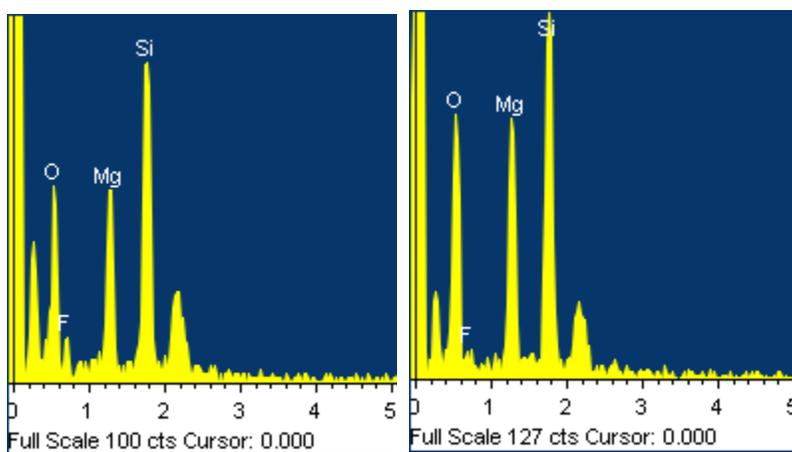


Figura 11. Análisis elemental por EDS en dos regiones diferentes en la misma muestra de LC

8.4. Microscopía electrónica de transmisión (TEM)

La microscopía electrónica de transmisión se empleó como una técnica para realizar un estudio más profundo de la estructura y morfología del sistema LC en comparación con la laponita. En las imágenes obtenidas por esta técnica (figura 12) se pueden observar la estructura en capas o bicapas de LAP, así como diferentes arreglos que también se observan, como los mencionados en el estudio de *H. Pálková et al*[41], en específico la presencia de tactoides. Es decir, que los nanodiscos a lo largo del material se encuentra agrupados en dominios dispersos de unidades individuales empaquetadas en paralelo.

Por su parte, en el sistema LC se presentan arreglos en capa y tactoides. Sin embargo, por el intercambio catiónico que se lleva a cabo, también se presentan estructuras de intercalación y exfoliación. Estas estructuras son comunes en arcillas que fueron sometidas a intercambios iónicos, como en este caso el Mg^{2+} por CIP^{+} , y que fueron previamente dispersadas en medios acuosos[42].

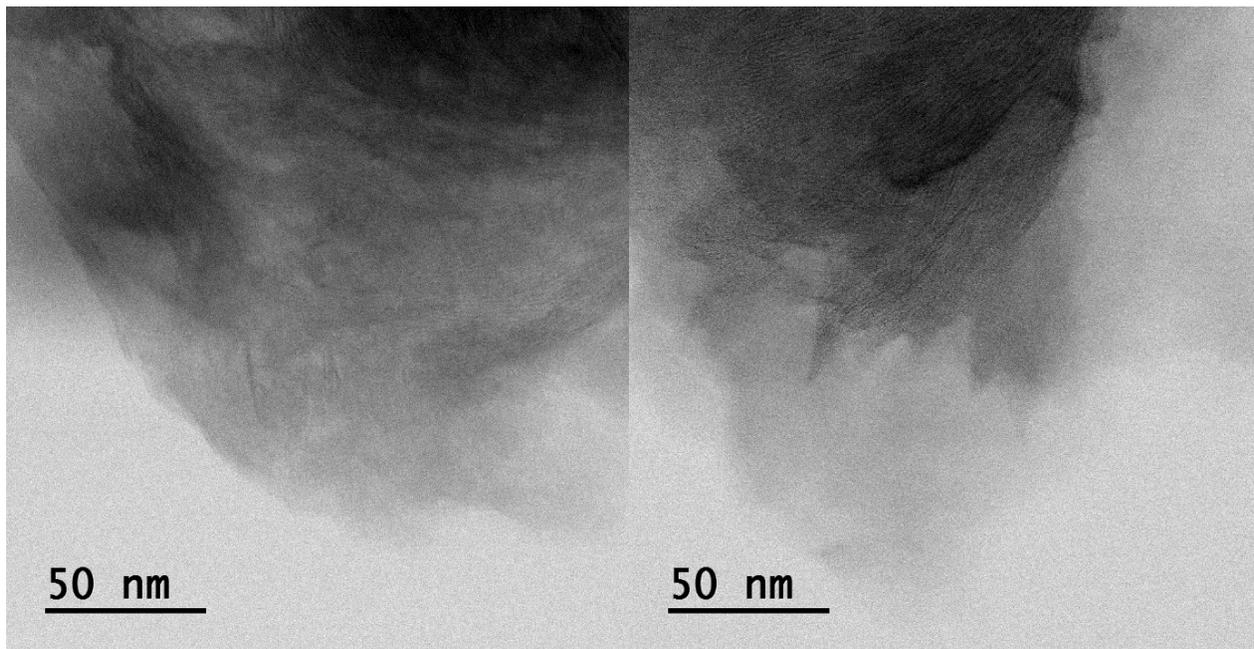


Figura 12. Microscopía electrónica de transmisión de laponita (izquierda) y laponita-ciprofloxacino(derecha)

8.5. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

El estudio de las propiedades térmicas de laponita y laponita-ciprofloxacino se llevó a cabo por medio de la obtención de sus termogramas por calorimetría diferencial de barrido. En este análisis, el termograma de LAP (figura 13A) muestra un gran pico endotérmico entre 60 y 80 °C correspondiente a la presencia de agua adsorbida físicamente en la muestra

Este pico es considerablemente menor al de la muestra LC (figura 13b), lo que indica que el secado realizado de la muestra de este sistema erradica el agua sorbida y a su vez previene que esta se incorpore nuevamente al material. Esto ya que la muestra no fue procesada inmediatamente después de su obtención. La laponita no fue secada previo a este estudio, ya que se tomó la muestra directa de su contenedor; contrario a la laponita con ciprofloxacino que requiere el secado como paso final para su recuperación.

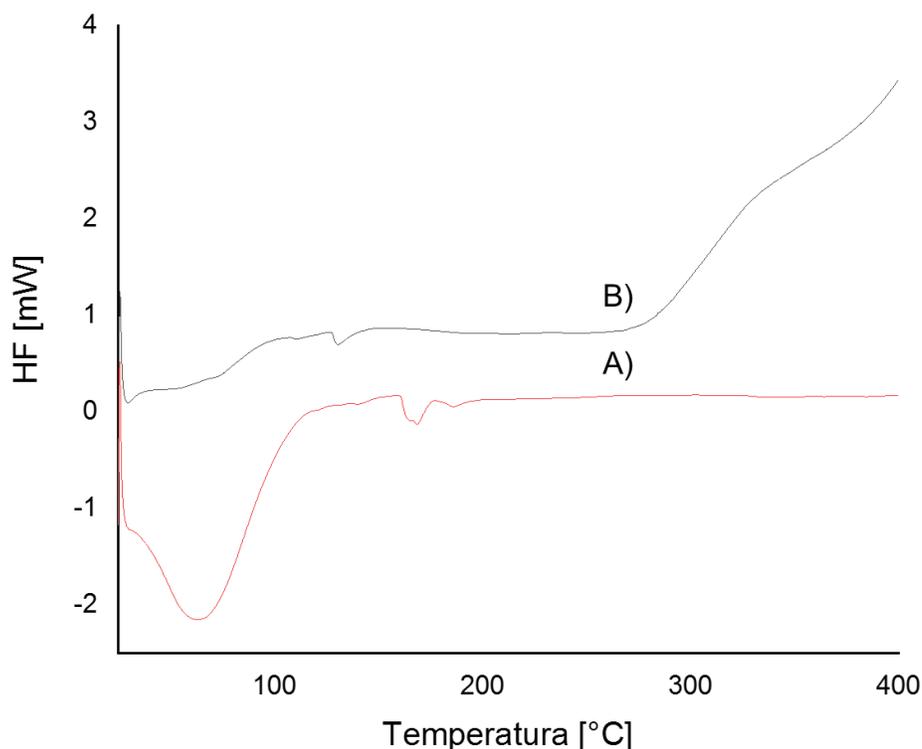


Figura 13. Termograma obtenido por DSC para A) LAP y B) LC

Además de la reducción del primer endoterma, LC muestra un cambio exotérmico correspondiente a una temperatura de transición que se aúna a la descomposición del ciprofloxacino a 279°C. Esto representa un incremento de 20°C a la temperatura de descomposición reportada para el CIP, la cual es de 255-257°C. Lo anterior sugiere que la intercalación de CIP en la arcilla le confiere una mayor termoestabilidad[3]. Esto es conveniente, si se piensa en un posible escalamiento para la fabricación de este sistema, dándole ventajas sobre el procesamiento de solo el fármaco.

8.6. Cálculo del porcentaje de entrapamiento

La determinación del porcentaje de entrapamiento en este tipo de material es de gran relevancia, ya que influye de manera directa en la cantidad que pueda utilizarse en las formas farmacéuticas en las que se quiera emplear para alcanzar una dosis adecuada. En este caso, el porcentaje de entrapamiento de ciprofloxacino en la laponita fue de 93.68% ± 0.03. Por lo que la intercalación siguiendo la metodología empleada por *M. Ghadiri, et al* [29] da un alto rendimiento.

Sin embargo, ciertas modificaciones se realizaron a este proceso, en específico, el tiempo de agitación varió de 1 hora a 3 horas ya que varios otros artículos reportaban este tiempo como el óptimo para llevar a cabo la intercalación[3, 27]. Además, otra modificación relevante fue que el ajuste de pH de la solución con CIP, este se realizó previo a la mezcla con la laponita, esto considerando la susceptibilidad al medio ácido que presenta la arcilla. Por último, el tipo de secado también fue diferente, ya que se reportan secados al aire o por liofilización, pero ninguno usando horno. Es posible que esto se deba a la termosensibilidad que presentan diferentes API, más en el caso del ciprofloxacino es una opción.

Esta metodología se prefirió sobre la reportada por *A.R. Hamilton et al.* y *S. Wang et al.*, ya que estos procesos requerían una agitación de 24 horas, tiempo considerablemente mayor al empleado en esta tesis. Adicional que estos autores usan bajas concentraciones del fármaco, lo cual también es una desventaja de sus

metodologías. De esta manera, la metodología seguida para la intercalación del CIP en la laponita es una opción rápida, por su menor tiempo de agitación, así como de secado por el uso de horno, y sencilla sobre otras metodologías, ya que no requiere una liofilizadora para obtener el producto.

Cabe resaltar que la mayoría de los trabajos sobre fármacos y laponita siguen procesos muy similares donde las principales variables son el tiempo de agitación y el pH en que se lleva a cabo; más los resultados de entrapamiento no varían significativamente. Posiblemente esto se deba a que los mecanismos de adsorción entre laponita y fármaco realmente no varían de acuerdo al fármaco.

Es importante mencionar entonces que estudios de adsorción para el ciprofloxacino con la laponita han sido realizados por *A.R. Hamilton et al.*; sin embargo, las isothermas obtenidas únicamente fueron modeladas de acuerdo a los modelos de Langmuir Freundlich[30]. Aunque en esta tesis no se realizaron las isothermas de adsorción correspondientes, acorde a la literatura, tomando en consideración a las interacciones iónicas siendo las más probables entre CIP y LAP, se propone una isoterma de alta afinidad, que correspondería a lo observado por estos mismos autores, donde adicionalmente observan una intercalación casi inmediata entre CIP y LAP[43].

Además, este resultado de entrapamiento muestra correspondencia con lo observado en el análisis por EDS. Confirmando una carga exitosa del ciprofloxacino en la arcilla, más no total. Siendo entonces posible optimizar el proceso de intercalación para conseguir una mayor carga, así como la mayor carga donde no se sobrepase el punto de floculación[30]. Lo anterior a manera de mantener la capacidad de formar suspensiones transparentes de la laponita y aprovecharlo en su aplicación a diversas formas farmacéuticas donde la opacidad o dificultad de suspensión puede resultar en un problema.

8.7. Estudios de liberación de ciprofloxacino a partir de la laponita

Los estudios de liberación de ciprofloxacino a partir del sistema LC se realizaron en medio de saliva simulada contemplando su futuro empleo en la elaboración de ODF. Para ello cantidades conocidas del sistema se colocaron en condiciones sink en medio de saliva simulada y se monitoreo por 12 horas. La liberación del fármaco se presenta en la figura 14. En dicha figura se puede observar que la liberación es considerablemente lenta en este medio, donde a pesar de que se conoce un efecto burst común en los intercalados de arcillas, en este caso es mínimo llegando a cerca del 15% liberado al final del experimento. En las primeras horas se observa una liberación cercana al 5% que disminuye para posteriormente volver a aumentar de manera gradual por el resto del tiempo medido.

