

Diseño de una biopelícula a partir de un biopolímero almidón de Manihot Esculenta “yuca”
para la liberación de fármacos -sulfonamidas en cavidad oral

Yina Andrea Quigua Medina
Jose Darwin Garcia Murillo

Universidad Antonio Nariño.
Facultad de Odontología
Neiva-Huila.
2020.

Diseño de una biopelícula a partir de un biopolímero almidón de Manihot Esculenta “yuca”
para la liberación de fármacos -sulfonamidas en cavidad oral

Yina Andrea Quigua Medina

Jose Darwin Garcia Murillo

Asesores:

Daniel Ricardo delgado

Claudia Lorena García

Universidad Antonio Nariño.

Facultad de Odontología

Neiva-Huila.

2020.

Resumen

El presente estudio experimental tuvo dos fases en donde el objetivo fue diseñar un sistema biopolimérico como alternativa terapéutica contra infecciones resistentes a base de *Manihot Esculenta*- almidón de yuca adicionado con fármacos pertenecientes al selecto grupo de antibióticos de amplio espectro derivados de las sulfonamidas-(sulfadiazine, sulfamerazine y sulfamethazine); y por otro lado evaluar las características fisicoquímicas y el comportamiento que presenta dicha alternativa terapéutica.

Palabras Claves: Sistemas bioadhesivos, mucoadhesividad, sulfonamidas, hinchamiento, liberación controlada, solubilidad.

DEDICATORIA

Para mi abuelita EDILMA GARCIA, el ángel que la vida y Dios me regaló, mujer que siempre estuvo a mi lado brindándome su amor y apoyo incondicional, madre querida a pesar de que no me acompañas hoy, sé que estas a mi lado y por fin logramos ver que este sueño que juntos siempre tuvimos de verme como profesional comienza a hacerse realidad, esto es por ti y para ti. Te amo.

Jose Darwin Garcia Murillo.

DEDICATORIA

Para dos seres muy especiales mi madre y a mi sobrina, que hoy no me acompañan en vida pero los llevo en mi corazón y pensamiento como si estuvieran aquí dándome fuerzas y apoyándome en cada momento, a mi padre quien es el hombre ejemplo de mi vida al que admiro profundamente y le debo este logro que hoy es más de ellos que mío, a ellos les dedico este escalón más de mi vida!

Yina Andrea Quigua Medina

Agradecimientos

A mi abuelita, quien me crio con su amor y dedicación por su apoyo ilimitado e incondicional sin importar los obstáculos de la vida, por haberme formado como hombre de bien, por no dejarme desfallecer en momentos difíciles.

A mi padre JOSE RICAUTE GARCIA, por su ejemplo de perseverancia y amor con sus hijos, por siempre estar para mí cuando lo necesito.

A mi tío JUAN CARLOS MANJARRES por su apoyo y su amor incondicional, quien siempre tuvo palabras para ayudarme en los momentos difíciles.

Al doctor Daniel Ricardo Delgado quien siempre actuó con total disposición para enseñarnos y guiarnos en este proceso.

Jose Darwin Garcia Murillo.

Agradecimientos:

Primeramente a Dios por todas y cada una de las pruebas que enfrente durante mi carrera, de las cuales logré salir adelante.

A mi padre Jose Hernando Quigua, quien fue mi apoyo en todo este proceso, y que ha sido mi polo a tierra durante toda mi vida.

A mis tías que han suplido el amor de madre y me han dado consejos para continuar por el camino del bien.

A mis abuelitos por ser el máximo ejemplo de perseverancia en la vida, en especial a mi abuelito pedro quien me dio la mejor lección de vida y unión familiar.

A Sebastián cantor, el mejor y más claro ejemplo de lucha, perseverancia y amor por lo que se hace, por ayudarme a salir adelante durante mis últimos semestres, por aguarar mis estados de ánimo y acompañarme en este proceso de formación a académica y profesional de manera incondicional.

A mis dos hermanos que son los que me dan motivos para salir adelante, por ellos y para ellos este logro.

A mis compañeras Angie Duarte y Paula Díaz que fueron mis grandes amigas durante este proceso y de las que aprendí mucho.

A mis docentes, quienes tuvieron todo el empeño para formarme académicamente.

A Edna margarita flores por ser mi ejemplo de constancia y empeño.

A Nidia Nagles por su ayuda cuando inicie este proceso formativo.

A Monica guio y su familia por su apoyo y calor de hogar que me brindaron.

Al doctor Daniel delgado por su gran ayuda, conocimiento y amabilidad en este proyecto.

A la doctora Claudia garcia por el asesoramiento y conocimiento durante este proyecto.

A todos y cada una de los pacientes que hicieron parte de este peldaño de mi vida.

A la universidad Antonio Nariño por darme la oportunidad de ser parte de este logro.

Yina Andrea Quigua Medina

Contenido

1. INTRODUCCION.....	13
2. MARCO TEÓRICO.....	16
Sulfonamidas.....	16
Biopolímeros:.....	21
Parches bucales	23
La bioadhesión y/o Mucoadhesión.....	25
Hinchamiento	25
Los plastificantes.....	26
Manihot Esculenta “YUCA”	27
Liberación controlada Y/O modificada de fármacos	29
Solubilidad	30
Cavidad Oral	30
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	33
4. JUSTIFICACION	34
5. OBJETIVOS.....	35
Objetivo General	35
Objetivos Específicos.....	35
6. PARTE EXPERIMENTAL	36
Tipo de estudio: Experimental	36

Obtención de las películas con el principio activo	37
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	41
Hinchamiento	41
Perfil de liberación de la SD, SMR y SMT a partir de películas de <i>Manihot Esculenta</i>	42
8. BIBLIOGRAFIA	48

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 (4) Principales componentes del grupo de las sulfamidas según la duración de su acción y otras características.....	19
Tabla 2 Características físicas de la sulfadiazine (3)	20
Tabla 3 Características físicas de la sulfadiazine (3)	20
Tabla 4 Características físicas de la sulfamethazine (3)	21
Tabla 5 Liberación de la SD, SMR y SMT a partir de películas de Manihot esculenta	43
Tabla 6 Solubilidad de SD, SMR y SM (3) expresada en fracción molar (*105) b en octanol (1) + metanol (2) mezclas cosolventes a diferentes temperaturas	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Ácido paraaminobenzoico	Figura 2 Sulfanilamida.....	18
Figura 3 Estructura química de la sulfadiazine (3)		19
Figura 4 Estructura química de la sulfamerazine(3)		20
Figura 5 Estructura química de la sulfamethazine(3)		21
Figura 6 Boca Anatomía de la boca. Adaptado de Fagin, Wax, & Petrisor (2018)(15)		31
Figura 7 Porcentaje de hinchamiento de las películas en función del tiempo (Fuente propia)		42
Figura 8 Liberación de la sulfadiazina en agua destilada a 40 °C		43
Figura 9 Liberación de la sulfamerazina en agua destilada a 40 °C		44
Figura 10 Liberación de la sulfametazina en agua destilada a 25 °C.....		44
Figura 11 Solubilidad de SD (3) expresada en fracción molar (*105) en octanol (1) + metanol (2) mezclas cosolventes a diferentes temperaturas (◆=278.15 K; ●=293.15 K and ▲=313.15 K)		46
Figura 12 Solubilidad de la SMR (3) expresada en fracción molar (*105) en octanol (1) + metanol (2) mezclas cosolventes a diferentes temperaturas (◆=278.15 K; ●=293.15 K and ▲=313.15 K).....		47
Figura 13 Solubilidad de SMT (3) expresada en fracción molar (*105) en octanol (1) + metanol (2) mezclas cosolventes a diferentes temperaturas (◆=278.15 K; ●=293.15 K and ▲=313.15 K).....		47

LISTA DE ILUSTRACIONES

Ilustración 2 Agregado a la solución Fuente: Elaboración propia	49
Ilustración 1 A Obtencion de películas: peso del almidón Fuente: Elaboración propia	49
Ilustración 6 agregado en recipiente de teflon para secado	49
Ilustración 5 solución con glicerina y principio activo	49
Ilustración 8 obtencion de las películas en principio activo, vista superior	49
Ilustración 7 Obtencion de películas con principio activo	49
Ilustración 9 Obtención de la muestra para la curva de calibración: Muestras de sulfadiazine	49
Ilustración 10 Obtención de la muestra para la curva de calibración: Muestras de sulfamerazine	49
Ilustración 11 Obtención de la muestra para la curva de calibración: Muestras de sulfametazine	49

LISTA DE ECUACIONES

Ecuación 1	41
------------------	----

1. INTRODUCCION.

Una de las características de la innovación farmacológica es lograr la utilización de recursos biopoliméricos que brinden un resultado eficaz y eficiente, que suplan la necesidad de cambiar el método de utilización de los fármacos tradicionales como lo son capsulas, tabletas, grajeas e incluso inyecciones por sistemas que ofrezcan el mismo efecto pero con una facilidad de adaptación al organismo como es el caso de los parches mucoadhesivos para cavidad oral.

Los sistemas bioadhesivos presentan una particularidad y es la capacidad que tiene para liberar el principio activo de manera controlada permitiendo su efectividad para lograr así satisfacer las necesidades propias de cada situación y sobre todo mejorando la calidad de vida a los pacientes.

Las industrias farmacéuticas han diseñado distintos mecanismos presentaciones (pastas, grajeas, capsulas, ampollas, geles, cremas, pomadas...etc.) que permiten incorporar medicamentos como lo es el caso de los antibióticos para el control postoperatorio; uno de estos mecanismos consiste en la agregación de medicamentos en sistemas a base de biopolímeros que logran tener una liberación controlada y eficaz del mismo para contrarrestar los agentes que causen infección en los tejidos; Inicialmente en 1980 *la Farmacopea Americana USP XX incluyo los polímeros dentro del esquema farmacéutico*, a partir de allí se ha empleado como auxiliares de formulación en fármacos y como materiales envoltorios para os mismos.(1)

Cabe recordar que junto a los avances tecnológicos se ha logrado revolucionar también un desarrollo en los materiales biocompatibles para uso humano, esta evolución paulatina ha llevado al sustituto de polímeros por biopolímeros los cuales no son más que materiales cuya composición se convierten en conductores con alta biocompatibilidad en uso terapéutico.

