



# Preparación de películas mucoadhesivas de complejos de polielectrólitos para la liberación de diacetato de clorhexidina

## *Preparation of Mucoadhesive Films of Polyelectrolyte Complexes for the Release of Chlorhexidine Diacetate*

Vea-Barragán Ayla Carolina<sup>1</sup> , Castillo-Martínez Nydia Alejandra<sup>2</sup> , Serrano-Medina Aracely<sup>3</sup> , López-Maldonado Eduardo Alberto<sup>1</sup> , Meléndez López Samuel Guillermo<sup>1</sup> , Cornejo-Bravo José Manuel<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería, Universidad Autónoma de Baja California, Unidad Otay, Tijuana, Baja California, México.

<sup>2</sup> Centro de Ciencias de la salud, Unidad Valle de las Palmas, Universidad Autónoma de Baja California, Tijuana, Baja California, México. Blvd. Universitario No. 1000, Valle San Pedro. CP: 21500

<sup>3</sup> Facultad de Medicina y Psicología, Universidad Autónoma de Baja California, Unidad Otay, Tijuana, Baja California, México

**Autor de correspondencia:** Cornejo-Bravo José Manuel, Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería, Universidad Autónoma de Baja California, Unidad Otay, Tijuana, Baja California, México, [jmcornejo@uabc.edu.mx](mailto:jmcornejo@uabc.edu.mx) clave ORCID 0000-0002-0013-8937.

**Recibido:** 15 de Septiembre del 2019 **Aceptado:** 10 de Enero del 2020 **Publicado:** 15 de Enero del 2020

**Resumen.** - Las películas de complejos de polielectrólitos pueden ser un vehículo para liberación controlada de fármacos en la cavidad oral, buscando la interacción de la película con el epitelio de la mucosa bucal, dado que con el fenómeno de bioadhesión se logra la retención del sistema en el sitio deseado para la liberación. En el presente trabajo se desarrolló un sistema de liberación usando polímeros polielectrólitos de carga opuesta que forman películas por complejación iónica. Las películas fueron cargadas con diacetato de clorhexidina para el tratamiento de infecciones bucales. Se empleó el método evaporación de solvente para la preparación de las películas, conteniendo goma arábiga y quitosano (1:1) y Noveon AA-1® 2% (p/v), este último se incluyó por sus propiedades mucoadhesivas. Se prepararon películas con las mismas proporciones de polímeros, pero agregando diacetato de clorhexidina disuelto en etanol 2% w/v, previo a la evaporación del disolvente para la formación de las películas. Los estudios de hinchamiento muestran que las películas se hinchan en soluciones que simulan las condiciones de pH bucal. Las películas cargadas con el fármaco liberan in vitro, más del 90 % del fármaco en 24 horas. Las pruebas microbiológicas mostraron que las películas cargadas con diacetato de clorhexidina inhiben el crecimiento *E. coli* y *P. aeruginosa*, en las pruebas de sensibilidad estandarizadas. Las películas estudiadas muestran características adecuadas para la liberación de diacetato de clorhexidina, demostrando la inhibición del crecimiento de microorganismos patógenos por lo que tiene potencial para utilizarse en el tratamiento de pacientes con infecciones bucales tales como gingivitis y enfermedad periodontal.

**Palabras clave:** Películas polielectrolíticas; Mucoadhesion; Diacetato clorhexidina.



**Abstract.** - *Polyelectrolyte complex's films can be a vehicle for the controlled release of drugs in the oral cavity, seeking the interaction of the film with the epithelium of the buccal mucosa. The bioadhesion phenomenon is the retention of the system at the desired site to achieve liberation. In the present work, a release system was developed using polyelectrolyte polymers of opposite charge that form films by ionic complexation. The films were loaded with chlorhexidine diacetate for the treatment of oral infections. The solvent evaporation method was used for the preparation of films, containing arabic gum and chitosan (1: 1) and Noveon AA-1® 2% (w/v), which was included for its mucoadhesive properties. The films were prepared with the same proportions of polymers but adding chlorhexidine diacetate dissolved in ethanol 2% (w/v), before the evaporation of the solvent for the formation of the films. Swelling studies shows that films swell in solutions that simulate oral pH conditions. The films loaded with the drug release in vitro more than 90% of the drug in 24 hours. Microbiological tests showed that films loaded with chlorhexidine diacetate inhibit the growth of E. coli and P. aeruginosa in standardized sensitivity tests. The films studied show suitable characteristics for the release of chlorhexidine diacetate, demonstrating the inhibition of the growth of pathogenic microorganisms, so they have potential to be used in the treatment of patients with oral infections such as gingivitis and periodontal disease.*

**Keywords:** Polyelectrolyte films; Mucoadhesion; Chlorhexidine diacetate.

## 1. Introducción

Dentro de las últimas décadas se ha puesto en atención la ruta bucal transmucosa como una nueva alternativa para la administración de fármacos. La ruta bucal ofrece diversas ventajas como: su alta aceptación por el paciente, alta vascularización y poca actividad enzimática, así como evitar el efecto de primer paso y mejorar la biodisponibilidad del fármaco [1].