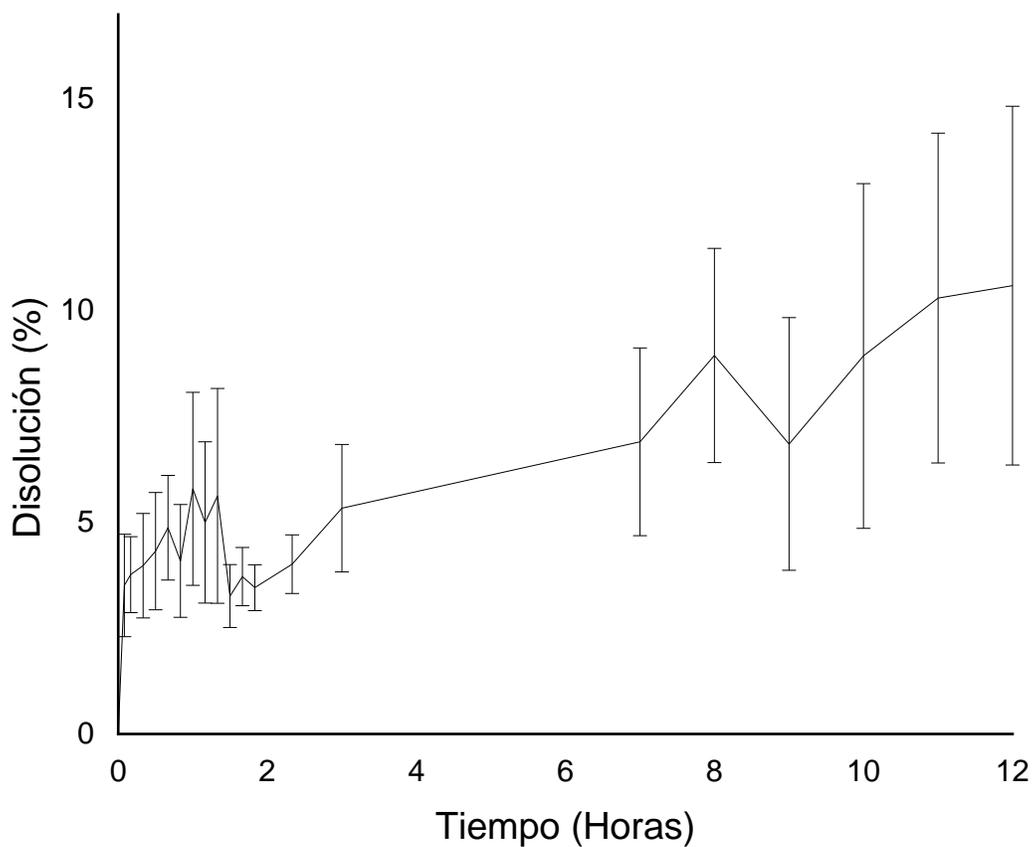


Figura 14. Liberación del ciprofloxacino a partir del sistema LC en saliva simulada

A lo largo de esta liberación se observan comportamientos anómalos de subidas y bajadas en la concentración de CIP, que podrían corresponder a errores experimentales, más se propone un efecto de los diferentes componentes de medio simulado. Esto ya que su composición consta de cationes que pueden favorecer la liberación, pero también contiene componentes poliméricos que propicien la retención del ciprofloxacino en la arcilla. Para confirmar este efecto, se realizaron liberaciones de prueba en medios preparados con los distintos componentes del medio simulado respetando las cantidades usadas. Los medios estudiados fueron una disolución de agua destilada, CaCl_2 1.5 mM, amortiguador de fosfatos pH 6.8 y una mezcla de carboximetilcelulosa y sorbitol. Estos últimos se estudiaron juntos al fungir como viscosantes dentro de la formulación del medio.

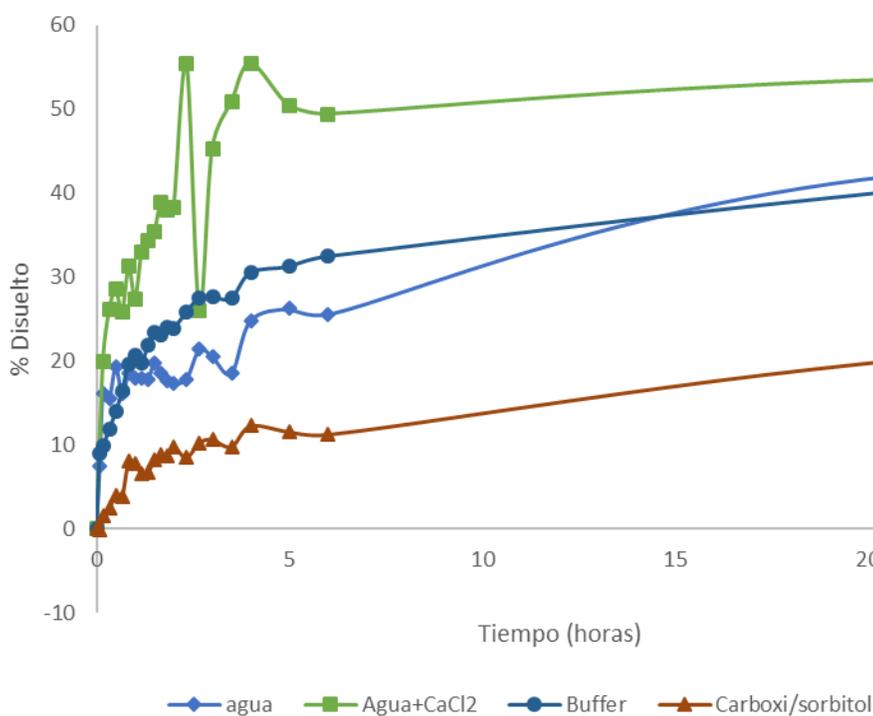


Figura 15. Liberación del sistema LC en diferentes medios

En la figura 15 se presentan los resultados para estas liberaciones. Se aprecia que por la presencia de los diferentes cationes existan salidas rápidas de CIP del sistema LC. El medio amortiguado y el agua presentan una similitud en la liberación.

Mientras que, por diferentes interacciones aunadas a la presencia del sorbitol y carboximetilcelulosa, existe una liberación de menor proporción al resto de los medios, presentando en este caso CIP una mejor interacción con LAP que con el medio circundante. Entonces, lo que se observa en la liberación en saliva simulada es solo fruto de una diversidad de efectos originados por pH, fuerza iónica, entre otras, sobre los procesos de adsorción y desorción del fármaco en la arcilla.

Los datos de la liberación en medio de saliva simulada fueron ajustados a diversos modelos de liberación empleando la hoja de cálculo de solver [44], siendo el mejor ajuste al modelo de Korsmeyer-Peppas (tabla 5) con un R^2 ajustado de 0.75647. Este modelo principalmente se adecua para liberaciones desde matrices poliméricas. De este se obtiene una constante “n” conocido como exponente de liberación; éste se encuentra relacionado con los mecanismos por los cuales puede estarse dando la liberación el fármaco[45]. De acuerdo al valor de este exponente, la liberación puede ser de dos maneras: fickiana, $n= 0.5$; o no fickiana, $n \neq 0.5$ [45]

Tabla 5 Valores para las constantes del modelo de Korsmeyer-Peppas

Parámetro	Valor
K	6.031
n	0.323

Sin embargo, la n obtenida no se adapta a ninguno de los diferentes casos que se pueden presentar en este modelo. Existe la posibilidad que el sistema esté llevando dos mecanismos diferentes a diferentes tiempos. Si bien, LAP no es un material polimérico, es altamente hidrofílico capaz de formar geles; por lo que es posible pensar que conforme CIP se va liberando por procesos difusivos guiados también por un intercambio iónico con los cationes del medio, LAP va recuperando a la par sus características como arcilla sola, formando geles en diferentes localidades de la muestra, dando origen a un proceso similar al del hinchamiento de un polímero. Además de la influencia que pueda tener los componentes del medio como mencionado en párrafos anteriores.

La liberación del fármaco presentado en la figura 14 nos demuestra que dicho proceso no sería significativo si se piensa que este está contenido en una película orodesintegrable. Es decir, que su tiempo de residencia en la saliva sería menor al tiempo en que se condujo el experimento y, por lo tanto, podría concluirse que no existiría liberación en dicho fluido. Esto no es negativo, ya que por el tamaño nanométrico del material se esperaría que este pasara la mucosa de la cavidad oral para llegar a liberar en torrente sanguíneo. Sin embargo, tanto las pruebas de permeabilidad de la mucosa, como aquellas de liberación en torrente sanguíneo, se vieron limitadas por cuestiones ajenas al proyecto.

Parte 2. Fabricación de películas de alginato con el sistema Laponita-ciprofloxacino (ALC)

9. Metodología

9.1. Preparación de películas

Las películas elaboradas se realizaron considerando una formulación ya probada en trabajos previos en el grupo de trabajo con respecto a fabricación de microagujas para ojo. Modificaciones a esta formulación se realizaron sobre la cantidad de plastificante a emplear y por la naturaleza de la laponita, se decidió omitir el entrecruzamiento del alginato por acción del cloruro de calcio. La formulación para todas las películas se presenta en la tabla 4 y en las secciones siguientes se profundiza sobre su proceso de fabricación. Al final de estas secciones se incluye un esquema sobre las metodologías seguidas (figura 16).

Tabla 6. Formulación de las películas ALG, AL, AC, ALC

Componente	ALG (%m/v)	AL (%m/v)	AC (%m/v)	ALC (%m/v)
Alginato sódico	1	1	1	1
Maltosa	0.75	0.75	0.75	0.75
Glicerol	0.3	0.3	0.3	0.3
LAP	-	0.5	-	-
CIP	-	-	0.3	-
LC	-	-	-	0.5

9.1.1. De alginato (ALG)

Para las películas de ALG se disolvieron 200mg de alginato sódico en 20 mL en agua desionizada con agitación magnética vigorosa a 60°C. Posteriormente, se le agregó 1 mL de una disolución de maltosa al 15% y después se agregó 48 µL de glicerol. La mezcla se retiró de la parrilla de agitación, se vertió en un molde de teflón y se secó a 45°C por 5 horas.

9.1.2. De alginato con ciprofloxacino (AC)

Las películas de ALG con CIP se realizaron disolviendo en un menor volumen la cantidad ya mencionada ALG. En el volumen restante para 20mL se disolvió la cantidad proporcional CIP a la existente en la cantidad de LC y se mantuvo en agitación vigorosa 24hrs. Posteriormente, se procedió como en la fabricación de ALG a partir de la adición de maltosa y glicerol.

9.1.3. De alginato con laponita (AL)

Se realizó una suspensión de laponita relación 1:2 con respecto al alginato sódico que se colocaría en agua desionizada. A continuación, se prosiguió como descrito para la fabricación de ALG (punto 9.1.1)

9.1.4. De alginato con laponita-ciprofloxacino (ALC)

Las películas de ALG con LC se realizaron disolviendo alginato sódico en un menor volumen de agua desionizada. Una vez disuelto se agregó de manera lenta y continúa formando un hilo a una suspensión hecha inmediatamente de LC en volumen para completar 20mL. Inmediatamente se continuo, como ya mencionado en el punto de 9.1.1, agregando maltosa y glicerol, para una posterior dosificación y secado.

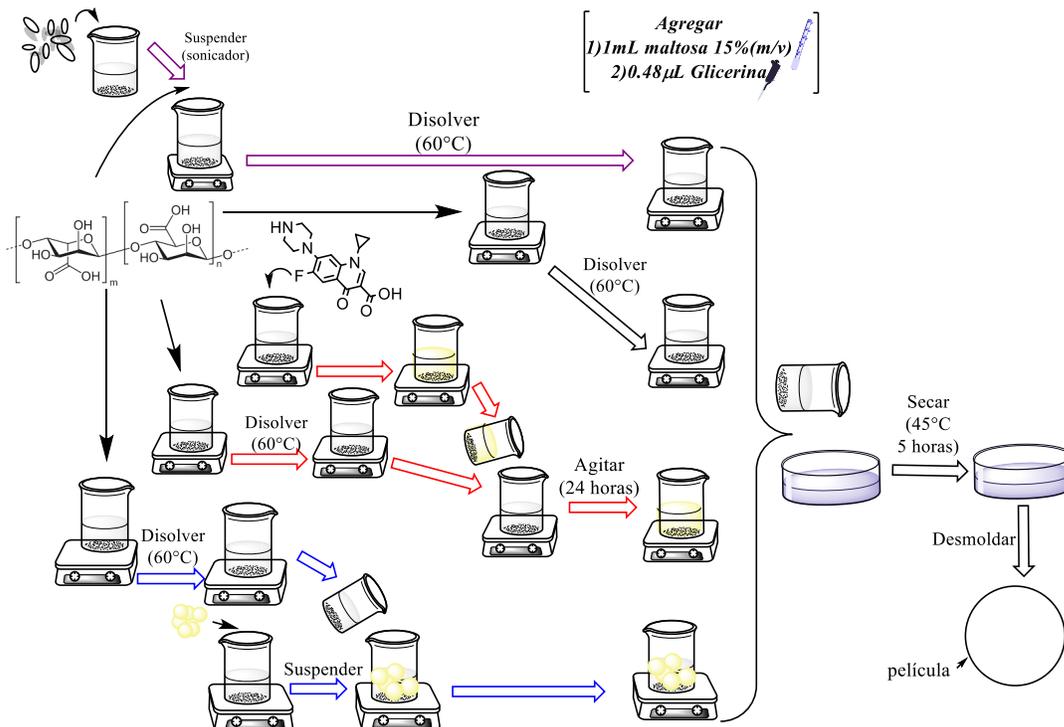


Figura 16. Esquema del proceso de fabricación para las películas ALG (negro), AL (morado), AC (rojo) y ALC (azul).

9.2. Caracterización fisicoquímica del sistema LAP- CIP

9.2.1. Descripción física, grosor y variación de peso

Una vez desmoldadas las películas, se anotó la apariencia, textura y color que presentaron. Se midió el grosor en 5 lugares aleatorios de cada película usando micrómetro. Posteriormente las películas fueron cortadas con un área de 1cm² para realizar la prueba de variación de peso, para lo cual 10 fueron pesadas en una balanza analítica “PRECISA 321”.