El almidón es considerado uno de los polímeros más abundantes en la tierra y por consiguiente es uno de los más económicos del mercado, lo que lo hace de fácil accesibilidad, es por ello que industrias farmacéuticas podrían apostar a la innovación de presentaciones en forma de parches o adhesivos para la liberación de fármacos en cavidad oral, siendo este un recurso natural, fácil de adquirir, biocompatible cuyo costo beneficio es considerable para una propuesta innovadora.

La magister en Ingeniería de Procesamiento de Polímeros Gladys Ruiz Avilés en el 2005 realizó un proyecto de investigación en donde determinó las condiciones en las que se puede llegar a obtener un biopolímero utilizando como materia principal el almidón de yuca, y teniendo está, evaluó algunas características mecánicas y fisicoquímicas. A partir de dicha investigación se logra establecer que el almidón de yuca posee características particulares que permiten abrir nuevas investigaciones sobre su uso en cavidad oral(2)

En el 2008 Marilyn Hernández Medina; Juan Gabriel Torruco-Uco; Luis Chel-Guerrero; David Betancur-Ancona, realizó un estudio en el que evaluaron las propiedades fisicoquímicas y funcionales de almidones de cierta especie de tubérculos, incluido el almidón de yuca, y como resultado a dicho proyecto arrojó que propiedades como hinchamiento, solubilidad, elasticidad y viscosidad del almidón de yuca fue significativa comparado con los demás tubérculos estudiados.(3)

Las sulfonamidas (-SO₂NH-), corresponden al selecto grupo de los antibióticos sintéticos de amplio espectro, su capacidad bacteriostática hace que actúe frente a microorganismos grampositivos y gramnegativos, su mecanismo de acción está fuertemente relacionada con Acido 4-aminobenzoico o ácido paraaminobenzoico (PABA), los mencionados anteriormente están

estrechamente relacionados entre sí, ya que compiten por la enzima dihidropteroato sintetasa, encargada de metabolizar el ácido fólico. El ácido fólico es de suma importancia para la síntesis de precursores de los ácidos nucleicos bacterianos (4)

2. MARCO TEÓRICO.

Sulfonamidas.

Durante el siglo xx, aparece las primeras publicaciones relacionadas con las sulfonamidas, el químico Vienes Paul Gelmo en 1908 realizando sus investigaciones por el campo farmacológico preparo una amida del ácido sulfanílico, pero no después de más de veinte años se estudió su actividad farmacológica; a partir de este descubrimiento en 1932 el patólogo y bacteriólogo Gerhard Domagk mediante un estudio experimental utilizando un colorante derivado del grupo sulfonamidico demostró que este compuesto tiene características significativas ante infecciones estreptocócicas. (5)

Otro uso significativo y ya aplicado en la práctica clínica la presento el medico Foereter el cual dio a conocer el primer uso de un agente derivado del grupo sulfamídico (prontosil) en un paciente masculino de 10 meses que presentaba septicemia estafiloccica dando como resultado la mejoría del paciente (5)

No obstante y con el auge de los descubrimientos aparecen nuevos agentes antimicrobianos, para ello hace la aparición de la penicilina lo cual hizo que el uso de las sulfonamidas decayera considerablemente, sin embargo y aunque su uso se redujo sigue siendo utilizado en la actualidad como un potente terapéutico contra las infecciones entre las que destaca su uso eficaz y eficiente ante bacterias gram positivas y gram negativas.(6)

Dentro del gran grupo de los más de 5000 productos derivados de las sulfonamidas (-SO₂NH-)) diversos investigadores han logrado encontrar gran importancia en solo 20 productos hoy en

día comercializados en diferentes presentaciones ya que estos presentan gran efectividad quimioterapéutica.(6)

A pesar de ser un fármaco de gran acción bactericida, como todo fármaco tiene su grado de toxicidad en el organismo si no se usa de manera controlada, produciendo procesos farmacodinámicos a nivel sanguíneo y posteriormente daños a nivel renal(7)

Cabe mencionar que en el grupo de las sulfonamidas existen distintos compuestos con diferentes farmacocinéticas y posterior a ello efectos secundarios pero todos coinciden en el mismo mecanismo de acción(8)

La utilización de las sulfonamidas de manera no controlada desencadena toxicidad altamente perjudicial, en donde compromete lesiones a nivel renal y anomalías sanguíneas; existe otras alternativas terapéuticas eficaces que se comportan de similar actividad bacteriostática que las sulfonamidas, como es el caso de las penicilinas, pero la ventaja de la utilización de las sulfonamidas a pesar de su grado de toxicidad, es que estas actúan cuando ya ha existido una resistencia bacteriana (9)

Las sulfonamidas hacen sinergia con fármacos derivados de la diaminopirimidas (pirimetamina, trimetoprima) aumentando la función bacteriostática contra bacterias y algunos protozoos; su estructura química (figura 1,2) es análoga a la del ácido paraaminobenzoico (PABA), tiene un grupo amino libre en la posición 4, Las sustituciones en el radical sulfonil (SO₂) unido al carbono 1 del anillo bencénico modifican las características farmacológicas. A partir de la sulfanilamida se han sintetizado gran número de derivados que pueden agruparse según la duración de su acción y otras características. (10)

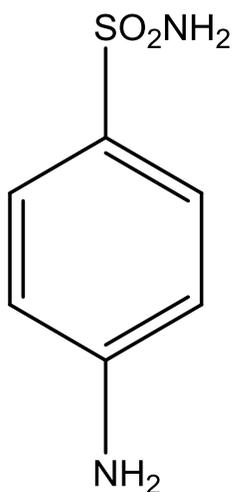


Figura 1 Ácido paraaminobenzoico

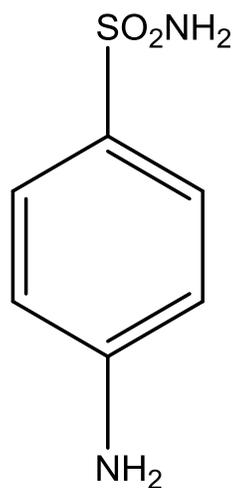


Figura 2 Sulfanilamida

Las sulfonamidas se generalmente es administrada por vía oral y es por esta vía en donde se absorbe con mayor rapidez en el estómago e intestino delgado, es de mencionar que la presentación tópica presenta absorción parcial pero de igual forma se detecta en sangre. Su distribución por todo el organismo es bien tolerada pues abarca aproximadamente el 80% de los niveles séricos en el líquido sinovial, pleural o peritoneal.

Teniendo en cuenta que el grupo de las sulfonamidas es significativo, en el cuadro (1) muestra algunos derivados en los que se agrupan según su duración de acción y otras características significativas que se tiene en cuenta para el desarrollo de esta investigación(4)

Principales componentes del grupo de las sulfamidas según la duración de su acción y otras características	
Modo de acción	Nombre genérico
Sulfonamidas de acción corta o intermedia	Sulfonamidas de uso general Sulfatiazol Sulfadiazina Sulfadimidina Sulfametoxazol, sola o asociada a trimetoprima (cotrimoxazol)
	Compuestos altamente solubles empleadas inicialmente en el tratamiento de infecciones urinarias
	Sulfisoxazol Sulfametizol sulfasomidina
Sulfonamidas de acción prolongada	Sulfametoxipiridazina Sulfadimetoxina sulfadoxina
Sulfamidas tópicas	Acetato de mafenida Sulfadiazina argéntica Sulfacetamida de sodio

Tabla 1 (4) Principales componentes del grupo de las sulfamidas según la duración de su acción y otras características.

Estructura química y características físicas de las sulfonamidas empleadas en este trabajo experimental

Sulfadiazine:

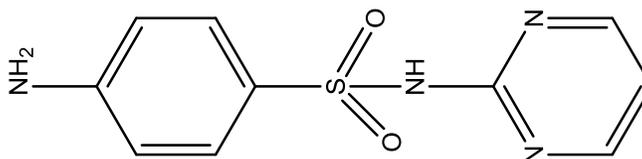


Figura 3 Estructura química de la sulfadiazine (3)

Nombre de la IUPAC	4-amino-N-(pirimidin-2-il) benceno-1-sulfonamida
Formula química	C₁₀H₁₀N₄O₂S
Numero CAS	68-35-9
Masa molar	250,277 g mol⁻¹
Solubilidad en el agua	0,077 mg/ml a 25 °C
log P	-0,2
Temperatura fusión	259,5 °C
Entalpia de fusión	44,3(+0,4) kJ mol⁻¹
Entropía de fusión	83,19(+0,7) J mol⁻¹ K⁻¹

Tabla 2 Características físicas de la sulfadiazine (3)

Sulfamerazine

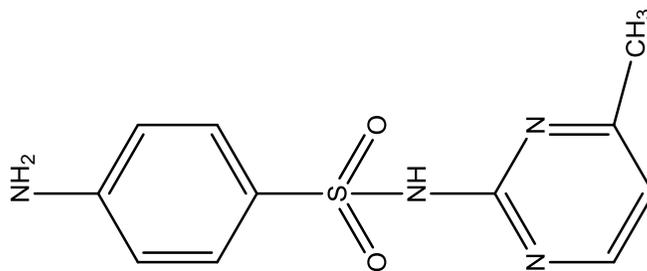


Figura 4 Estructura química de la sulfamerazine (3)

Nombre de la IUPAC	4-amino-N-(metilpirimidin-2-il) benceno-1-sulfonamida
Formula química	C₁₁H₁₂N₄O₂S
Numero CAS	127-79-7
Masa molar	264,304 g mol⁻¹
Solubilidad en el agua	0,202 mg/ml a 25 °C
log P	-0,14
Temperatura fusión	235,3 °C
Entalpia de fusión	41,3(+1,0) kJ mol⁻¹
Entropía de fusión	81,2(+1,9) J mol⁻¹ K⁻¹