9.2.2. Microscopía electrónica de barrido (SEM)

Para los estudios de microscopía electrónica de barrido, las muestras fueron colocadas directamente sobre la cinta de carbono. El equipos y condiciones de operación son mencionadas en el punto 7.2.3.

9.2.3. Espectroscopia Infrarroja

Se obtuvieron los espectros de infrarrojo para ALG, AL, AC y ALC de acuerdo con la metodología descrita anteriormente en la sección 7.2.2

9.2.4. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Se hicieron estudios de calorimetría diferencial de barrido para todas las películas preparadas, las condiciones del estudio están descritas en la sección 7.2.5

9.2.5. Tiempo de desintegración

Se realizó como mencionado en la FEUM 11va edición en el MGA 0261 adecuándolo para una ODF (n=3). Para este se ocupó el equipo de desintegración específico para este método general de análisis. En la canastilla del equipo se colocó una tira de la película de 1cm² por cilindro. Estas fueron sumergidas empleando agua destilada como medio de acuerdo a lo establecido para el estudio de disolución de tabletas de ciprofloxacino. Este ensayo se realizó por triplicado para todos los tipos de películas.

9.2.6. Captación de agua y pH superficial

Muestras de cada tipo de película (n=6) fueron colocadas en cajas Petri y sumergidas en 25mL de agua destilada. Pasando 5 y 10 min respectivamente, el medio se retiró y las películas fueron pesadas. La captura de agua fue calculada por

la diferencia de pesos expresada en porcentaje. Al finalizar, a cada película se le midió el pH directamente usando tiras reactivas.

9.2.7. Perdida por secado

Muestras previamente pesadas de 1cm² de las cuatro películas (n=8) fueron colocadas en un horno a 120°C por 24hrs, hasta peso constante. Una vez alcanzada esta condición, las películas fueron pesadas nuevamente. La pérdida por secado se calculó por diferencia de pesos y se expresó en porcentaje.

9.2.8. Permeabilidad al vapor de agua

Para este ensayo se realizó una técnica ya ensayada por el grupo de trabajo. En viales de vidrio con boquilla de 1 cm de diámetro se colocaron perlas de hidróxido de sodio con masa aproximada de 430 mg. Estos se taparon con círculos de ALG, AL, AC y ALC (n=6). A cada vial se le colocó un sello de aluminio usando una engargoladora para asegurar que el único paso de vapor fuese a través de las películas. Se usó un vial sin membrana como control positivo y un vial con Parafilm® como control negativo.

Los viales fueron pesados una vez fueron sellados y se volvieron a pesar después de 24, 48 y 72 horas. El cálculo del porcentaje de permeabilidad al vapor de agua se realizó de la siguiente manera:

% de Permeabilidad al vapor

$$= \frac{\text{Masa de agua por mg de NaOH de membrana}}{\text{Masa de agua por mg de NaOH de control positivo}} * 100$$

9.2.9. Estudios de las propiedades mecánicas

Los valores de módulo de Young, dureza, fuerza tensil, resistencia a la ruptura y porcentaje de elongación se determinaron para los cuatro tipos de película fabricados. Se usaron muestras de 4x4 cm para cada tipo de película en un texturometro con caja de 50N y velocidad de desplazamiento de 1mm/min. Las muestras fueron colocadas y sujetadas en el equipo por medio de pinzas de 4cm de largo. Se prosiguió a poner en ceros tanto la fuerza como el desplazamiento en el

programa del equipo. Las películas fueron estiradas aplicando una fuerza unidireccional en sentido vertical por el equipo. Los datos recabados por el software del equipo, fuerza y desplazamiento, fueron transformados a datos de esfuerzo y deformación y posteriormente graficados.

9.2.10. Estudios de liberación de ciprofloxacino a partir de las películas de alginato.

Estos estudios se hicieron únicamente con las películas de alginato-ciprofloxacino en celda de difusión de Franz en posición vertical con una abertura de 1 cm de diámetro con volumen de 6.5 mL usando saliva simulada como medio con agitación de 250rpm. Muestras fueron tomadas y cuantificadas mediante espectrofotometría UV-Vis hasta que se observó una liberación del 100%.

9.2.11. Estudios de interacción entre alginato y ciprofloxacino

Para este estudio se realizaron disoluciones de ciprofloxacino a concentración constante con alginato de sodio en cantidad variable (0, 25, 50, 75, 100 mg) en agua destilada. Estas se diluyeron a concentración que entrara en la curva de calibración y se leyeron a 271 nm en un espectrofotómetro UV-VIS. Con los datos de absorbancia, se realizó un gráfico de diferencia de absorbancia vs concentración. La diferencia de absorbancia se calculó restando a cada valor de absorbancia determinada la absorbancia de la disolución de ciprofloxacino sin alginato de sodio.

10. Resultados y análisis

10.1. Fabricación de las películas

De manera inicial se planteó hacer todas las películas siguiendo la misma metodología que aquella para las películas de alginato de sodio. Sin embargo, aplicar esto para el resto resultaba en películas sin las características apropiadas. En el caso de las que contienen laponita, su adición sin previa suspensión resultaba en películas quebradizas, de aspecto y textura áspera. En las que se añade el ciprofloxacino, el corto periodo de agitación impedía la distribución de las hebras de ácido algínico, obteniendo películas muy heterogéneas entre sí. Por último, debido a la viscosidad de la disolución de alginato de sodio, la dispersión del sistema LC era un proceso tardado, donde además se formaban grandes cúmulos del sistema, dando como resultado películas con una distribución seriamente pobre de LC. Así, las películas obtenidas son el resultado de modificaciones en su proceso de fabricación, buscando mejorar la apariencia de cada una de ellas. De manera tal que entre ellas tanto el proceso, como el producto, fuesen lo más similar posible. De las modificaciones a estos procesos se obtuvieron las películas presentadas en la figura 17.

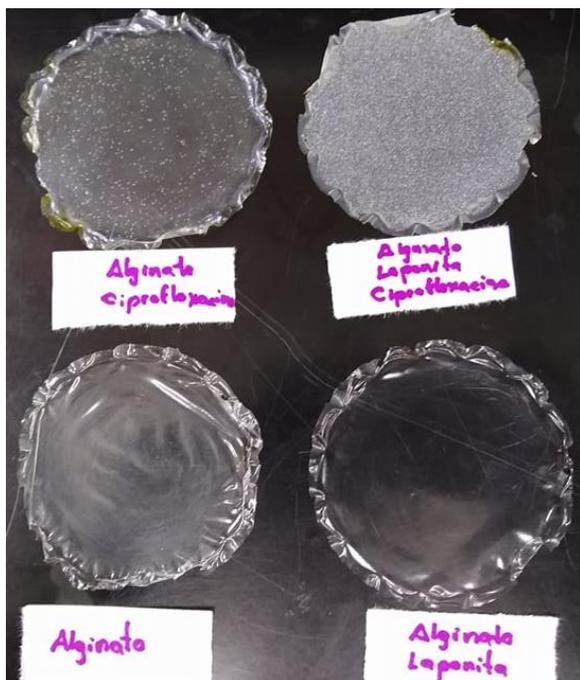


Figura 17. Fotografía de las películas fabricadas

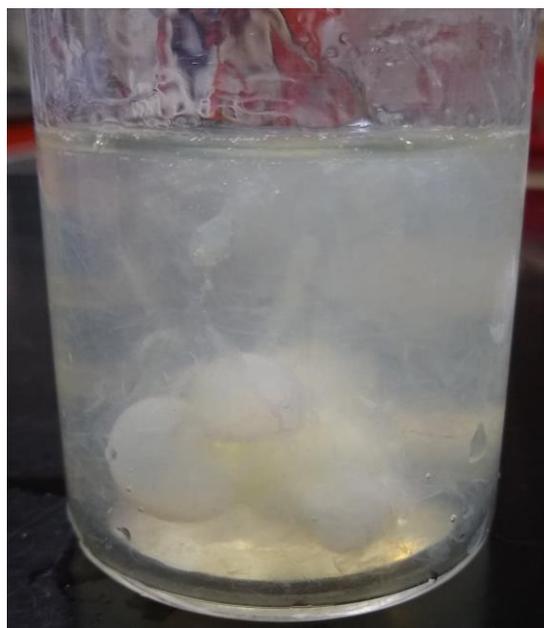


Figura 18. Mezcla base para la fabricación de ALC presentando precipitación del ácido algínico

Como se observa en la figura 17, la mayoría de los procesos para la fabricación de estas películas (figura 16) dan como resultados películas transparentes con aspecto homogéneo con excepción de la película ALC. En esta, su aspecto heterogéneo se debe a que el sistema arcilla-fármaco, posee una carga del fármaco que sobrepasa el punto de floculación. Lo cual provoca que este sistema no pueda ser suspendido homogéneamente y se deposite rápidamente al fondo del material. Esto puede ser una desventaja cuando se trate de la dosificación, así como de la uniformidad de dosis, mas puede superarse con el proceso adecuado. Ejemplos de estos pueden ser aquellos involucrados desde la síntesis del sistema buscando el uso de la concentración adecuada del fármaco para evitar llegar al punto de floculación; así como, aquellos envueltos en la fabricación de la película como son el aumento de la velocidad de agitación, la temperatura para modificar la viscosidad de la mezcla y la adición por partes de la mezcla y el sistema. Siendo las aplicables a la fabricación de la película las trabajadas en esta tesis. La incorporación del sistema LC presenta unas ventajas importantes sobre la incorporación de solo el fármaco en la película (película AC). No solo el sistema es quien controla la liberación del fármaco, convirtiendo a la película solo en un soporte, permite emplear una materia prima como el alginato de sodio con el ciprofloxacino. Esto ya que dicho polímero presenta una incompatibilidad reconocida sobre fármacos que generen ambientes ácidos, produciendo la precipitación de ácido algínico [46](figura 18).

Comparando los procesos de fabricación las películas con el fármaco solo y aquellas con el fármaco intercalado en la laponita, color rojo y azul en la figura 16, podemos determinar que el uso del sistema LC disminuye tiempos de proceso, esto al no requerir una agitación de 24 horas como en el caso de solo el fármaco, evita incompatibilidades con la formulación propuesta, como mencionado en el párrafo anterior el ciprofloxacino provoca la precipitación del ácido algínico, y modifica la liberación del fármaco intercalado permitiendo una liberación controlada, como demostrado en el punto 8.7. No obstante las desventajas en ALC, como lo son la distribución del sistema laponita-ciprofloxacino y su apariencia, son posibles de atacarse por modificaciones durante la intercalación o, bien, durante la fabricación de las películas. De conseguirse la relación adecuada entre laponita y

ciprofloxacino, en la que se tenga la mayor carga del fármaco que no pase el punto de floculación, el proceso empleado para la fabricación de ALC debería modificarse a uno posiblemente muy similar al seguido para la fabricación de las películas de alginato con laponita, al considerar que se conservarían la capacidad de suspensión de laponita, evitando así los problemas por la distribución no homogénea del sistema.

La razón principal para la fabricación de estos cuatro tipos de película se deriva de la necesidad de definir si lo observado en ALC, era debido a la arcilla, al fármaco o bien por su conjunción. De manera que estos efectos pudiesen ser mejor identificados.

En el trabajo de *L.A. Felton et. al.* se distinguen dos mecanismos que puede seguir la formación de películas: a partir de soluciones poliméricas en solvente y aquel a partir de dispersiones poliméricas en agua. En este caso al usar un polímero soluble en agua, el mecanismo que siguen la mayoría de las películas caen en el primer tipo. De acuerdo a este, la formación de la película comienza una vez que la solución se encuentra en el sustrato sobre el que se formara la película y el disolvente se empieza a evaporar (figura 19). A la par, las cadenas del polímero se interpenetran y pasan de ser una solución a formar un gel con el secado constante. Siendo crítico en este mecanismo el proceso de secado y las características del sustrato para la formación de la película[47]. Cabe mencionar que si bien el trabajo de *L.A. Felton et. al.* se enfoca principalmente a películas formadas por aspersion, los mecanismos descritos son aplicables a películas en general.

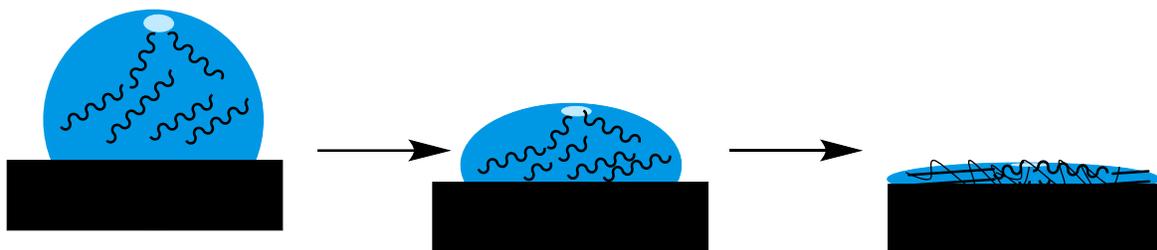


Figura 19. Esquema de formación de película desde una solución polimérica

10.2. Descripción física, grosor y variación de peso

De manera inicial se hizo una inspección visual de las películas fabricadas. Posteriormente se prosiguió a pesarlas y medir su grosor. En la tabla 7 se presentan los resultados para descripción física, grosor y variación de peso.