Tabla 3 Características físicas de la sulfadiazine (3)

Sulfamethazine

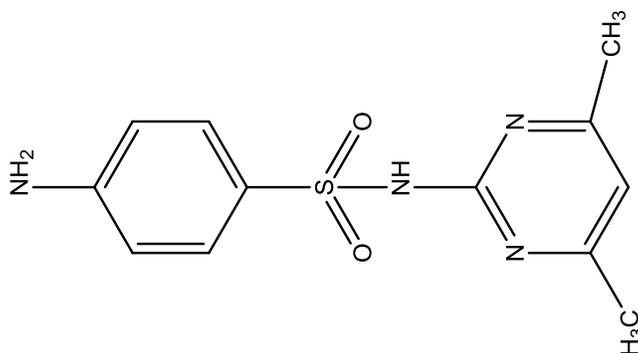


Figura 5 Estructura química de la sulfamethazine (3)

Nombre de la IUPAC	4-amino-N-(4,6-dimetilpirimidin-2-il) benceno-1-sulfonamida
Formula química	C₁₂H₁₄N₄O₂S
Numero CAS	57-68-1
Masa molar	278,33 g mol⁻¹
Solubilidad en el agua	0,15 mg/ml a 25 °C
log P	-0,89
Temperatura fusión	195,8 °C
Entalpia de fusión	39,2 (+0,7) kJ mol⁻¹
Entropía de fusión	83,6 (+1,5) J mol⁻¹ K⁻¹

Tabla 4 Características físicas de la sulfamethazine (3)

Biopolímeros:

Los biopolímeros son compuestos con alto peso molecular, conformados por unidades de monómeros. Los polímeros más abundantes son aquellos que se producen a partir de azúcares los cuales son muy variados en peso molecular.

En cuanto a su degradación, los biopolímeros presentan ventajas significativamente positivas dado que suelen ser sintetizados con productos de origen renovable por lo cual al final de su vida útil, presentan cortos periodos de tiempo en su degradación, comparadas con los geopolímeros, ya que muestran tiempos de degradación más lentos, impactando en problemas sociales y

ambientales.(11) . Es importante entender que las condiciones físicas como temperatura, humedad, presión parcial de oxígeno, composición de flora microbiana y pH (M resultan ser significativamente importantes. (12)

La biodegradación de los biopolímeros hace referencia al ataque microbiano que produce la desintegración en fragmentos pequeños, debido a la ruptura de enlaces que unían al biopolímero. (13) El concepto de biodegradabilidad alude a los polímeros que puedan degradarse en tiempo no mayor a 12 semanas.(14)

Dentro de las aplicaciones de los biopolímeros está la formación de una dieta alimenticia con alto contenido de fibra dietaria, las cuales aportan valores significativos de calorías y producen efectos benéficos sobre el índice glucémico y el perfil lipídico para quienes los consumen. También son útiles para recubrir productos comestibles o dar consistencia a un alimento procesado como el caso de las barras comestibles, pues permite que no se adhiera a su empaque secundario. (15)

La producción de estos elementos se originan de varias fuentes, algunas se producen en animales, vegetales o campos agrícolas, marinos y microbianos. Se estima que los biopolímeros de origen bacteriano se producen ya sea como resultado de un mecanismo de defensa o como material de almacenamiento (16). Algunos ejemplos son el ácido poliláctico (PLA) y los polihidroxicanoatos (PHA). El poli (ácido láctico) o ácido poli-láctico es un polímero sintético termoplástico de la familia de los alfa-hidroxiácidos o poliésteres alifáticos derivado el 100% de materias primas.(17) El PLA presenta biodegradabilidad, propiedades de barrera y compatibilidad, siendo ampliamente estudiado en la liberación de fármacos. Los PHA son biopoliésteres

Completamente biodegradables, sintetizados y catabolizados por una amplia gama de microorganismos (bacterias y hongos) y por algunas plantas. (18) En esta se pueden alcanzar gran variedad de sitios de acción, las cuales se encuentren fuera de su intervalo terapéutico, sean inactivos, con acción indeseada, nociva e incluso pueden causar efectos secundarios.(19)

Parches bucales

Por otro lado en el año 1947 nace la idea de las formas mucadhesivas o parches bucales para uso odontológico en donde se incorporó como principio activo la penicilina, siguiendo esta misma línea se desarrolla otro sistema mucoadhesivo en la que se emplea otros compuestos farmacológicos sin perder el objetivo que era tener la capacidad de ser mucoadhesiva en cavidad oral.

Para la década de los setenta (70) se lograron parches más eficientes y eficaz, posteriormente una década después se amplía aún más la investigación sobre estos, incorporando así nuevos polímeros, evaluando características y demás datos relevantes que abre la posibilidad de seguir estudiando estos sistemas con el fin de crear y evolucionar sistemas que liberen durante periodos largos.(20)

En la Farmacopea Europea se incluyeron las películas orales como una forma farmacéutica a partir del 2012, actualizando la monografía sobre “preparaciones orodispersables” en la cual fueron incluidas las películas dentro del capítulo de “preparaciones mucoadhesivas”, donde también se agregó el capítulo “películas orodispersables” (21)

La utilización de los parches bucales (sistemas bioadhesivo) ha tenido un uso especial en el campo odontológico y ortopédico, no obstante por la gran creciente de investigaciones se ha

logrado posicionar para su uso oftálmico y quirúrgico teniendo como funcionalidad la liberación controlada de fármacos sobre tejido biológico.

Se define como una forma farmacéutica cuya capacidad específica está relacionada con la adherencia sobre la mucosa de algunos órganos, estos sistemas cuya base puede ser un polímero en forma no hidratada que generalmente vienen para aplicación en seco, tienen como

característica que al entrar en contacto con la humedad para tal caso la saliva se efectúa el proceso de adhesión a las superficies biológicas que constituye la cavidad oral(20)

Las biopelículas y/o parches bucales, están formados por polisacáridos y proteínas que funcionan como matriz estructural y dan la característica de ser resistentes mecánicamente, lo cual permiten que funcionalmente sea un medio para que permita la liberación controlada de fármacos o principio activo.(22)

El nombre de adhesivos húmedos lo recibe puesto que estos sistemas son activados por el proceso de humectación, lo cual hace que se adhieran a diferentes superficies, esta característica difiere si la absorción de agua no es controlada es decir se sobre hidrata formando así todo lo contrario a un efecto adhesivo sino más bien un efecto de repulsión del adhesivo(23)

Un parche bucal con las características idóneas es aquel que posee la capacidad de ser flexibles, que sea adherible a la cavidad oral, que tenga capacidad de hinchamiento, que permita liberación (24)

Los parches mucoadhesivos se muestran en forma de discos, o en forma de láminas superpuestas el cual será fijado al tejido mucoso durante un tiempo prolongado ; este sistema permite que el compuesto farmacológico se libere y posteriormente sea absorbido, teniendo en

cuenta que para estos sistemas de liberación se puede distribuir de dos maneras, uno de liberación unidireccional, es decir que el fármaco que libera actué solo en la zona en la que se realiza la adherencia permitiendo si la actividad sistémica, o un sistema de liberación bidireccional, es decir, que el fármaco actúa en dos sentidos, uno que se active en el lugar en donde se sitúa el parche bucal y el segundo es en donde su liberación va dirigida hacia a cavidad oral o saliva lo cual permite que actué de manera localizada ; este última vía puede conllevar a que haya perdida sustancial del fármaco, puesto que hay un proceso fisiológico como la deglución de la saliva, aunque es de conocimiento que toda la cavidad oral presenta la particularidad de absorción(25)

La bioadhesión y/o Mucoadhesión

La palabra bioadhesión se define como la capacidad que tienen algunas macromoléculas ya sea sintética o biológica de hacer adhesión a tejidos mucosos, toda esta capacidad es dada por la viscosidad que las recubre sin ser afectada por los enlaces propios del polímero y el tejido.

Por tanto no habrá bioadhesión real sin que se establezca una interrelación entre algunas agrupaciones químicas concretas de los polímeros y los tejidos biológicos o interpenetración de cadenas(20)

Hinchamiento

Sáenz et al (2003) define el hinchamiento como un fenómeno, el cual para que exista, una red polimérica tridimensional absorbe una gran cantidad de agua o fluido con el que se ponga en contacto; durante el hinchamiento, las cadenas que conforman la red asumen una configuración

alongada y esta dilatación va acompañada de la aparición de una fuerza retráctil en oposición al proceso de hinchamiento, que actúa como una presión que las cadenas de la malla ejercen sobre el disolvente contenido en ella; a medida que la malla se hincha con el disolvente aumenta dicha presión elástica y el hinchamiento alcanza su valor máximo o de equilibrio cuando se obtiene un balance entre ambas fuerzas. Similar analogía existe entre el equilibrio de hinchamiento y el equilibrio osmótico; según los autores, las teorías que describen el equilibrio de hinchamiento en

Sistemas gel/disolvente han existido desde hace muchos y son una extensión de las bases que definen el equilibrio de fase en disoluciones de polímero de cadena lineal. (26)

Los plastificantes

Son sustancias que contienen alto punto de fusión y baja volatilidad, estas sustancias son muy utilizadas para la fabricación de películas o recubrimientos a base de polímeros, la utilización de los plastificantes hace que las películas biopoliméricas tengan la característica de tener mayor flexibilidad

En la industria farmacológica el plastificante más utilizado es el glicerol, seguido por el sorbitol; en el 2002 **Mathew y Dufresne**, argumenta que el plastificante más utilizado para la elaboración de películas a base de almidón es el glicerol. (27)

Los plastificantes a base de glicerol tienen la característica de ser micro moléculas el cual brinda la capacidad de ser acoplados con mayor facilidad a las cadenas poliméricas, de igual manera estos enlaces reducen la formación de puentes de hidrogeno entre las cadenas lo cual permiten un aumento de volumen libre o incluso la movilidad molecular del polímero.

Según Martins De Sousa (2012) si se añade plastificantes a una biopelícula lo que hace es que se genere un cambio en las propiedades fisicoquímicas y mecánicas

Dentro de los efectos de los plastificantes en la obtención de bioadhesivos se encuentran los siguientes:

- Reducir las fuerzas intermoleculares entre las cadenas.
- Aumentar la movilidad y facilitando el deslizamiento entre las cadenas de los polímeros.
- Reducir las temperaturas de transición vítrea (T_g) y de fusión (T_m).

Modificar las propiedades de barrera y mecánicas de los biopelículas. (28)

Manihot Esculenta “yuca”

Tubérculo perteneciente a la familia Euphorbiaceae, su nombre científico es *Manihot Esculenta* Crantz, aproximadamente se conoce 7200 especies de este tubérculo en donde se caracteriza por ser considerado dentro de los alimentos con fuente de energía más importantes en las regiones tropicales del mundo, hace 5000 años se dio a conocer de manera comestible y desde entonces fue cultivada en zonas tropicales y subtropicales del continente(29)

La yuca se identifica porque tanto las hojas como las raíces se pueden consumir sin ninguna restricción y en diferentes maneras, de igual forma pueden ser utilizados en las industrias a partir del almidón ya que su compuesto celular secretora llamados galactocitos permiten que produzca la secreción lechosa lo cual permite el aprovechamiento de esta para la elaboración del almidón.(29)

El almidón de yuca es un producto cuya elaboración se da mediante la fermentación del tubérculo, uso principal uso era en la industria de alimentos, inicialmente esta tarea era realizada por numerosas familias de las áreas rurales, su obtención era mediante equipos caseros.

En los años 50 en Colombia se dio la actividad de la extracción del almidón de yuca convirtiéndose así en una actividad agroindustrial, como es de esperarse la demanda del almidón creció, convirtiéndose así en una industria netamente artesanal. (30)

El uso del almidón en la formulación y aplicaciones industriales dependen de propiedades como: Gelatinización, retrogradación; solubilidad, hinchamiento, absorción de agua, sinéresis y comportamiento reológico de sus pastas y geles

El almidón está estructurado por dos polisacáridos químicamente diferenciados, la amilosa que es un polímero lineal de unidades de glucosa unidas por enlaces α (1-4), en el cual algunos enlaces α (1-6) pueden estar presentes. Esta molécula no es soluble en agua, pero puede formar micelas hidratadas por su capacidad para enlazar moléculas vecinas por puentes de hidrógeno y generar una estructura helicoidal que es capaz de desarrollar un color azul por la formación de un complejo con el yodo.(31)

Y la amilopectina el cual es parcialmente soluble en agua caliente y en presencia de yodo produce un color rojizo violeta este polímero tiene la característica de ser dividido de unidades de glucosa unidas en un 94-96% por enlaces α (1-4) y en un 4-6% con uniones α (1-6). Dichas divisiones se localizan aproximadamente a cada 15-25 unidades de glucosa.(32)

Liberación controlada y/o modificada de fármacos

Teniendo en cuenta que la liberación de fármacos está regida por unos mecanismos que la hacen eficaz y eficiente para dicho fin, se define como liberación controlada o modificada a aquellas diseñadas de tal manera que se modifica la velocidad o el lugar de liberación del principio activo respecto a las formas farmacéuticas de liberación inmediata del mismo principio activo(33)

Estas formas de liberación están clasificadas de acuerdo a su objetivo principal, es decir según su liberación puede ser retardada, prolongada, sostenida o pulsátil; Formas de liberación retardada, Como su nombre lo indica son aquellos en la que el principio activo es retardado, es decir se libera el fármaco en tiempos diferentes a la administración, pero sin interrumpir o modificar el efecto terapéutico. Formas de liberación prolongada; Son aquellas en las que el principio activo (fármaco) se libera primeramente en cantidad suficiente para poder producir el efecto terapéutico y después lo hace de forma más lenta, manteniendo la concentración eficaz, con lo que se consigue alargar el efecto terapéutico. Formas de liberación sostenida, En las que el principio activo se libera a una velocidad constante, para evitar las fluctuaciones de los niveles plasmáticos de principio activo. Y por último Formas de liberación pulsátil, En las que la liberación se produce en distintas fases(34)

Si se compara los beneficios que aportan estas presentaciones de sistemas de liberación con las presentaciones tradicionales, se logra establecer que estos además de ser efectivo y eficaces brindan y/o aportan beneficios significativos que permiten a los pacientes, seguridad, puesto que hay menos riesgo de producir efectos no deseados, permite que haya un aumento en la eficacia del principio activo y al mismo tiempo control de las infecciones presentes en los pacientes.

Solubilidad

La capacidad que tiene una sustancia para disolverse al mezclarse con otro líquido se define como Solubilidad(35)

La solubilidad de los fármacos es una de las características fisicoquímicas primordiales en la determinación de combinados químicos, a tal punto de que el uso de instrumentos que ayuden a describir apropiadamente el proceso de solución se constituye en un soporte primordial para un mejor entendimiento del mismo. Por tanto, el estudio de las funciones termodinámicas de transferencia correspondientes a este proceso, como la entalpía (ΔH^0_{soln}), la entropía (ΔS^0_{soln}) y la energía libre (ΔG^0_{soln}) nos ayuda para la obtención más detallada acerca de la disolución de solutos orgánicos. Es por tal razón que cuando se evalúa la propiedad de solubilidad de un agregado en cualquier medio, a diferentes temperaturas, los valores de entalpía y entropía se considera que son el reflejo de los cambios que se pueden llegar a estar efectuando en la solubilidad del compuesto del que se esté realizando el estudio.(36)

Cavidad Oral

la cavidad oral está conformada por estructuras especializadas que anatómicamente están distribuidas para cumplir diferentes necesidades del cuerpo humano, según el diccionario del instituto nacional de cáncer, hace referencia a la boca como un complejo que consta de los labios, el revestimiento interno de las mejillas y los labios, las dos terceras partes delanteras de la lengua, la encía superior e inferior, el piso de la boca (debajo de la lengua), el paladar duro (techo de la boca formado por hueso) y el espacio pequeño detrás de las muelas del juicio, también se llama cavidad bucal. (37)

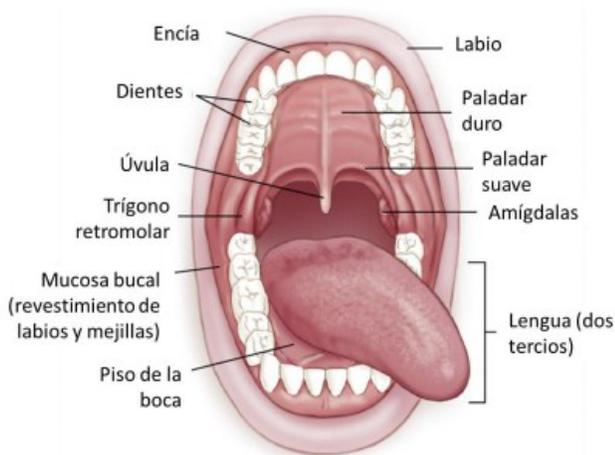


Figura 6 Boca Anatomía de la boca. Adaptado de Fagin, Wax, & Petrisor (2018) (15)

Las condiciones fisiológicas de la cavidad oral están dadas por la secreción salival, esta es secretada mediante conductos y producida por tres grandes glándulas, que son la parótida, la submaxilar y la sublingual, no obstante existen también las glándulas menores distribuidas en toda la mucosa oral.

La característica de la secreción acuosa es dada por las glándulas parótida y submaxilar, mientras que la saliva viscosa es producida por las glándulas sublinguales.

En cuanto a la función propia de la saliva se considera que es de vital importancia para los procesos fisiológicos ya que permiten lubricar la cavidad oral, facilita la deglución y por su alto contenido de enzimas ayuda a la prevención de la desmineralización de los dientes, contribuye con el proceso de digestión de los carbohidratos, regula la flora oral microbiana mediante la actividad enzimática proteica y ayuda al equilibrio del pH salival.

Diariamente el volumen salival diario total oscila alrededor de 0,5 a 2,0 litros diarios.(38) La saliva por su característica líquida, es la que proporciona que en los sistemas mucoadhesivos a base de polímeros hidrófilos se presente el efecto de liberación de fármacos(39)

Mucosa oral: La mucosa oral es la encargada de tapizar las cavidades corporales que se encuentran abiertas directamente al exterior. Están conformadas por dos capas una de revestimiento epitelial la cual es la encargada de servir como barrera contra los microorganismos patológicos es decir hace la tarea de barrera como mecanismo de defensa. Y una capa de tejido conectivo conocida también como lamina propia la cual contiene a los vasos sanguíneos protegiendo la parte externa del tejido. El epitelio de la mucosa presente en cavidad oral depende del lugar donde se encuentren (40)

La cavidad oral está constituida por tres tipos de mucosa: Mucosa de revestimiento, ocupa aproximadamente el 60 % de la mucosa existente en la cavidad oral, cumple la función de protección, es un tejido no queratinizado, tiene la capacidad de ser distensible lo que la hace adaptable a la contracción y relajación, el número de capas es superior comparada con la de la mucosa masticatoria; la podemos encontrar en mejillas, labios, cara inferior del labio, paladar blando, parte ventral de la lengua y suelo de la boca.(41) ; Mucosa masticatoria que ocupa aproximadamente el 25% de la mucosa existente en cavidad oral, es un tipo de mucosa queratinizada, con la capacidad de resistir fuerzas intensas de fricción y presión propias de la actividad masticatoria. Generalmente está fijada al hueso y no experimenta estiramiento, este tipo de mucosa se encuentra en la encía y paladar duro y mucosa especializada, ocupa aproximadamente el 15% de la mucosa existente en cavidad oral, recibe el nombre de especializada ya que esta presenta los botones gustativos intraepiteliales de la lengua lo que lo hace ser especializada, y esta se encuentra en todo el dorso de la lengua(42)

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El éxito-fracaso de un procedimiento quirúrgico en cavidad oral depende de dos factores determinantes, como lo son un control postoperatorio farmacológico de antibióticos capaz de combatir ante cualquier presencia de algún agente patógeno que produzca daño a nivel de tejidos y un cuidado ambulatorio que cumpla con las requerimientos mínimos de cuidado personal.