Tabla 7. Apariencia de las películas fabricadas y resultados para su variación de peso y grosor (promedio y eem)

Prueba	ALG	AL	ALC	AC
Apariencia	Transparente, lisa, homogénea, flexible	Transparente, lisa, homogénea, flexible	Manchada, rugosa, incolora, flexible	Transparente con Color amarillo paja, heterogénea en los bordes, flexible, con burbujas
Variación de peso(g) (n=18)	$0.0045 \pm 6 \times 10^{-5}$	0.0057 ± 0.0002	0.0056 ± 0.0002	0.0048 ± 0.0002
Grosor (mm) (n=8)	0.04 ± 0.0001	0.04 ± 0.001	0.11 ± 0.001	0.05 ± 0.001

Sobre su apariencia, la adición de laponita influye de manera positiva sobre la transparencia de la película[33], con respecto a solo el uso de alginato de sodio. No así el caso de aquella con laponita-ciprofloxacino, donde la suspensión de LC lleva a una apariencia manchada y rugosa debido a los grumos formados, con una clara distinción entre dicho sistema y la película base. Por su parte, la película de alginato con ciprofloxacino es la única que presenta una coloración aunado a la presencia del fármaco en disolución, los bordes se presentan heterogéneos, por un posible mayor depósito de hebras de ácido algínico y burbujas, por aire atrapado entre las hebras del polímero por la velocidad y tiempo empleados en su fabricación[48]. Las burbujas podrían desaparecer si se hubiese introducido la mezcla por cierto tiempo a un baño ultrasónico, previa dosificación en los moldes para su secado[11].

Con respecto a la variación de peso, podemos ver que la diferencia entre las películas con respecto a ALG, se debe únicamente a la adición de masa (LAP, CIP o LC) en cada una de las mezclas. Esta diferencia permite estimar la dosis teórica por película de acuerdo con el tamaño de la película. Siendo para AC de $300\mu\text{g}/\text{cm}^2$ y para ALC $400\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de CIP.

Sobre el grosor podemos observar que la adición de la arcilla en AL no genera cambios en esta característica con respecto a ALG, más el sistema LC en ALC por su falta de suspendibilidad genera grumos que provocan una superficie no homogénea imposibilitando la medición real del grosor de la película. Así su resultado responde al valor promedio del tamaño de los grumos en la película. Sobre a AC, el aumento del grosor podría deberse a la presencia del ácido algínico o bien a la dificultad que represento su medición. Puesto que ésta llegaba a adherirse al micrómetro causando ligeros dobleces en el área de medición que podían ser detectados por la herramienta.

10.3. Microscopía electrónica de barrido (SEM)

Esta técnica permitió un análisis más profundo de las características morfológicas de las películas fabricadas (figura 20). Se observa que en los cuatro tipos formulados existe la presencia de marcas o surcos, así como una superficie no enteramente lisa.

En el libro *Drug Delivery: Materials Design and Clinical Perspective* se hace mención de los tres posibles mecanismos de crecimiento que una película puede seguir (figura 21), relacionando esto con propiedades como la rugosidad. Estos pueden ser: en isla (las moléculas del polímero tienen mayor afinidad entre ellas que al sustrato, dando origen a una superficie irregular e incluso porosa), en capa (el polímero tiene mayor afinidad al sustrato que entre sí, teniendo como consecuencia una película lisa) y mixto (una mezcla de los anteriores). Tomando en consideración las observaciones de las películas, ya que cierta rugosidad es apreciada, se propone que esta es originada por mecanismo de crecimiento mixto, que tendrá algún efecto en la elasticidad[49].

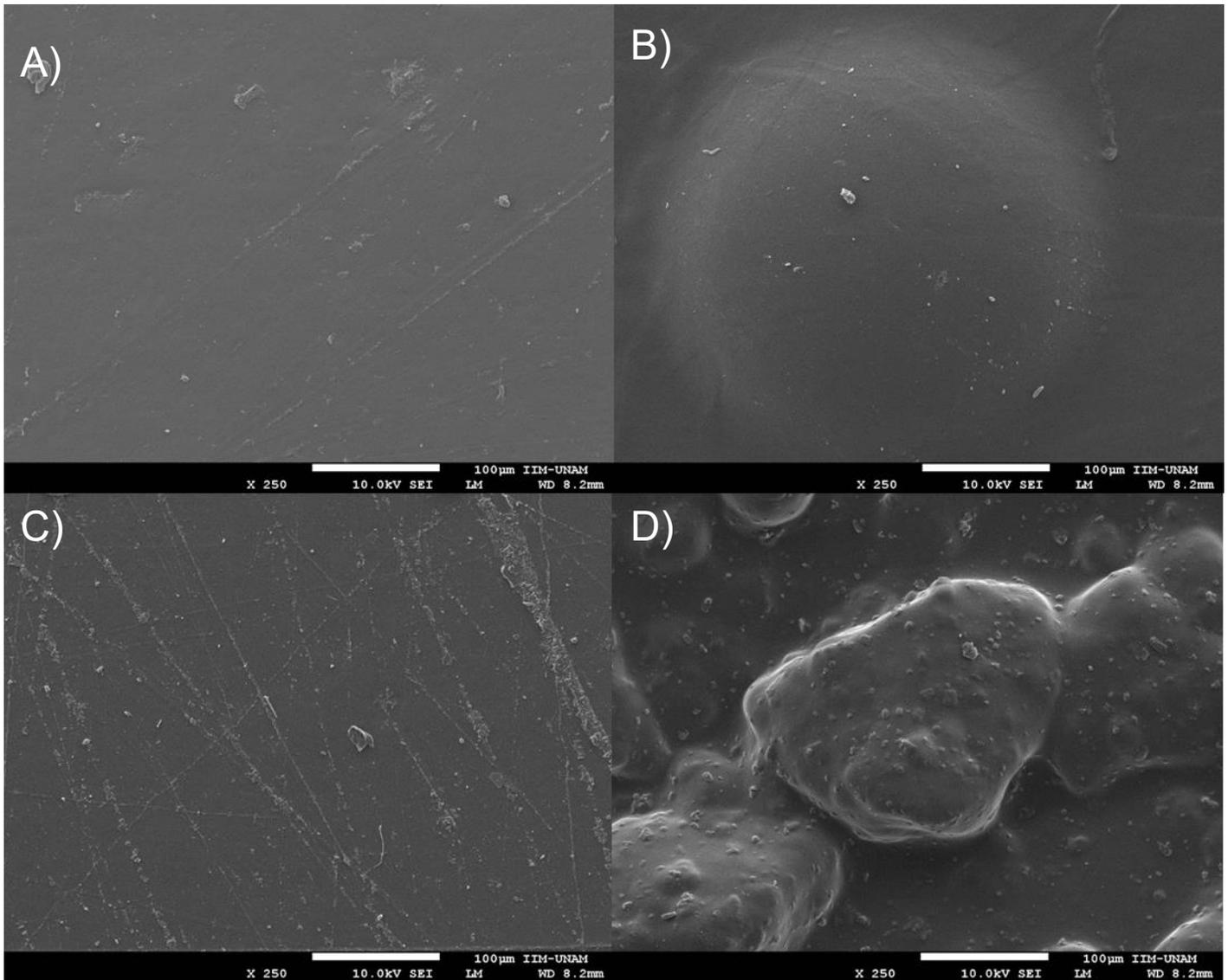


Figura 20. Microscopia electrónica de barrido de A) ALG, B) AC, C) AL y D) ALC

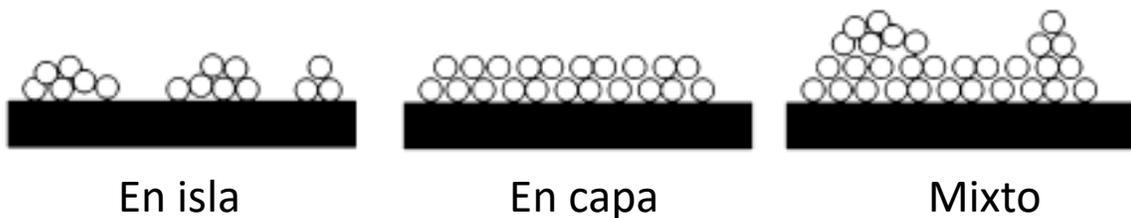


Figura 21. Mecanismos de crecimiento de una película

Los surcos, por su parte, se relacionan con el molde en el que fueron secados. La presencia de estas irregularidades puede llevar a problemas relacionados con la determinación de propiedades mecánicas. Esto porque dichas propiedades son

dependientes de la dirección en que se aplique la fuerza, los surcos pueden entonces cambiar a nivel microscópico la dirección de dicha fuerza, afectando el mecanismo de corte; causando variabilidad en la medición[50]. Además, que podrían disminuir su facilidad de manejo a lo largo del proceso.

También se presentan diversos artefactos asociados a contaminación de las mezclas durante su preparación y dosificación. Lo cual recalca la importancia de la limpieza durante la fabricación de cualquier forma farmacéutica. Reduciendo el riesgo de contaminación por polvo y partículas del medio.

De manera específica, en AL se presenta el depósito de laponita a lo largo de los surcos, lo que posiblemente confiera cierta rigidez a la película obtenida (figura 20C). En dicha figura los surcos presentes se diferencian de los existentes en el resto de las películas, ya que son más fáciles de identificar, porque en estos se concentra la arcilla tras el secado. Esto queda claro al observar las mismas estructuras que se asientan en los surcos en el resto de la película, pero con menor abundancia. Lo que conlleva una distribución no homogénea de la laponita, contrario a lo que se podría pensar por la apariencia del producto final (figura 16).

Sobre AC (figura 20B), varios aspectos sobre su morfología han sido ya analizados en las secciones anteriores, basta decir que mediante esta técnica no se observan diferencias con respecto a ALG, la presencia de burbujas no previene la formación de surcos y el CIP se mantiene disuelto a lo largo de la película. Por su parte ALC (figura 20D), muestra grumos correspondientes a la laponita intercalada con ciprofloxacino recubiertos por la película de alginato, quedando entonces embebidos en la película. Esto permite afirmar que, aunque rugosa y de apariencia desigual, la película formada es uniforme a pesar de las inclusiones del sistema LC.

10.4. Espectroscopia infrarroja

Por medio de esta técnica, se analizaron los cuatro tipos de películas buscando la detección de cambios entre ellas y, por otro lado, observar las señales de los grupos funcionales representativos de la laponita y el ciprofloxacino según fuera el caso y/o alguna interacción relevante entre los componentes de la formulación. Los

espectros obtenidos (figura 22) no presentan diferencias entre ellos en la mayoría de las señales. En el caso de las películas que contienen la arcilla (intercalada o no), las señales aunadas a la laponita observables en 1000 cm^{-1} se encuentran mezcladas con otras presentes en ALG, lo que imposibilita su distinción, más implica que no hay interacción de la película con la arcilla o del correspondiente intercalado. Aun así, la presencia de la laponita se observa en la señal de 645 cm^{-1} , correspondiente a la vibración de flexión de los enlaces O-Si-O en la laponita.

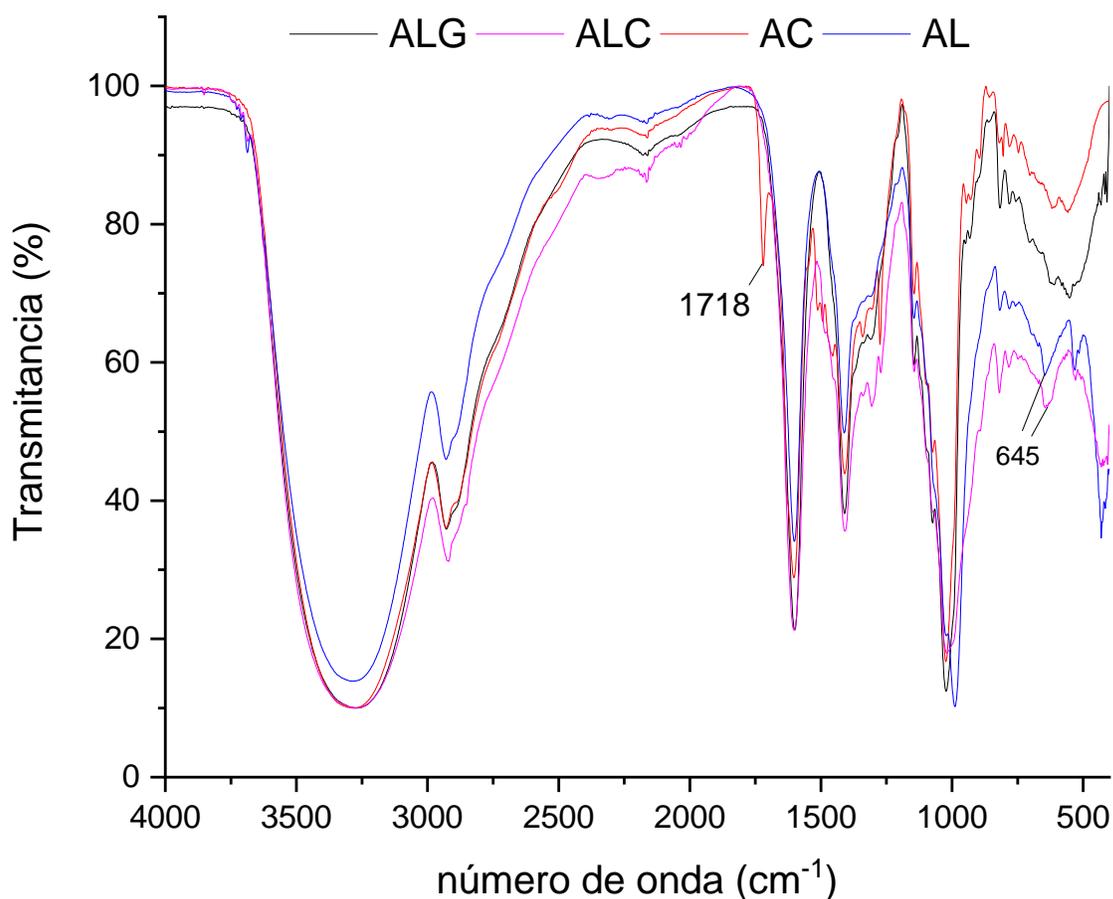


Figura 22. Espectro de IR de las películas fabricadas

En el caso de la película de alginato con ciprofloxacino, se observa una señal alrededor de 1700 cm^{-1} diferente al resto de las señales compartidas con las películas; esta corresponde a una vibración de estiramiento en $\text{C}=\text{O}$ de un ácido carboxílico o un grupo cetona, ambos presentes en CIP y que corresponden a su

presencia en el sistema. Esta señal no se encuentra presente en el sistema ALC, puesto que se encuentra enmascarada por la incorporación del fármaco en la arcilla. Para este caso en particular queda demostrado que la incompatibilidad de CIP con el alginato únicamente genera la precipitación del ácido algínico, sin cambio alguno adicional a la estructura del polímero, motivo por el cual las señales entre alginato y ácido algínico no varían. Es importante mencionar que debido a que el alginato de sodio, o ácido algínico en caso de AC, son el componente mayoritario de la formulación, y que puede compartir grupos funcionales con los demás componentes de la formulación, sus señales son las predominantes en el espectro. Siendo por ello que señales correspondientes a los demás componentes se encuentren enmascaradas u opacadas.