No es un secreto que para muchas personas el control farmacológico en casa conlleva a muchos tabús, puesto que el paciente con el solo hecho de no sentir signos o síntomas característicos de un proceso infeccioso después de un procedimiento quirúrgico como lo es la inflamación, presencia de exudado purulento, fiebre o algún otro aspecto de infección presente o el hecho de que consideren de manera errónea que estos producen en vez de un bien lo que producen es alteración a nivel gástrico o porque en ocasiones no consideren la necesidad de un antibiótico después de una cirugía, que vendría siendo los factores más comunes para suspender su consumo de manera arbitraria y errónea para el caso de los antibióticos.

Es por ello que hoy por hoy se ha venido realizando diferentes estudios empleando un sistema novedoso que permite suplir las necesidades de los pacientes teniendo en cuenta factores como costo-beneficio.

La realización de un sistema bioadhesivo a base de un polímero de origen vegetal pretende suplir las necesidades de los pacientes a la hora de facilitar la ingesta del tratamiento de farmacológico con antibióticos, el cual permite una liberación controlada trayendo consigo un sin número de beneficios a la hora de formular medicamentos a los pacientes después de un procedimiento quirúrgico.

4. JUSTIFICACION

El campo de las ciencias médicas y odontológicas ha tenido, desde sus orígenes, apoyo en materiales que presentan la característica de ser biocompatibles con el fin de administrar tratamientos quirúrgicos, farmacológicos y terapéuticos.

El uso de diferentes sistemas bioadhesivos en farmacología para la liberación de fármacos, han permitido desarrollar nuevas investigaciones en donde se pretende sustituir como es el caso de los polímeros sintéticos en polímeros biodegradables de origen vegetal para tal caso estudiaremos las diferentes propiedades de una biopelícula a base de almidón de yuca como polímero de origen vegetal complementado con un fármaco cuyas propiedades es ser altamente bactericida con el fin de brindar un mejor manejo farmacológico eficaz y eficiente a los pacientes, evitando así la aparición de procesos infecciosos.

5. OBJETIVOS.

Objetivo General

Diseñar un sistema bioadhesivo a base de biopolímero *Manihot Esculenta* para la liberación de fármacos -sulfamidas- en ambiente soluble.

Objetivos Específicos

- Evaluar la relación de almidón de yuca "*Manihot Esculenta*" con agua para obtener una biopelícula adecuada.
- Evaluación del comportamiento por hidratación
- Caracterizar el perfil de liberación de la biopelícula
- Evaluar la solubilidad de SULFADIAZINE, SULFAMERAZINE Y SULFAMETHAZINE en solventes de modelos biológicos.

6. PARTE EXPERIMENTAL

Tipo de estudio: Experimental

Materiales y equipos:

- Vaso precipitado de 50 ml, 100 ml y 600 ml
- Pipetas de 1ml, 2ml, y 10 ml
- Probeta de 100 ml.
- Almidón de yuca comercial, fue adquirido en el mercado comercial.
- Glicerina carbonatada del laboratorio Athos, adquirido en farmacia
- Agua destilada; elaborada en el laboratorio práctico
- Guantes de nitrilo
- Sulfadiazine R.A. Sigma, pureza >99.0 %
- Sulfamerazine R.A Sigma, pureza >99.0 %
- Sulfamethazine R.A Sigma, pureza >99.0 %
- Etanol absoluto R.A Merck pureza >99.5 %
- Metanol Reag; 1-propanol
- Glicerina liquida
- Filtros Millipore Corp. Swinnex R 0, 45 _m.
- Balanza analítica Mettler Toledo AX 204 sensibilidad 0.1mg
- Espectrofotómetro UV-VIS Agilent 8453
- Agitador JK IKA Labortech nik
- Horno Thermo Scientific lindberg

- Baño termostático de recirculación Thermo Scientific
- Estufa eléctrica

Preparación de las películas con el biopolímero

Buscamos encontrar la proporción ideal entre agua destilada y almidón de yuca para crear una película adecuada. Colocando el almidón en una caja de Petri y se llevó a la balanza analítica para ser pesada para tener en cuenta las cantidades requeridas, en un vaso precipitado se vertió agua destilada; se realizó una mezcla del agua destilada con el almidón de yuca en otro recipiente más grande, mezclamos hasta obtener una mezcla homogénea y la llevamos a una estufa para calentar hasta el punto de ebullición.

Esta solución viscosa que obtuvimos como resultado fue depositada en moldes con antiadherente de diferentes tamaños y se llevaron al horno a una temperatura de 60°C durante 12h. Se procedió a sacar las muestras y se observó que las películas se facturaban con facilidad, y se procedió a preparar nuevamente la solución con un agregado de glicerina carbonatada para darle a la película cierta maleabilidad o elasticidad, impidiendo la fractura.

Trascurrida las 12 horas se observó que requería as tiempo de secado de las muestras por ende se dejaron 12 horas más dentro del horno, pasada las 24 horas se obtuvo la película adecuada para continuar con el estudio experimental.

Obtención de las películas con el principio activo

Para la elaboración de la película se utilizó el método de vaciado en placa o (casting); Dentro de la búsqueda se logra obtener las cantidades adecuadas para realizar la biopelícula. Se pesó 12,4947 gr de almidón de yuca en una caja de Petri (ver ilustración 1). En un vaso precipitado

con 300ml de agua destilada a lo que se adiciono el almidón previamente pesado, se mezcló mediante agitación constante hasta obtener una mezcla acuosa homogénea (ver ilustración 2), se agregó 40 gotas de glicerina carbonatada líquida (ver ilustración 3), y se colocó en una estufa eléctrica hasta su punto de ebullición (ver ilustración 4), una vez llegado a su punto se dejó enfriar la preparación y se distribuyó de a 100ml de la preparación en tres vasos de precipitado para agregar el principio activo, y se revolvió constantemente durante 5 minutos. (Ver ilustración 5) para posteriormente verter en moldes de teflón (ver ilustración 6), se llevaron al horno Thermo Scientific Lindberg a una temperatura de 40°C para el proceso de secado, para posteriormente ser retiradas a las 36 horas y recortadas en láminas de 2x2 cm. (ver ilustración 7, Las películas fueron almacenadas a temperatura ambiente de $35 \pm 2^\circ \text{C}$ para su posterior análisis

Adición de los fármacos en las películas

Una vez preparada la solución acuosa y repartida de a 100ml en vasos de precipitado se adiciono 15g de sulfadiazine, sulfamerazine y sulfamethazine en cada uno respectivamente. Y se agito constantemente por 5 minutos, se vertió las preparaciones en los moldes de teflón se secaron a temperatura a de 40° C en el horno por 36 horas. Una vez obtenida la película se procedió a recortar en forma cuadrada con dimensiones de 2x2 cm² y fueron almacenadas a temperatura ambiente para su respectivo análisis.

Determinación de hinchamiento:

Para la determinación del proceso de hinchamiento se tomó un total de 30 biopelículas previamente pesadas en la balanza analítica y registrada en una tabla de Excel, se tomó en un vaso precipitado 100ml de agua destilada y se introdujo la primera película durante un minuto, se sacó y se llevó nuevamente a la balanza para determinar su peso final y ser registrado en la tabla

de Excel posteriormente seguimos con la siguiente película previamente pesada, se introdujo en el vaso precipitado con agua destilada pasados los 2 minutos se retiró y se pesó nuevamente y así sucesivamente con cada uno hasta llegar al minuto diez.

Determinación de liberación de la SD, SMR y SMT a partir de películas de *Manihot*

Esculenta

Para determinar la liberación de fármaco de cada biopelícula se tomó tres vasos precipitado con 25 ml de agua destilada para cada fármaco (Sulfamida, Sulfamerazine y sulfamethazine), en cada vaso rotulado previamente se introdujo de a una película cargada con el fármaco durante 5 minutos y se tomó una muestra para ser evaluada, posteriormente se evaluó diez muestras más con un tiempo determinado de 5 minutos cada biopelícula.

Preparación de la mezcla de disolventes

Las mezclas OcOH (1) + MeOH (2) se prepararon en cantidades de 10 g, utilizando una escala analítica con sensibilidad de 0,0001 g (RADWAG AS 220.R2, Polonia). Las fracciones de masa de OcOH variaron en 0,10 de 0,010 a 0,90. Cada mezcla se preparó por triplicado.

Determinación de la solubilidad

- El método utilizado para determinar la solubilidad de las tres sulfonamidas (SD, SMR y SMT) fue el método de agitación de botellas propuesto por **Higuchi y Connors** (43) Este método consiste en colocar aproximadamente 10 g de disolvente puro o mezcla de disolvente en una botella de vidrio ámbar y luego añadir exceso de sulfonamida (ver ilustración 9,10,11) hasta

que se alcance una fase sólida en la parte inferior de la botella. Posteriormente, los matraces (solvente + soluto) se colocan en un baño de recirculación termostatizado durante 72 h, (ver ilustración 13) revolviendo periódicamente hasta alcanzar el equilibrio de saturación (solubilidad constante). Una muestra de la solución saturada se toma después de 72 horas utilizando una jeringa en condiciones isotérmicas y se filtra utilizando una membrana con un tamaño de poro de 0,45 μ m para garantizar la ausencia de partículas sólidas en la muestra que se analizará. La concentración de la droga en cada muestra se determinó utilizando espectrofotometría UV/Vis (Espectrofotómetro UV-VIS Agilent 8453), haciendo las diluciones correspondientes con etanol para evitar la precipitación de la droga durante la dilución.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Hinchamiento

El porcentaje de hinchamiento se calcula de acuerdo con la ecuación 1(44). La cantidad de agua que absorbe el polímero se evaluó durante 10 minutos, sumergiendo la película de polímero pesada previamente durante 1 a 10 minutos en agua destilada, obteniendo 10 determinaciones cada una por triplicado.

$$\%h = \frac{w_2 - w_1}{w_1} * 100$$

Ecuación 1

Así w_1 es la masa de la lámina de polímero seca, y w_2 la masa de la película hinchada.

En la figura 7 se puede observar el porcentaje de hidratación de las películas de *Manihot Esculenta*, las películas presentan una hidratación importante desde el minuto 1 de $75 \pm 7\%$ hasta el minuto 7 en donde presenta su máxima hidratación ($88 \pm 5\%$).

A partir del minuto 7, la película posiblemente empieza a erosionarse, desintegrando su estructura, lo que permitiría ofrecer una liberación controlada de cualquier sustancia que se introduzca ente las cadenas de polímero, así, en los primeros minutos, las biopelículas se hincharía disolviendo en parte el fármaco que se encuentre en su interior, y posteriormente el polímero se empezaría a erosionar liberando de forma controlada el fármaco disuelto.

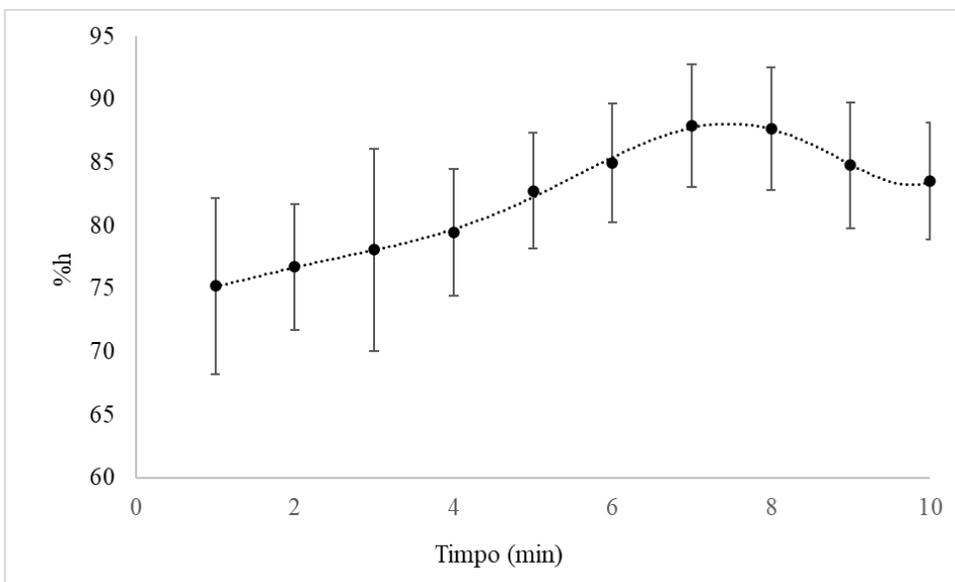


Figura 7 Porcentaje de hinchamiento de las películas en función del tiempo (Fuente propia)

Perfil de liberación de la SD, SMR y SMT a partir de películas de *Manihot Esculenta*

Con el ánimo de evaluar la capacidad de liberación de cada uno de los tres fármacos modelo (Sulfadiazina (SD), Sulfamerazina (SMR) y Sulfametazina (SMT)) se sumergió una película cargada con fármaco en 25 ml de agua destilada, posteriormente se tomó una muestra cada 5 minutos hasta el minuto 55 (Tabla 5).

A excepción de la SMT, la película inicia una liberación constante y continua hasta minuto 20, posiblemente por difusión, sin embargo a partir del minuto 20, masa de fármaco liberado aumenta ampliamente debido a que posiblemente además de la difusión, la erosión del polímero conduce a presentar una mayor liberación (Figuras 8 y 9).

En cuanto a la SMT (Figura 10), se presenta una liberación importante en los primeros minutos, y a partir del minuto 25 la liberación continúa de manera continua.

En todos los casos, las películas permiten una liberación de los fármacos de una forma cuasi-controlada, por lo que las películas de *Manihot Esculenta* pueden ser un buen material para el desarrollo de sistemas de liberación.

Tiempo (min)	SMT/ μg	SMR/ μg	SD/ μg
5	0.28	0.94	3.65
10	12.06	1.77	3.76
15	28.63	2.40	3.17
20	12.73	3.25	5.09
25	8.12	13.20	8.64
30	11.33	11.67	9.81
35	17.22	15.85	10.66
40	14.56	15.10	13.86
45	20.87	14.10	15.88
50	21.68	15.06	15.22
55	22.48	10.50	15.89

Tabla 5 Liberación de la SD, SMR y SMT a partir de películas de *Manihot Esculenta*

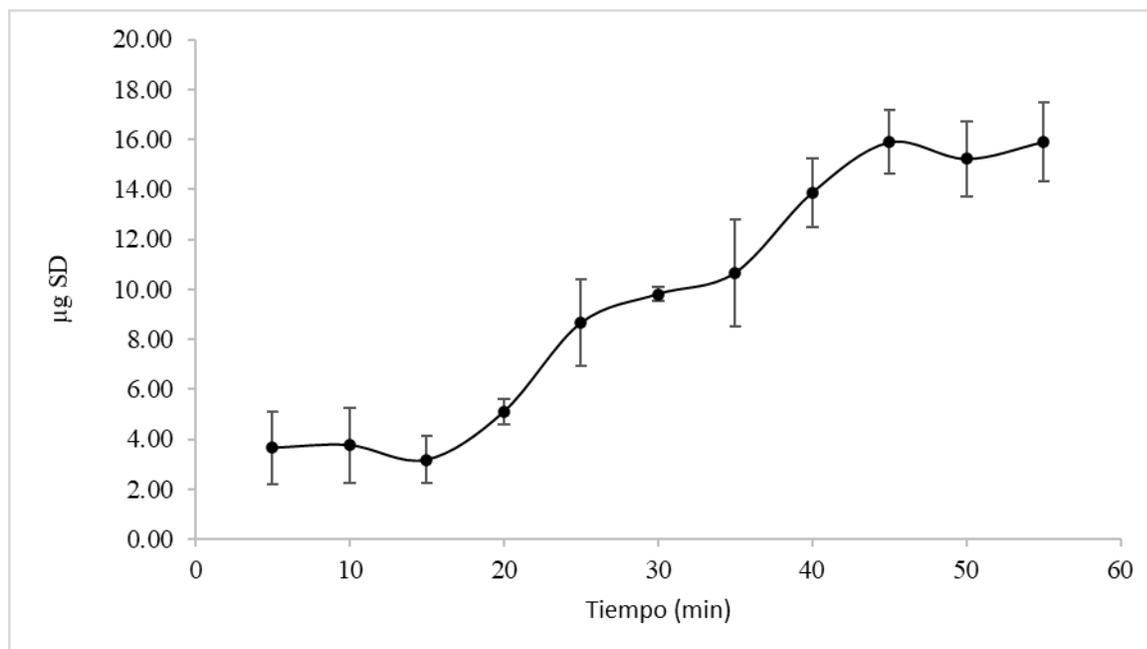


Figura 8 Liberación de la sulfadiazina en agua destilada a 37 °C

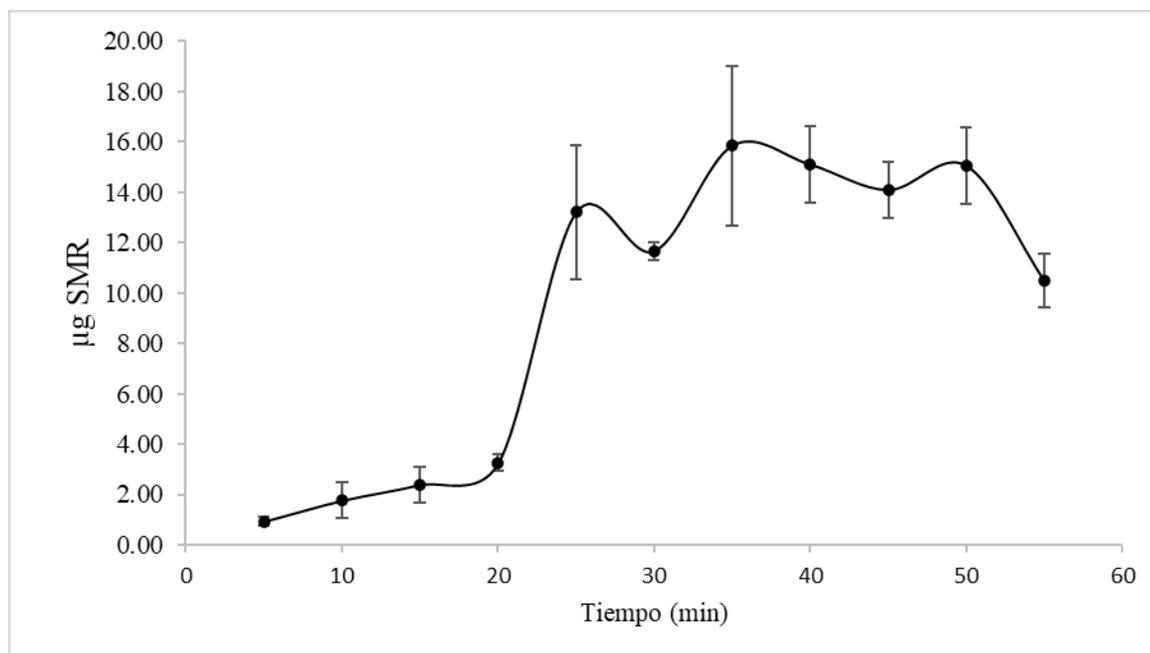


Figura 9 Liberación de la sulfamerazine en agua destilada a 37 °C

Figura 10 Liberación de la Sulfametazina en agua destilada a 37 °C

Solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes de OcOH+MeOH

En la tabla 6 muestra la solubilidad de SD, SMR y SMT en ocOH (1) + MeOH (2) mezclas cosolventes a tres temperaturas (278.15, 293.15 y 313.15) y nueve mezclas cosolventes ($^{0,10 < w_1 <$ 0.90 y variando en 0.10 en fracción de masa) y los dos disolventes, Puro MeOH y OcOH.