10.5. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Esta técnica permitió el análisis de las propiedades térmicas de las películas y la evaluación del efecto sobre estas por la adición de la arcilla, el fármaco o el intercalados. Los termogramas resultantes del análisis por DSC de cada una de las películas se presentan en la figura 23. Para ALG, se presentan dos picos, uno endotérmico alrededor de 50°C y uno exotérmico alrededor de 220°C. Estos corresponden a la deshidratación y descomposición del mismo [51]. Presentan una temperatura de transición vítrea (t_g) menor al polímero solo (termograma no presentado) alrededor de 110°C, únicamente relacionado con la presencia del plastificante.

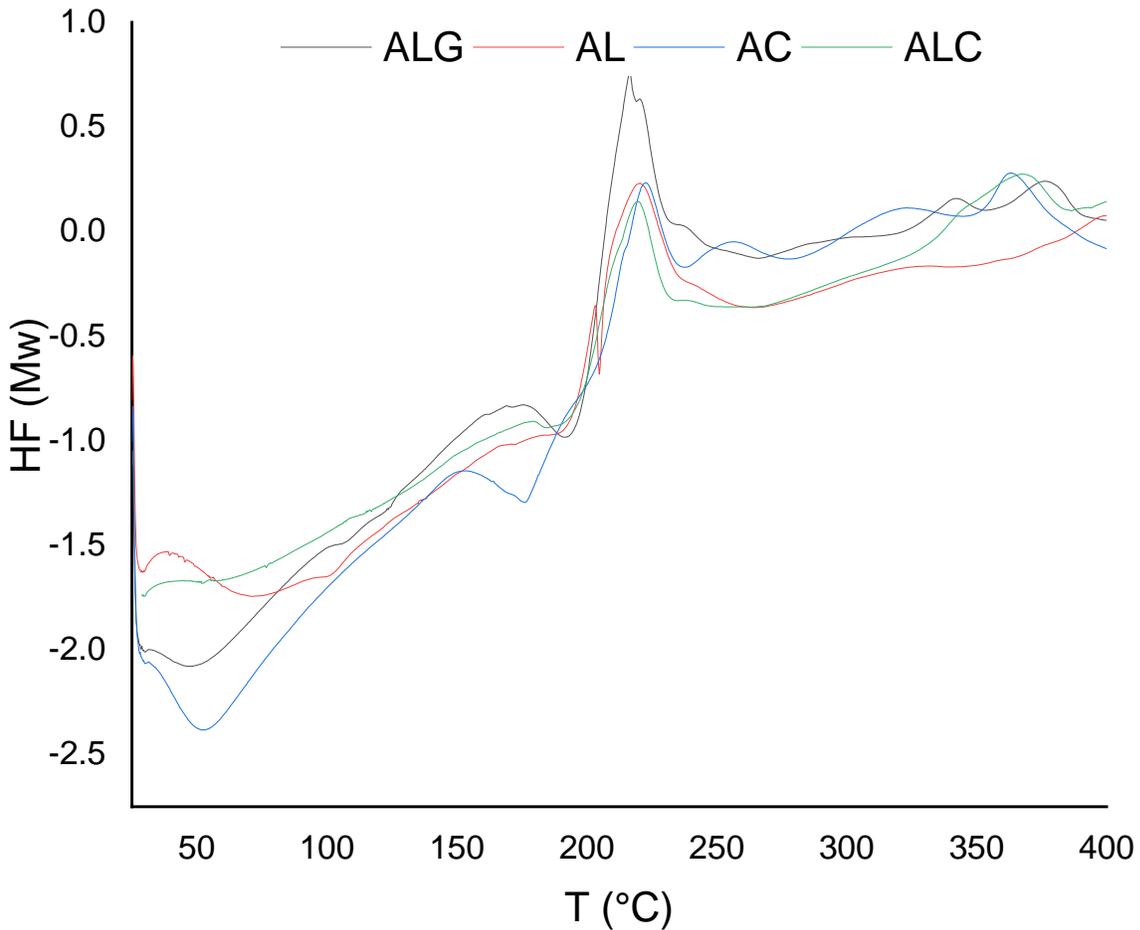


Figura 23. Termo gramas de las películas ALG, AL, AC y ALC

AL presenta una deshidratación a una temperatura mayor, explicado por lo hidrofílica que es la laponita, aunque su presencia no confiere ningún efecto sobre la temperatura de descomposición. Adicional, se observa un aumento en el valor de t_g , de alrededor de 20°C, implicando que la película obtenida es más rígida que la realizada únicamente con el polímero por adición de la laponita[48]. No solo esto, también podría tener problemas durante el proceso de fabricación, principalmente dificultar la manipulación de la película a lo largo del proceso.

Por su parte, el termograma de AC presenta de igual manera ambas etapas, deshidratación a 58°C y descomposición a 155 y 229 °C, con una disminución en el valor de t_g , teniendo esta un valor cercano a los 100°C. Estas transiciones no muestran gran diferencia con las presentes películas de alginato de sodio, por lo

que, si bien existen diferencias ente el uso del ácido algínico o alginato de sodio en la formulación, esto podría ser irrelevante de acuerdo con el empleo que se le vaya a dar al polímero. En este caso, como ya mencionado el uso del alginato de sodio sobre el ácido algínico es preferido en esta formulación por sus características de solubilidad. Para esta película otro pico exotérmico se encuentra en 256.5°C que se relaciona con la descomposición de CIP.

Mientras tanto, en la figura 23, ALC muestra un comportamiento más similar a la película de alginato que a la que contiene laponita agregada. Confirmando así, que la adición del sistema LC no causa cambio alguno en la película y este solo se encuentra suspendido formando una mezcla física únicamente. La descomposición del ciprofloxacino nuevamente se presenta en este caso a temperaturas mayores a la reportada igual que si solo se tratase del sistema LC, manteniendo la termoestabilidad del fármaco incluso posterior a la fabricación de la película. De manera adicional, no se observa pico alguno alrededor de 255-257°C, lo que podría ser indicativo que, durante el tiempo de fabricación, la liberación a partir de la laponita es insignificante. Sin embargo, se debe tomar en consideración la composición de película y la cantidad de cada componente, lo cual puede afectar en la intensidad de las señales observadas. Explicando porque es el comportamiento térmico del alginato es el que se observa principalmente en todos los termogramas.

10.6. Tiempo de desintegración.

Un punto que caracteriza a las ODF es su tiempo de desintegración, para las películas fabricadas el resultado de esta prueba se presenta en la tabla 8.

Tabla 8. Tiempos de desintegración de las películas fabricadas (promedio y eem, n=3)

ALG	AL	AC	ALC
22.83 ± 0.16 s	14.48± 0.36 s	57.22 ± 0.03 s	16.73 ± 0.09 s

Los tiempos de desintegración obtenidos para ALG, AL y ALC, presentados en la tabla 8, cumplen con un tiempo de desintegración menor a 30 segundos requeridos para una ODF. De esta manera, la formulación usada es óptima para la fabricación de ODFs. En estas, se presentan el efecto osmótico de la maltosa, actuando como agente desintegrante, y, a su vez, la falta de entrecruzamiento del polímero favorece a la rápida desintegración de la forma farmacéutica[52, 53].

AL y ALC presentan menores tiempos de desintegración que ALG. Lo que puede relacionarse con una mayor entrada de agua a las películas por presencia de la arcilla hidrofílica. Siendo así, que la presencia de CIP en el sistema LC, disminuya la hidrofiliidad de la laponita, razón por la cual ALC presenta un mayor tiempo de desintegración que AL. Por lo que, si bien tiene un efecto sobre la arcilla, no tiene un efecto directo sobre la película.

Sin embargo, AC muestra un comportamiento significativamente diferente al resto de las películas. Esto puesto que los fenómenos que acontecen en ella por la presencia de agua son diferentes a los del resto. Lo cuales fueron observados macroscópicamente durante la experimentación, de captación de agua, sección donde se profundizará sobre estos. Para esta prueba en específico, la adición de CIP no es quien causa esta diferencia de comportamiento, sino es la consecuencia de su adicción, la presencia del ácido algínico quien lo ocasiona. *Sheskey et. al* informó que, en agua, medio donde se realizó la prueba, el ácido algínico no se disuelve, dificultando la desintegración de la película[54].

10.7. Captación de agua y pH superficial en películas de alginato.

El estudio del curso temporal de la captación de agua para estas películas se realizó con el fin de verificar su pronta disolución, al estar enfocados en su empleo como ODF. La figura 24 corresponde al estudio de la cinética de captación de agua en todas las películas de alginato preparadas. Se puede apreciar que tanto la película de alginato como aquella con laponita-ciprofloxacino presentan el mismo comportamiento de captación de agua. Esto confirma lo apreciado en SEM (punto 10.3), que la película de alginato es la misma tanto en ALG como en ALC, donde

los cúmulos de LC únicamente están embebidos en la película y no genera otro cambio en la película.

Las películas de alginato con laponita muestra una captación de agua más lenta que la película de alginato o la que tiene la arcilla con el fármaco, discutidas en el párrafo anterior. Sin embargo, a $t=10$ min la captación de las tres es la misma. Esto implica que la captación de agua se ve retardada por la presencia de la laponita. Sin embargo, dicha aseveración no es del todo cierta al pensar los diferentes procesos que pueden estar llevándose a cabo en la película por la presencia de agua. Estos principalmente son el hinchamiento(AC) o formación de gel (el resto de las películas) y la disolución de la película en el medio. Si se considera que posterior a los 10 minutos no se continuó la prueba puesto que las tres películas se disolvieron en el medio, exceptuando la que contiene ciprofloxacino, es posible considerar que, en concordancia con lo observado para el tiempo de desintegración, AL se disolviese más rápido que ALG y ALC. Así, lo que se está pesando es una menor cantidad de masa de la película, por lo que la presencia de la arcilla en la película realmente representa una mayor captación de agua, al conseguir el mismo porcentaje que ALG y ALC con menor masa. Esto podría haberse corroborado con una prueba de

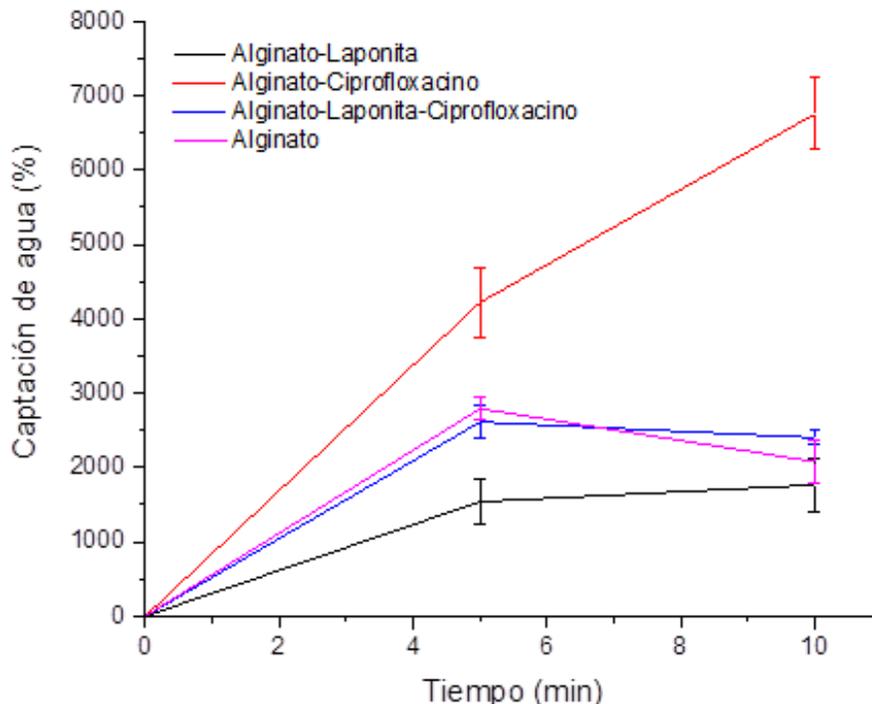


Figura 24. Gráficas de captación de agua (promedio y eem, $n=6$)

degradación, más fue imposible la realización de esta por la formación rápida de gel en los tres casos.