w^a	SD			SMR			SMT		
	278.15	293.15	313.15	278.15	293.15	313.15	278.15	293.15	313.15
0.00	32.31	13.76	7.91	123.60	68.78	46.91	375.25	147.57	81.24
0.10	26.19	12.71	6.05	135.58	78.72	47.98	384.98	166.54	82.86

0.20	21.14	9.03	4.86	134.16	81.13	46.76	391.29	186.73	81.13
0.30	15.19	7.07	3.22	123.82	63.17	40.68	381.65	172.08	77.64
0.40	12.34	5.49	2.48	97.17	48.16	30.92	375.13	145.84	73.33
0.50	9.31	3.55	1.75	61.55	31.07	17.47	299.34	121.23	56.04
0.60	7.73	3.42	1.37	35.27	17.43	8.17	247.51	105.66	45.35
0.70	5.55	1.74	0.85	29.32	11.64	6.71	176.86	62.90	31.13
0.80	4.67	1.52	0.70	24.42	10.18	4.87	117.77	44.52	19.62
0.90	3.91	1.34	0.56	17.49	6.79	3.41	63.61	24.77	10.70
1.0	3.31	1.07	0.45	14.72	6.15	2.55	44.19	23.85	8.10
Ideal	150	254	494	287	482	924	524	888	1725

Tabla 6 Solubilidad de SD, SMR y SM (3) expresada en fracción molar (*105) b en octanol (1) + metanol (2) mezclas cosolventes a diferentes temperaturas

^a w_1 es la fracción de masa de OcOH en la mezcla cosolvente libre de soluto.

^b La incertidumbre estándar de la temperatura es $u(T)$ a 0,05 K; La incertidumbre estándar relativa de solubilidad es $u_r(x_3)$ a 0,05

Las figuras 11,12 y 13, muestran el comportamiento de la solubilidad de SD, SMR y SMT en la mezcla cosolvente octanol + metanol tres temperaturas, en todos los casos, la solubilidad aumenta debido a los incrementos de temperatura, lo que implica que el proceso de solución de fármacos en las mezclas cosolventes-octanol (1) + metanol (2) es favorecido por el suministro de energía al sistema y demostrando aún más que el proceso es donde la solubilidad mínima de todas las sulfonamidas se obtiene en octanol puro a 278.15 K y la solubilidad máxima, que depende de la polaridad de la sulfonamida, en el caso SD, se obtiene en metanol puro (SD28,89 MPa; 2x 29,3 MPa) a 318,15 K, el SMR en la mezcla cosolvente $w_1 \times 0,1$ (sMRSMR28,10 MPa; $\bullet w.0,1$ a 28,14 MPa) a 318,15 K y el SMT en la mezcla cosolvente w_1 a 0. 2 (δ SMT27,42 MPa[188]; $\bullet w.1$ a 27,64 MPa(33)(45)) a 318,15 K. En todos los casos, la solubilidad máxima de las sustancias estudiadas se alcanza en las mezclas de disolvente o cosolvente cuya polaridad es similar a la de cada una de las sulfonamidas.

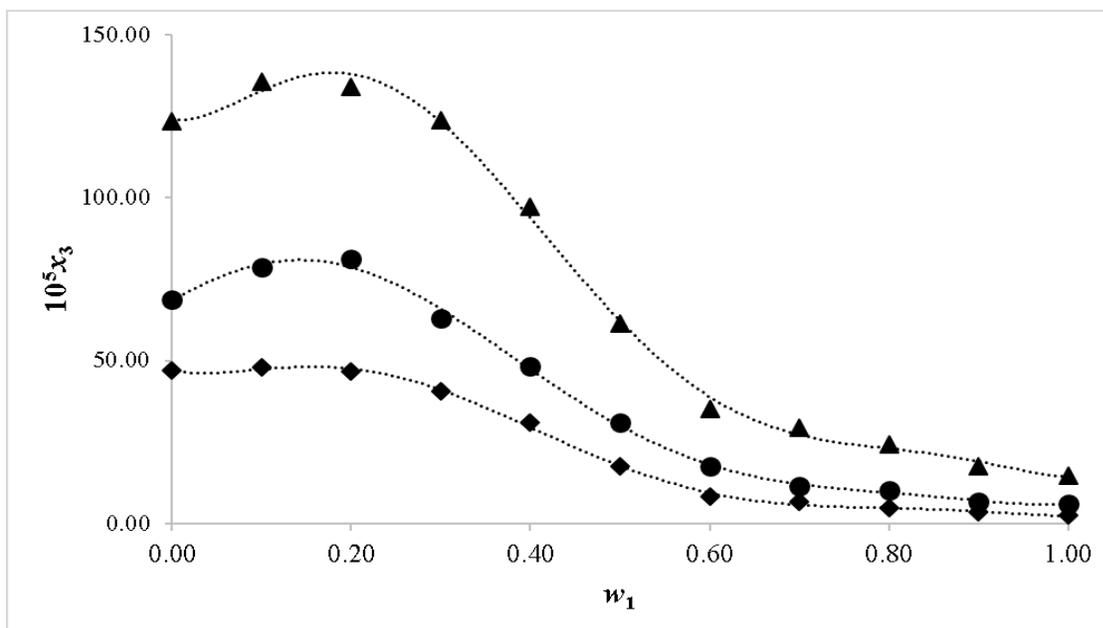


Figura 11 Solubilidad de SD (3) expresada en fracción molar (*105) en octanol (1) + metanol (2) mezclas cosolventes a diferentes temperaturas (◆=278.15 K; ●=293.15 K and ▲=313.15 K)

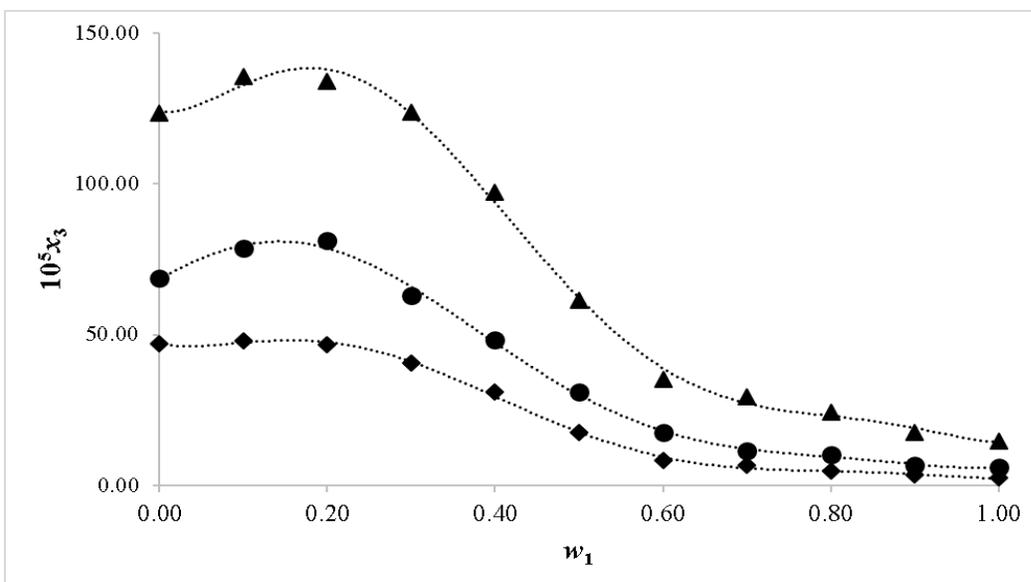


Figura 12 Solubilidad de la SMR (3) expresada en fracción molar ($\cdot 10^5$) en octanol (1) + metanol (2) mezclas cosolventes a diferentes temperaturas ($\blacklozenge=278.15\text{ K}$; $\bullet=293.15\text{ K}$ and $\blacktriangle=313.15\text{ K}$)

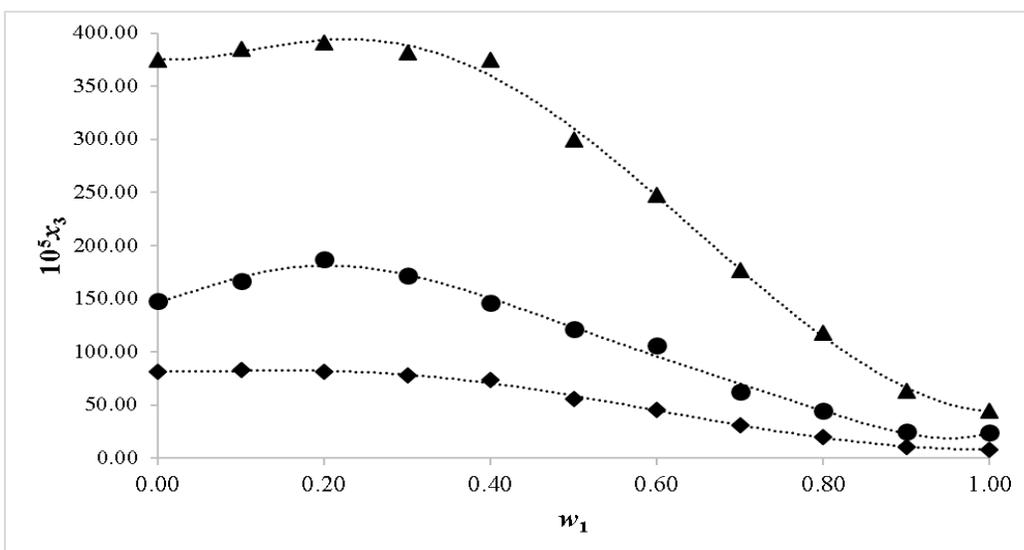


Figura 13 Solubilidad de SMT (3) expresada en fracción molar ($\cdot 10^5$) en octanol (1) + metanol (2) mezclas cosolventes a diferentes temperaturas ($\blacklozenge=278.15\text{ K}$; $\bullet=293.15\text{ K}$ and $\blacktriangle=313.15\text{ K}$)