Mientras tanto, la película de alginato con ciprofloxacino demuestra una considerable mayor capacidad de agua. Recordando lo mencionado anteriormente en otras secciones, el ácido algínico en agua es insoluble, más presenta una capacidad de hinchamiento considerable. Esto con lleva a que presente favorecidamente el proceso de hinchamiento sobre los procesos de disolución[54], a diferencia de los otros tres tipos de películas fabricados.

Macroscópicamente fue posible obsérvalo, ya que, al mismo tiempo, las otras películas formaban un gel cuya forma farmacéutica ya se había perdido; sin embargo, AC conservaba la forma farmacéutica, contaba con un mayor grosor y no formo gel. Esto también aplica para la prueba de la sección anterior explicando aún mejor los fenómenos que llevan a un mayor tiempo de desintegración por AC.

Una vez finalizado lo anterior, se les midió el pH a los geles formados por las películas ALG, AL y ALC y la película AC. Esta propiedad es de suma importancia en este tipo de formas farmacéuticas para evitar irritaciones sobre mucosa. Sobre esta característica, los resultados (tabla 9) muestran que ni la presencia de LAP o LC ocasionan cambios en el pH. Por su parte, AC tiene un pH menor a las demás, aunado en este caso a CIP que se encuentra disuelto en la película. En todos los casos, presentan pH adecuados para su uso como ODF.

Tabla 9 pH superficial de las películas (n=6)

ALG	AL	AC	ALC
7	7	7	6

10.8. Pérdida por secado

El estudio de la pérdida de masa por secado se realizó para los cuatro tipos de película fabricados. Este permite delimitar la presencia de material volátil en la forma farmacéutica, siendo el agua el principal constituyente volátil de esta formulación.

Los resultados de este estudio para las películas fabricadas se presentan en la tabla 10. Estos demuestran que ni la adición de LAP, CIP o bien LC en la película afecta la cantidad de agua que está presente. Es decir, que no modifican de ningún modo como las cadenas de alginato interactuaran con agua. Además, el agua también actúa como plastificante, razón por la cual un contenido de agua óptimo permite la formación de la película y tiene también influencia en sus propiedades mecánicas.

Para este estudio se evaluaron 8 tiras por cada tipo de película. Estadísticamente, los cuatro tipos de película no presentan diferencias entre sí con 95% de confianza. Esto implica que es únicamente el polímero formador de película y el plastificante quienes gobiernan la cantidad de agua en la película.

.

Tabla 10. Pérdida por secado de las películas fabricadas presentadas en porcentaje (promedio y eem, n=8)

ALG	AL	AC	ALC
13.46 ±0.905	16.61±2.482	15.11 ±1.409	16.30 ±0.854

Esta propiedad es importante ya que puede tener repercusión en otras propiedades de la película como la flexibilidad, la friabilidad, por mencionar algunas[11, 46, 49]. Lo que puede entonces dificultar su manejo a lo largo del proceso específicamente en las últimas etapas como el acondicionamiento. Ello toma relevancia puesto que la fabricación en el desarrollo siempre debe de contemplar el posible escalamiento.

10.9. Permeabilidad al vapor de agua

La permeabilidad al vapor de agua de las películas fabricadas se evaluó mediante un curso temporal. Esta propiedad es comúnmente relevante para las películas cuya aplicación será transdérmica como en el caso de parches. Sin embargo, en el caso de ODF este parámetro es principalmente reportado ya que debe ser considerado para su acondicionamiento, así como puede traer consecuencias sobre la estabilidad de la forma farmacéutica y del propio fármaco.

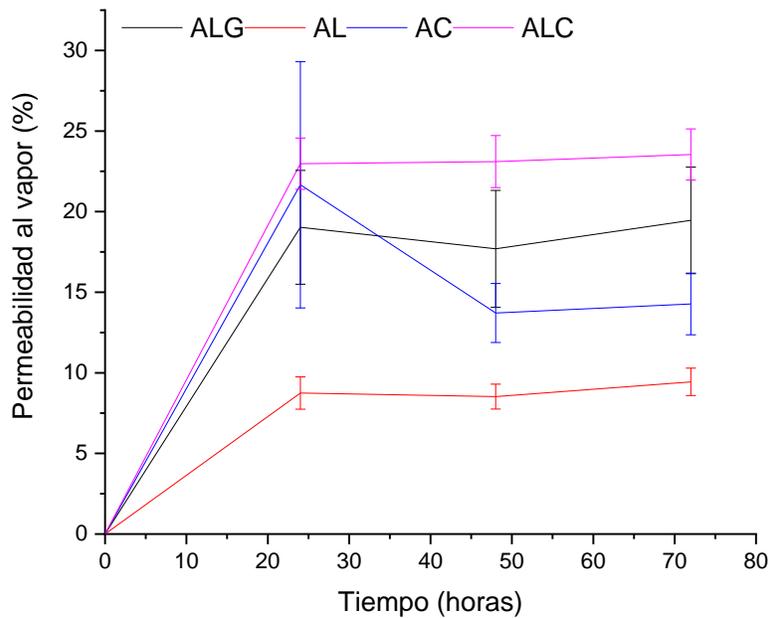


Figura 25. Permeabilidad al vapor de ALG, AL, AC y ALC. (promedio y eem, n=6)

Para las películas fabricadas, los resultados se muestran en la figura 25. ALG, ALC y AC presentan el mismo comportamiento sin diferencias estadísticas entre ellas. Su permeabilidad es constante, ello implica que no se ven degradadas por el paso de agua a través de ellas, o bien, tampoco se muestran higroscópicas. Por tanto, la presencia de ácido algínico o alginato, así como la presencia del ciprofloxacino o la arcilla intercalada con este fármaco no influyen sobre este parámetro.

Sin embargo, AL se presenta con una mayor impermeabilidad que el resto. Esto posiblemente por la cantidad de laponita empleada en su fabricación[48]. Principalmente este resultado se atribuye a su dispersión en la película que ocasiona una mayor tortuosidad en el sistema y disminución en su porosidad, que dificulta el paso de agua[33]. Este efecto no corresponde a un entrecruzamiento del alginato causado por la presencia de Mg^{2+} de LAP como podría pensarse. Ya que éstos no poseen la capacidad de entrecruzar al alginato como otros cationes divalentes y su efecto es considerablemente menor al compararse con ellos[14]. Además, su presencia en disolución únicamente podría deberse por un intercambio iónico con otro catión, cuestión que no aplica en este caso; por lo que el Mg^{2+} se mantiene en el interior de la laponita.

Claro es que, si bien la película con el sistema laponita-ciprofloxacino también genera tortuosidad al estar embebida en la película, su dispersión no homogénea y un tamaño de partícula considerablemente mayor al de la arcilla pura ocasiona que las propiedades de la película no se modifiquen. Esto implica que la pérdida de la capacidad de dispersión de la arcilla por la adición del fármaco afecta la capacidad de modificar permeabilidad al vapor de agua de la película.

El resultado obtenido para esta propiedad resalta con lo encontrado en la literatura, donde dicho valor suele aumentar o bien mantenerse[32, 33]. Por lo que, se propone un efecto del material formador de película con el que interaccione LAP, lo que pueda repercutir en este resultado.

10.10. Estudio de las propiedades mecánicas

Los estudios de las propiedades mecánicas de ALG, AL, ALC y AC fueron realizados. Estos son determinantes para la obtención de una película de características adecuadas. Las propiedades determinadas son: su módulo de Young (E), su dureza(D), su fuerza tensil(TS), su resistencia a la ruptura(Fmax) y el porcentaje de elongación(%Elo). Los resultados generales de estas propiedades se encuentran enlistados en la tabla 11.

Tabla 11. Propiedades mecánicas para las películas fabricadas (n=8, promedio y eem)

	ALG	AC	AL	ALC
E (MPa)	445.237 ± 65.2178	480.805 ± 45.3046	> 2968.191	> 827.014
Dureza (MPa)	0.615 ± 0.1010	1.036 ± 0.1209	> 0.087	> 0.044
Resistencia a la ruptura (N)	23.226 ± 2.3040	31.124 ± 2.1404	> 35.760	>37.696
Elongación al quiebre (%)	8.232 ± 1.4013	11.881 ± 0.5781	>0.754	>1.003
Fuerza tensil (Nmm ⁻²)	11.910 ± 1.2515	14.452 ± 1.2849	>22.446	>8.485

De acuerdo con los resultados obtenidos, la película de alginato presenta resultados similares a los reportados por otros grupos de trabajo para F_{max} y TS[52, 53]. Las

diferencias principales radican en la cantidad de alginato empleado o en la cantidad de plastificante. Sin embargo, es conocido que, al ser un polímero de origen natural, sus propiedades pueden cambiar al existir cambios internos, ya sea tamaño de las cadenas, de la relación G/ M o su pureza por mencionar algunos[14]. Observando la gráfica de deformación contra esfuerzo para estas películas (figura 26), se muestran los dos tipos de deformaciones, elástica y plástica, congruentes con el comportamiento de un elastómero[50]. Sin embargo, los resultados para %Elo y E no son congruentes con dicho comportamiento. Los valores obtenidos pueden relacionarse con los observados para un termoplástico[50]. El cambio en estas propiedades puede aunarse a la adición de la maltosa, que funciona como un agente que aporta rigidez a la película, resultando en una %Elo menor y E mayor a los encontrados en la literatura y esperados para un material como el alginato[55].

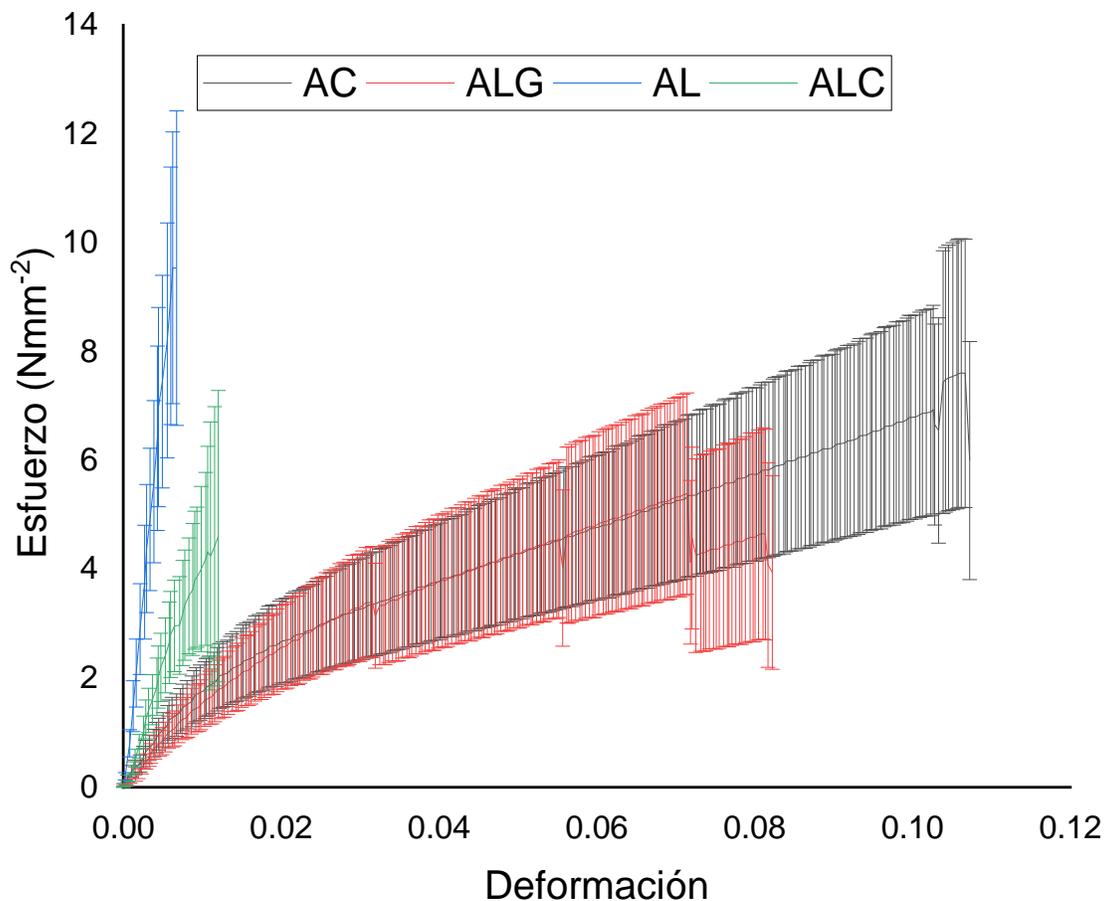


Figura 26. Gráfica de deformación vs. esfuerzo de las películas de alginato, algina con ciprofloxacino, alginato con laponita y alginato con el sistema LC (promedio y eem, n=8)

Por su parte, la incorporación de CIP en la película de alginato(AC) ocasiona un aumento en D, Fmax y %Elo. Sin embargo, no presenta diferencia significativa en E y TS. Es decir que la adición del fármaco conlleva un aumento en su elasticidad, aumentando así el desplazamiento y el área bajo la curva explicando el aumento en %Elo y de D. Es común que la adición de fármacos con cierto carácter hidrofóbico como CIP ocasionen aumento en estas propiedades[49]. A pesar de que la película obtenida es más resistente por la presencia de CIP y del ácido algínico, el esfuerzo necesario para su ruptura es el mismo, esto más que nada se debe a la diferencia del área transversal de AC y de ALG. No obstante, de manera general ambos materiales son considerablemente similares.

Lo anterior no es aplicable a ninguna de las películas que contiene laponita, ya sea sola o intercalada con el fármaco. Aquella con laponita sola (AL) presenta un aumento considerable en el valor de su módulo de Young, de cerca seis veces con respecto a la película de alginato sola, así como en su resistencia a la ruptura y la fuerza tensil. Esto no es inusual, incluso es de esperar, ya que se ha reportado que la adición de distintas arcillas como lo es la laponita, tiene como consecuencia una mejoría en las propiedades mecánicas del material[24]. Un ejemplo claro de esto, es el trabajo de *Valencia, G. et al.* donde reporta un aumento cercano al 58% en E y de 26% TS por la adición de Laponita a películas de gelatina[32]. Con el aumento en estas propiedades, es lógico un decremento en el %Elo, que a su vez trae como consecuencia un decremento en la dureza. Estos cambios pueden deberse a interacciones electrostáticas entre las cargas positivas de la laponita y las cargas negativas del alginato de sodio[32] y presencia de un aumento en los puentes de hidrogeno[56].

En el caso de ALC, se observa un aumento en la resistencia a la ruptura que podría aunarse a presencia de laponita no intercalada y de fármaco libre, dichos factores tienen influencia positiva sobre dicha propiedad como se mencionó en los párrafos anteriores. Sin embargo, existe una disminución en el módulo de Young, relacionado principalmente al área transversal que soporta la deformación, la cual

es mayor en estas películas. Este factor impacta de manera directa la fuerza tensil, explicando su decremento. En cuanto a la dureza, esta prueba ser menor que aquella con laponita sola, por lo que el material obtenido es todavía más quebradizo. Si bien esto puede parecer contradictorio con el resultado obtenido para %Elo, es importante recordar que la laponita sola y fármaco libre es considerablemente menor que en AC y AL, cuyas contribuciones se ven reflejadas en este valor.

No obstante, es importante mencionar que la falta de valores absolutos para AL y AC, puede repercutir en el análisis. Por lo que los párrafos anteriores se basan únicamente hasta donde fue posible realizar la determinación de dichos valores. Esto se debe a que el equipo utilizado contaba con una caja de fuerza de un valor específico con la cual no llegaron a romperse estos dos tipos de películas. Esto es sobretodo significativo para ALC, la cual podría igualar el comportamiento de las gráficas de deformación contra esfuerzo para ALG y AC con un aumento ligero en las propiedades en las que impacta más significativamente la laponita no intercalada presente.

Otro factor que influyó de gran manera en este experimento, fue un cambio de lote entre el alginato presente en ALG y AC y aquel en AL y ALC. Lo cual puede afectar en gran medida las propiedades mecánicas, ya que al considerar que se trata de un material de origen natural, la variabilidad en su estructura interna resulta significativa sobre sus propiedades. Además de también tomar en consideración la existencia de una diferencia en la pureza de ambos alginatos trabajados. Razón por la cual puede ser que parte de los resultados obtenidos estén influidos por estas diferencias. A pesar de ello, se demuestra la influencia que tiene la incorporación de distintos componentes en la fabricación de películas y que la adición de laponita sola o intercalada tiene efectos positivos sobre las propiedades mecánicas.

10.11. Estudios de liberación de ciprofloxacino a partir de las películas de alginato.

En la figura 27 se muestra la liberación en medio de saliva simulada para CIP a partir de la película de alginato. Este se modela a orden cero, primer orden y

Korsmeyer-Peppas empleando ddsolver, los parámetros determinados se presentan en la tabla y. AC por su incompatibilidad condujo a la formación de una película que no cumple los requerimientos de una ODF. Sus procesos de hinchamiento y erosión se han diferenciado del resto de las películas como se ha mostrado en los resultados en las secciones anteriores. Con esto en mente, la liberación de CIP desde esta forma farmacéutica no es la esperada.

Tabla 12. Parámetros calculados para modelo de orden cero, primer orden y Korsmeyer-Peppas para AC en saliva

Parámetro	Orden Cero	Primer Orden	Korsmeyer-Peppas
K	0.456±0.027	0.007±0.001	K= 45.831 n= 8.720
R ²	0.9866	0.9014	0.9878

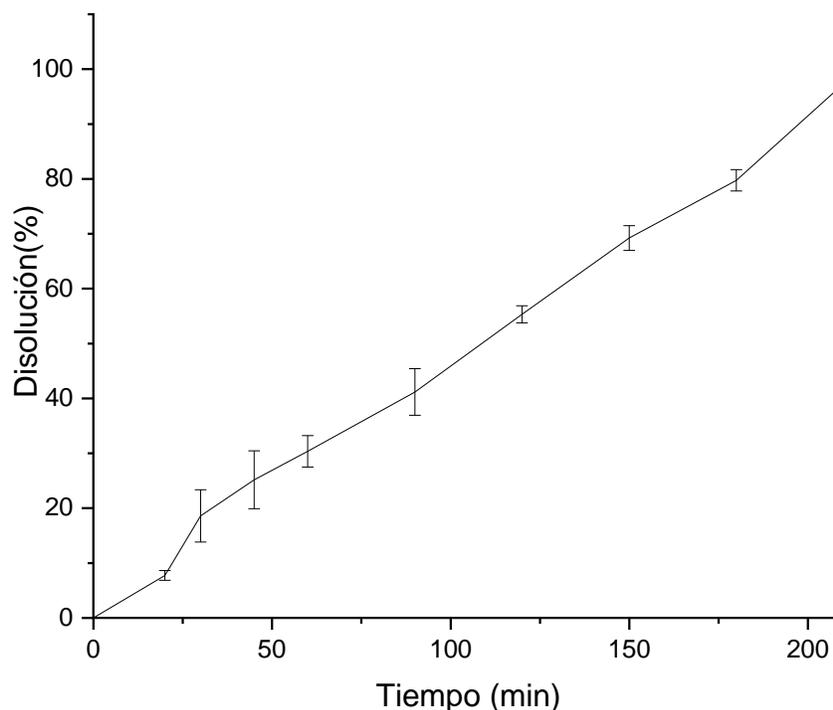


Figura 27. Figura 22 Perfil de liberación de CIP a partir de AC en saliva (promedio y eem, n=4)

Contrario a lo esperado, la liberación de CIP a partir de AC es lenta para lo que corresponde a una ODF. Siendo Korsmeyer-Peppas aquel que tuvo el mejor ajuste, se observa por la n obtenida que sigue un transporte anómalo de una geometría plana de una película delgada. Esto es claro resultado de la presencia de ácido algínico, que como se mencionó anteriormente, no se disuelve en agua solo se

hincha considerablemente. Ello es una de las razones por las que el ácido algínico se ha usado en formulaciones de liberación controlada[54]. El hecho que este no se disuelva más se hinche ocasiona que se mantenga al área en contacto con el medio constante, donde la disgregación de la película es mínima, casi nula. Adicional a esto un efecto por el medio amortiguado puede estar presente, ya que CIP tiene una muy baja solubilidad en medios cercanos a pH 7-7.2[36, 38]. Si bien se trabaja en condiciones sink para evitar problemas por la solubilidad, la interacción entre CIP y el resto de la película puede ser más fuerte a las que pudiese establecer con el medio, aportando a una liberación lenta. En geles con otros agentes poliméricos, CIP presenta un mejor ajuste a Higuchi o Korsmeyer-Peppas en condiciones similares a las de este estudio[57].

Por su parte, las liberaciones correspondientes a las películas con el sistema LC no se realizaron. Esto se debe a que se consideró que el efecto de la película sobre la liberación del ciprofloxacino, así como del sistema LC, era despreciable al tomar en consideración los resultados obtenidos para estas sobre su tiempo de desintegración.

10.12. Estudios de interacción alginato – ciprofloxacino

Derivado de los estudios de liberación, se realizó este estudio de interacción principalmente con el objetivo de definir si la presencia de ácido algínico podría tener efectos sobre la cuantificación del fármaco. En la figura 28A se presenta el espectro de absorbancia UV-Vis del CIP a concentración fija y concentraciones variantes de alginato. Es importante recordar que, en el medio, el pH ácido generado por CIP, ocasiona una reacción de neutralización que conlleva la precipitación del ácido algínico.

Si bien la forma del espectro se conserva existe un movimiento a la derecha del máximo para el ciprofloxacino, más este no es significativo. El cambio importante viene en la absorbancia del fármaco, como se presenta en la figura 24B. En este se observa un decremento en la absorbancia que es considerable.

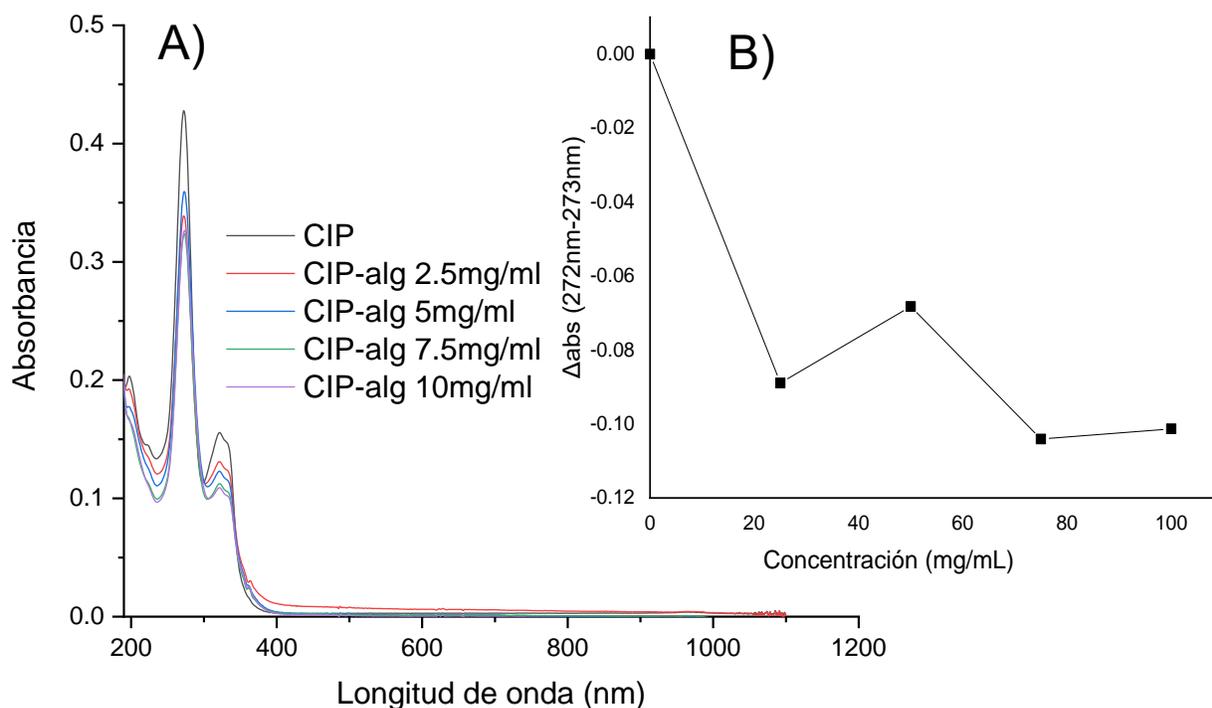


Figura 28. A) Espectros de absorbancia por UV-Vis de CIP a diferentes concentraciones de alginato y B) Isotherma de interacción entre CIP y ácido algínico.

Existe la posibilidad que la reacción de neutralización que se lleva a cabo entre CIP y alginato para la formación de ácido algínico sea la responsable de este efecto. En el estudio realizado por *M. Zupancic et al.* demuestra que el grado de ionización de CIP afecta el máximo de absorbancia, decreciendo con el aumento del pH[58]. De esta manera a mayor cantidad de alginato, la reacción entre este polímero y CIP lleva a un posible mayor cambio en el pH derivando en la disminución del máximo observada.

Aunque esto puede resultar un problema, en el caso de los estudios de liberación el pH del medio se encuentra amortiguado por lo que se puede considerar que el efecto descrito anteriormente no sea representativo ni en la curva de calibración realizada ni en la cuantificación.

11. Conclusiones generales

El presente trabajo demuestra una vez más la capacidad de la laponita como una matriz intercaladora de cationes y como agente modificador de la liberación de fármacos. La caracterización del sistema resultante de la arcilla con el ciprofloxacino muestra resultados confirmatorios y positivos sobre la intercalación. Así como de la liberación prolongada del fármaco a partir de este material.