8. BIBLIOGRAFIA

1. martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences: physical chemical and biopharmaceutical principles in the pharmaceutical sciences [internet]. [cited 2020 may 1]. available from: <http://182.160.97.198:8080/xmlui/handle/123456789/948>
2. ruiz avilés g. polímeros biodegradables a partir del almidón de yuca. 2005.
3. hernández-medina m, torruco-uco jg, chel-guerrero l, betancur-ancona d. caracterización fisicoquímica de almidones de tubérculos cultivados en yucatán, méxico. *cienc e tecnol aliment*. 2008 jul;28(3):718–26.
4. vicente d, pérez-trallero e. tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol. *enferm infecc microbiol clin*. 2010 feb 1;28(2):122–30.
5. tačić a, nikolić v, nikolić l, savić i. antimicrobial sulfonamide drugs.
6. sulfonamidas - ecured [internet]. [cited 2020 may 1]. available from: <https://www.ecured.cu/index.php?title=sulfonamidas&oldid=3366236>
7. delgado dr, sc m. en mezclas cosolventes. 2014;
8. updates os-d resistance, 2000 undefined. sulfonamide resistance: mechanisms and trends. elsevier [internet]. [cited 2020 may 1]; available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368764600901468>
9. forgacs p, wengenack nl, hall l, zimmerman sk, silverman ml, roberts gd. tuberculosis and trimethoprim-sulfamethoxazole. *antimicrob agents chemother* [internet]. 2009 [cited 2020

- may 1];53(11):4789–93. available from: <http://aac.asm.org/>
10. farmacia fde. departamento de farmacia y tecnología farmacéutica. 2002;3–5.
 11. cruz-morfin r, martínez-tenorio y, de al-m-t de s, 2013 undefined. biopolímeros y su integración con polímeros convencionales como alternativa de empaque de alimentos.
 12. rubio-anaya m, alimentos jg-b-t selectos de i de, 2012 undefined. polímeros utilizados para la elaboración de películas biodegradables.
 13. fernando valero-valdivieso m, ortegón y, uscategui y. biopolímeros: avances y perspectivas biopolymers: progress and prospects. *revistas.unal.edu.co* [internet]. 2013 [cited 2020 may 17];80:171–80. available from: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/dyna/article/view/20642>
 14. vanessa l, paz b. los bioplasticos como alternativa verde y sostenible de los plasticos basados en petroleo [internet]. 2014 [cited 2020 may 18]. available from: <http://www.cereplast.es/bioplastics/>
 15. rangel o de, buitrago g, de so-rc, 2017 undefined. los biopolímeros, compuestos que mejoran la salud [internet]. *redalyc.org*. [cited 2020 may 18]. available from: <https://www.redalyc.org/pdf/776/77653191002.pdf>
 16. sukan a, roy i, keshavarz t. dual production of biopolymers from bacteria. vol. 126, carbohydrate polymers. elsevier ltd; 2015. p. 47–51.
 17. ardila lf, estupiñán ha, vásquez c, peña dy. estudio de la biodegradación hidrolítica de recubrimientos de biopolímeros/cerámico mediante eqcm study of hydrolytic biodegradation of biopolymers/ceramic coatings by eqcm [internet]. *redalyc.org*. [cited

- 2020 may 18]. available from: <https://www.redalyc.org/pdf/1210/121022763006.pdf>
18. ciencias jgc-f de, 2013 undefined. producción y caracterización de polihidroxialcanoatos, sintetizados por microorganismos nativos a partir de residuos grasos. repositorio.unal.edu.co [internet]. [cited 2020 may 18]; available from: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/11993>
 19. santa c, de blo-r de la ac, 2013 undefined. materiales poliméricos en nanomedicina: transporte y liberación controlada de fármacos. scielo.org.co [internet]. [cited 2020 may 18]; available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0370-39082013000100008
 20. de liberación bioadhesivos s. 15 sistemas de liberación bioadhesivos. vol. 41. 2000.
 21. preis mk. oromucosal film preparations for pharmaceutical use-formulation development and analytical characterization. 2014.
 22. borges af, silva c, coelho jfj, simões s. oral films: current status and future perspectives: i-galenical development and quality attributes. vol. 206, journal of controlled release. elsevier; 2015. p. 1–19.
 23. (12) (pdf) desarrollo de formulación y evaluación de parches mucoadhesivos bucales bioerosionables de carvedilol [internet]. [cited 2020 may 2]. available from: https://www.researchgate.net/publication/228473287_formulation_development_and_evaluation_of_carvedilol_bioerodable_buccal_mucoadhesive_patches
 24. vamshi vishnu y, chandrasekhar k, ramesh g, madhusudan rao y. development of mucoadhesive patches for buccal administration of carvedilol. curr drug deliv [internet].

- 2006 dec 31 [cited 2020 may 2];4(1):27–39. available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17269915>
25. noguez n, gacuta m, quirino c, macín s. desarrollo y evaluación de un parche con metronidazol para aplicación en mucosa oral a partir de productos naturales. 2014 [cited 2020 may 2];117–28. available from:
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4857958>
26. virginia saenz ehla. liberación controlada de farmacos. hidrogeles. 2003.
27. mathew ap, dufresne a. morphological investigation of nanocomposites from sorbitol plasticized starch and tunicin whiskers. *acs publ* [internet]. 2002 [cited 2020 may 2];3(3):609–17. available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bm0101769>
28. tede: desenvolvimento de filmes biodegradáveis ativos e aplicação na conservação de massa alimentícia fresca [internet]. [cited 2020 may 2]. available from:
<https://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tde/2900>
29. la yuca en el tercer milenio: sistemas modernos de producción procesamiento, utilización y comercialización [internet]. [cited 2020 may 2]. available from:
<http://www.clayuca.org/sitio/index.php/component/k2/item/27-la-yuca-en-el-tercer-milenio-sistemas-modernos-de-producción-procesamiento-utilización-y-comercialización>
30. almidón agrio de yuca en colombia [internet]. [cited 2020 may 2]. available from:
<https://cgspace.cgiar.org/handle/10568/55257>
31. knutson ca, grovel mj. rapid method for estimation of amylose in maize starches [internet]. 1994 [cited 2020 may 2]. available from: <https://pubag.nal.usda.gov/download/24660/pdf>

32. extruding foams from corn starch acetate and native... - google académico [internet].
[cited 2020 may 2]. available from:
https://scholar.google.com.co/scholar?hl=es&as_sdt=0%2c5&as_vis=1&q=extruding+foams+from+corn+starch+acetate+and+native+corn+starch.+biomacromolecules&btnq=
33. 1 liburukia-8 zk / 2003ko iraila formas farmacéuticas de liberación modificada (flm).
34. peña blanche v, peña blanche v. sistemas de liberación controlada de medicamentos. aplicaciones biomédicas. 2016;
35. sorción y solubilidad de materiales formulados con resina [internet]. [cited 2020 may 2].
available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0213-12852003000600004
36. rodó sr, delgado r. aspectos fisicoquímicos de la solubilidad de la etilhexiltiazona en algunos solventes usados en filtros solares. 2013.
37. diccionario de cáncer - national cancer institute [internet]. [cited 2020 may 2]. available from:
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/buscar?contains=false&q=cavidad>
38. patel vf, liu f, brown mb. advances in oral transmucosal drug delivery. vol. 153, journal of controlled release. elsevier; 2011. p. 106–16.
39. la saliva: una potencial herramienta en la odontología | barembaum | revista de la facultad de odontología [internet]. [cited 2020 may 2]. available from:
<https://revistas.psi.unc.edu.ar/index.php/revfacodonto/article/view/25250>

40. garzón bello i. estudio de marcadores de diferenciación epitelial en mucosa oral construida por ingeniería tisular. 2009;1.
41. la cavidad bucal, centro de variadas funciones.
42. maría elsa gómez de ferraris / antonio campos muñoz. histología, embriología e ingeniería tisular bucodental. 4th ed. 2019. 464 p.
43. felipe a, santamaría a, jaimé o, baena r. termodinámica y diagramas de fase thermodynamic and phase diagrams. año. 2005;72:13–21.
44. castro ruiz jm, vallejo díaz bm,, barbosa barbosa hj. diseño de un sistema bioadhesivo de clorhexidina empleando pullulan como matriz para uso en mucosa oral. rev colomb ciencias químico-farmacéuticas. 2016 jun;45(1):48–76.
45. areiza aldana ga del m, cavides rubio di, rodríguez rodríguez ga, cuellar lozano a, mehrdad a, delgado dr, et al. solution thermodynamics and preferential solvation of 3-chloro-n-phenyl-phthalimide in acetone + methanol mixtures. rev colomb ciencias químico-farmacéuticas [internet]. 2016 oct 4 [cited 2020 may 7];45(2):256. available from: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/rccquifa/article/view/59941>

ILUSTRACIONES



Ilustración 2 Obtención de películas: peso del almidón Fuente: Elaboración propia



Ilustración 1 Agregado a la solución Fuente: Elaboración propia



Ilustración 4 solución



Ilustración 3 obtención de películas, agregado de glicerina líquida Fuente: Elaboración propia



Ilustración 4 solución con glicerina y principio activo



Ilustración 3 agregado en recipiente de teflón para secado



Ilustración 6 Obtención de películas con principio activo



Ilustración 5 obtención de las películas en principio activo, vista superior



Ilustración 7 Obtención de la muestra para la curva de calibración: Muestras de sulfadiazine



Ilustración 8 Obtención de la muestra para la curva de calibración: Muestras de sulfamerazine



Ilustración 9 Obtención de la muestra para la curva de calibración: Muestras de sulfamethazine