El sistema obtenido fue óptimo para su empleo en la fabricación de películas. A pesar de sus características, la película fabricada no presentó diferencia con respecto a la base sola de alginato. Por lo que, cumple con la mayoría de las características para ser empleada como ODF. De esta manera, la adición del sistema, o únicamente la arcilla, no tiene un efecto negativo sobre la fabricación de este tipo de películas. Lo cual es relevante si se pretende optimizar con respecto al sistema y a la película. Sin embargo, queda expuesto la relevancia y efecto que puede tener un cambio de lote. Relacionado con esto, si bien fue posible fabricar a ALC, queda demostrado la necesidad de un control sobre las características del alginato que formará la película ya que esto impacta directamente en sus propiedades.

Con respecto a la liberación a partir de la película, AC y ALC ambas presentan características de una liberación controlada. Aunque está en el primer caso sí sea aunada a la película y en segundo por la arcilla. De tal manera que se consiguió modificar la liberación de una ODF por la inclusión de la laponita intercalado con fármaco en ella. Cabe destacar que los resultados obtenidos para AC evitan que esta pueda ser considerada como una ODF.

De manera general fue posible la realización de una ODF con un componente que modificara la liberación del fármaco correspondiente y cuyo impacto sobre sus propiedades fuera mínimo.

12. Perspectivas

A pesar de la caracterización realizada, aunque amplia, aún requiere la realización de pruebas para darle por concluida respecto al sistema y a la película. Para ambos, tanto para el sistema LC como para ALC, se requieren lo que son pruebas farmacopéicas como: uniformidad de contenido, valoración y estabilidad.

Específicamente para el sistema LC, se recomienda la evaluación de la actividad biológica por medio del método Kirby Bauer. Aunque otros estudios demuestran que no existe cambio en la actividad biológica del fármaco por su inclusión en LAP, la verificación de esto y la realización del método Kirby-Bauer como curso temporal podría ayudar a la correcta dosificación de LC en la película. De igual manera, se requiere optimizar buscando que el sistema de la laponita y el fármaco se encuentren en concentraciones tal que permitan conservar las bondades de este intercalador de cationes. En ese sentido, la realización de las isotermas de adsorción es necesario, así como la realización de estudios de liberación del fármaco a partir de la arcilla a pH de torrente sanguíneo.

Por su parte, ALC requiere pruebas respecto al ángulo de contacto y porosidad que ayuden a determinar el mecanismo de formación de la película. Adicional a pruebas respecto al sabor, su adhesividad, tiempo de permanencia en el área sublingual, liberación y sobretodo el cruce de LC a torrente sanguíneo.

Si bien fue posible alcanzar los objetivos planteados, se requiere de una optimización considerable sobre el sistema generado para volver a este proyecto viable. Más no por ello el trabajo aquí presentado es despreciable, ya que permite sentar las bases para un estudio de sistemas similares con fármacos más adecuados tanto para este tipo de liberación como vía de administración.

13. Referencias Bibliográficas

1. Karki, S., et al., *Thin films as an emerging platform for drug delivery*. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2016. **11**(5): p. 559-574.
2. Prieto, E., et al., *Safety study of intravitreal and suprachoroidal Laponite clay in rabbit eyes*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2018. **256**(3): p. 535-546.
3. Ghadiri, M., W. Chrzanowski, and R. Rohanzadeh, *Antibiotic eluting clay mineral (Laponite(R)) for wound healing application: an in vitro study*. J Mater Sci Mater Med, 2014. **25**(11): p. 2513-26.
4. Baker, C.M., M.J. Ferrari, and K. Shea, *Beyond dose: Pulsed antibiotic treatment schedules can maintain individual benefit while reducing resistance*. Scientific reports, 2018. **8**(1): p. 5866-5866.
5. Gennaro, A.R., *Remington Farmacia*. 2003: Editorial Médica Panamericana.
6. Mexicanos, M.S.d.S.C.P.d.I.F.d.I.E.U., *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. 11 ed. Vol. 1. 2014: Secretaría de Salud. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
7. Alvarez-Lorenzo, C. and A. Concheiro, *CHAPTER 1 From Drug Dosage Forms to Intelligent Drug-delivery Systems: a Change of Paradigm*, in *Smart Materials for Drug Delivery: Volume 1*. 2013, The Royal Society of Chemistry. p. 1-32.
8. Shargel, L. and A.B.C. Yu, *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, Seventh Edition*. 2015, McGraw-Hill Education. p. 567-572.
9. Nyol Sandeep, D.M.M.G., *IMMEDIATE DRUG RELEASE DOSAGE FORM: A REVIEW*. Journal of Drug Delivery & Therapeutics, 2013. **3**(2): p. 155-161.
10. Bose, S., A. Kaur, and S.K. Sharma, *A Review on Advances of Sustained Release Drug Delivery System*. International Research Journal of Pharmacy, 2013. **4**(6): p. 1-5.
11. Irfan, M., et al., *Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system*. Saudi Pharm J, 2016. **24**(5): p. 537-546.
12. Scarpa, M., et al., *Orodispersible films: Towards drug delivery in special populations*. Int J Pharm, 2017. **523**(1): p. 327-335.

13. Kathpalia, H. and A. Gupte, *An Introduction to Fast Dissolving Oral Thin Film Drug Delivery Systems: A Review*. *Current drug delivery*, 2013. **10**: p. 667-84.
14. Layek, B. and S. Mandal, *Natural polysaccharides for controlled delivery of oral therapeutics: a recent update*. *Carbohydr Polym*, 2020. **230**: p. 115617.
15. Bartholomew Yir-Erong, M.T.B., Isaac Ayens, Stephen Y Gbedema, Joshua S Boateng, *Oral thin films as a remedy for noncompliance in pediatric and geriatric patients*. *Therapeutic Delivery*, 2019. **10**(7): p. 443–464.
16. Wang, J., J.A. Jansen, and F. Yang, *Electrospraying: Possibilities and Challenges of Engineering Carriers for Biomedical Applications-A Mini Review*. *Front Chem*, 2019. **7**: p. 258.
17. KAMALESH UPRETI, L.K., STUTIE PATHAK ANAND, VINEY CHAWLA, *FORMULATION AND EVALUATION OF MOUTH DISSOLVING FILMS OF PARACETAMOL*. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2014. **6**(5): p. 200-202.
18. Shen, B.D., et al., *Development and characterization of an orodispersible film containing drug nanoparticles*. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013. **85**(3 Pt B): p. 1348-56.
19. Julia Reveny, J.T., Astuti Remalya, *Formulation of Orally Dissolving Film (ODF) Metoclopramide Using HydroxyPropylMethylCellulose and Polyvinyl Alcohol with Solvent Casting Method*. *International Journal of ChemTech Research*, 2017. **10**(1): p. 316-321.
20. Kamble, R.N., et al., *Albendazole Electrospun Nanofiber Films: In-vitro and Ex-vivo Assessment*. *BioNanoScience*, 2019. **9**(3): p. 625-636.
21. Sorby, D.L., *Effect of Adsorbents on Drug Absorption I: Modification of Promazine Absorption by Activated Attapulgate and Activated Charcoal*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1965. **54**(5): p. 677-683.
22. Tomas, H., C.S. Alves, and J. Rodrigues, *Laponite(R): A key nanoplatform for biomedical applications?* *Nanomedicine*, 2018. **14**(7): p. 2407-2420.
23. Wang, S., et al., *Laponite nanodisks as an efficient platform for Doxorubicin delivery to cancer cells*. *Langmuir*, 2013. **29**(16): p. 5030-6.

24. Giuseppe Cavallaro, G.L., Rawil Fakhrullin, *Mesoporous inorganic nanoscale particles for drug adsorption and controlled release*. Therapeutic Delivery, 2018.
25. GmbH, B.-G., *LAPONITE*. 2014: Germany.
26. Cavallaro, G., et al., *Filling of Mater-Bi with Nanoclays to Enhance the Biofilm Rigidity*. J Funct Biomater, 2018. **9**(4).
27. Park, J.K., et al., *Controlled release of donepezil intercalated in smectite clays*. Int J Pharm, 2008. **359**(1-2): p. 198-204.
28. Goncalves, M., et al., *Antitumor efficacy of doxorubicin-loaded laponite/alginate hybrid hydrogels*. Macromol Biosci, 2014. **14**(1): p. 110-20.
29. Ghadiri, M., et al., *Laponite clay as a carrier for in situ delivery of tetracycline*. RSC Advances, 2013. **3**(43).
30. Hamilton, A.R., et al., *Formulation and antibacterial profiles of clay-ciprofloxacin composites*. Applied Clay Science, 2014. **87**: p. 129-135.
31. Li, Y., et al., *pH sensitive Laponite/alginate hybrid hydrogels: swelling behaviour and release mechanism*. Soft Matter, 2011. **7**(13).
32. Valencia, G.A., et al., *Physical and morphological properties of nanocomposite films based on gelatin and Laponite*. Applied Clay Science, 2016. **124-125**: p. 260-266.
33. Silva, J.M., et al., *Inorganic-organic bio-nanocomposite films based on Laponite and Cellulose Nanofibers (CNF)*. Applied Clay Science, 2019. **168**: p. 428-435.
34. Viseras, C., et al., *Current challenges in clay minerals for drug delivery*. Applied Clay Science, 2010. **48**(3): p. 291-295.
35. Surov, A.O., et al., *Pharmaceutical salts of ciprofloxacin with dicarboxylic acids*. Eur J Pharm Sci, 2015. **77**: p. 112-21.
36. Vidyavathi, M. and G. Srividya, *A Review on Ciprofloxacin: Dosage Form Perspective*. International Journal of Applied Pharmaceutics, 2018. **10**(4).
37. Database., N.C.f.B.I.P. *Ciprofloxacin hydrochloride*, CID=62999. [cited 2020 13-03-2020]; Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ciprofloxacin-hydrochloride>

38. M.E. OLIVERA, R.H.M., H.E. JUNGINGER, K.K. MIDHA, V.P. SHAH, S. STAVCHANSKY, J.B. DRESSMAN, D.M. BARENDT, *Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ciprofloxacin Hydrochloride*. JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, 2011. **100**(1): p. 22-33.
39. Avdeef, A., *Physicochemical Profiling (Solubility, Permeability and Charge State)*. Current topics in medicinal chemistry, 2001. **1**: p. 277-351.
40. Weda, M., et al., *Disintegration of sublingual tablets: proposal for a validated test method and acceptance criterion*. Pharmeuropa scientific notes, 2006. **2006**: p. 41-4.
41. Pálková, H., et al., *Laponite-derived porous clay heterostructures: I. Synthesis and physicochemical characterization*. Microporous and Mesoporous Materials, 2010. **127**(3): p. 228-236.
42. Rosoff, M., *Nano-Surface Chemistry*. 2001: Taylor & Francis.
43. Giles, C.H., et al., *786. Studies in adsorption. Part XI. A system of classification of solution adsorption isotherms, and its use in diagnosis of adsorption mechanisms and in measurement of specific surface areas of solids*. Journal of the Chemical Society (Resumed), 1960(0): p. 3973-3993.
44. Zhang, Y., et al., *DDSolver: an add-in program for modeling and comparison of drug dissolution profiles*. The AAPS journal, 2010. **12**(3): p. 263-271.
45. *Mathematical models of drug release, in Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems*. 2015. p. 63-86.
46. Thakur, V.K. and M.K. Thakur, *Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technologies*. 2015. 1-529.
47. Felton, L.A., *Mechanisms of polymeric film formation*. Int J Pharm, 2013. **457**(2): p. 423-7.
48. Li, X., et al., *Fabrication of gelatin–laponite composite films: Effect of the concentration of laponite on physical properties and the freshness of meat during storage*. Food Hydrocolloids, 2015. **44**.
49. Holowka, E.P. and S.K. Bhatia, *Drug Delivery: Materials Design and Clinical Perspective*. 2014: Springer New York.

50. Hummel, R.E., *Understanding Materials Science*. 2 ed. 2004: Springer-Verlag New York. 440.
51. J. P. Soares, J.E.S., G. O. Chierice , E. T. G. Cavalheir, *Thermal behavior of alginic acid and its sodium salt*. *Eclética Química*, 2004. **20**(2): p. 53-56.
52. Costa, M.J., et al., *Physicochemical properties of alginate-based films: Effect of ionic crosslinking and mannuronic and guluronic acid ratio*. *Food Hydrocolloids*, 2018. **81**: p. 442-448.
53. Pereira, R., et al., *Preparation and Characterization of Films Based on Alginate and Aloe Vera*. *International Journal of Polymer Analysis and Characterization*, 2011. **16**(7): p. 449-464.
54. Sheskey, P.J., W.G. Cook, and C.G. Cable, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6 ed. 2009: Pharmaceutical Press.
55. Zhang, Y., et al., *Microneedles fabricated from alginate and maltose for transdermal delivery of insulin on diabetic rats*. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018. **85**: p. 18-26.
56. Zhou, S., et al., *Structure and mechanical properties of transparent layered nanocomposites from LAPONITE®-hydroxyethyl cellulose vacuum-assisted self-assembly*. *RSC Advances*, 2015. **5**(45): p. 35976-35984.
57. Abdelkader, H. and H.F. Mansour, *Comparative studies for ciprofloxacin hydrochloride pre-formed gels and thermally triggered (in situ) gels: in vitro and in vivo appraisal using a bacterial keratitis model in rabbits*. *Pharm Dev Technol*, 2015. **20**(4): p. 410-6.
58. Zupancic, M., et al., *A physico-chemical study of the interaction of cobalt(II) ion with ciprofloxacin*. *Croatica Chemica Acta*, 2002. **75**: p. 1-12.