El propósito de esta ruta es mantener una liberación bucal óptima por lo que requiere que los dispositivos contengan propiedades bioadhesivas para prologar la unión con la mucosa oral. Para este objetivo se han empleado polímeros bioadhesivos y estos deben exhibir una buena adhesión hacia la mucosa y buena flexibilidad en sus cadenas poliméricas [2]. Dentro de esta ruta bucal se ha ideado diferentes formas farmacéuticas como: tabletas, películas, cremas, soluciones viscosas, sprays, microsuspensiones y nanosuspensiones,

utilizando polímeros bioadhesivos como excipientes con y liberando un fármaco de interés [3]–[8].

Longer y Robisson definen como bioadhesión/mucoadhesión como la propiedad de una macromolécula natural o sintética de adherirse a la superficie mucosa o epitelial [9]. Los polímeros mucoadhesivos pueden ser naturales como el quitosano (QT) y goma arábica (GA) o sintéticos como el poliácido acrílico o sus derivados [10]. Sin embargo, los polímeros naturales han captado la atención en el uso de sistemas de liberación debido a sus ventajas como las económicas, no tóxicos, potencialmente compatibles y degradación bajo condiciones fisiológicas [11].

El quitosano es un producto de la quitina, un polisacárido natural, es mayormente encontrado en el exoesqueleto de los crustáceos, insectos y hongos. Es un polisacárido compuesto



de glucosamina y N-acetil glucosamina. Las unidades de la cadena biopolimérica dependen del método de preparación vía entrecruzamiento aleatorio N (1- 4) o distribuidos en bloques a través de la derivatización de quitina a quitosano. Este último es de sumo interés ya que es biocompatible, no tóxico y mucoadhesivo [12], [13].

La goma arábiga (GA) está compuesta por polisacáridos como cadena principal contiene galactano y está ligeramente ramificada con galactosa y arabinosa [14]. GA es un polielectrólito débil debido a los grupos carboxílicos que son responsables de la carga negativa a valores de pH arriba de 2.216. GA es ampliamente usada en distintas aplicaciones debido a su alta solubilidad y baja viscosidad a altas concentraciones, posee buenas propiedades emulsificantes y microencapsulantes [15].

La mezcla de cargas opuestas de policationes y polianiones en solución resulta en la formación de complejos polielectrólitos por interacción iónica [16]. Esto tiene ventajas sobre el método normal de polimerización ya que se puede evitar el uso de agentes reticulantes que se tratan de eliminar con solventes y esto puede ser evitado usando preparando complejos polielectrolíticos [17].

Las enfermedades periodontales son un grupo de condiciones infecciosas e inflamatorias incluyendo la gingivitis que afecta la estructura de soporte de los dientes. Estas enfermedades ocurren cuando la bacteria de la placa dental

invade el tejido circundante y existe una acumulación de placa en el margen gingival induciendo a una respuesta inflamatoria. El resultado es una formación de bolsas entre la gingiva y el diente que hace el ambiente perfecto para que se desarrolle el crecimiento de una bacteria responsable de la enfermedad [18]. Uno de los tratamientos para esta enfermedad periodontal es el uso de clorhexidina en solución ya que es un agente antimicrobiano de amplio espectro y es también ampliamente usado dentro de los tratamientos dentales contra la formación de placa y enfermedad en la cavidad givigival [19].

Se propone como objetivo de este trabajo crear películas mucoadhesivas con los polielectrólitos de quitosano (QT) y goma arábiga (GA), incluyendo policarbofil Noveon AA-1, cargados con diacetato de clorhexidina (Clx), ya que este tipo de formulación puede retenerse en la mucosa oral ayudando a prolongar la terapia medicamentosa hacia el paciente con la enfermedad periodontal.

## 2. Metodología

### 2.1 Materiales

Los químicos utilizados fueron: quitosano (bajo peso molecular), goma arábiga, policarbofil Noveon AA-1 (PC), ácido acético, etanol, diacetato de clorhexidina al 99% de pureza y fosfato monobásico de potasio, se emplearon con grado reactivo y obtenidos de Sigma Aldrich.



## **2.2 Preparación de películas con diacetato de clorhexidina**

La preparación de las películas se llevó a cabo por el método de evaporación de disolvente, para este proyecto se utilizaron polímeros bioadhesivos que fueron dispersados en diferentes disolventes dependiendo de sus propiedades. Se preparó películas que contenía la siguiente proporción de goma arábica y quitosano (1:1), estos polímeros se disolvieron en agua y ácido acético glacial al 1% (p/v) respectivamente, seguidamente se disolvió el diacetato de clorhexidina en etanol 2% (p/v) en el volumen final de la preparación. Posteriormente la preparación se homogenizó a 5000 rpm por 10 minutos, a continuación, se vacía en moldes de vidrio y se deja secar por 48 horas a 40 °C. Una vez seca la mezcla se corta en cuadros de 1 cm<sup>2</sup>.

## **2.3 Caracterización de películas polielectrolíticas**

### **2.3.1 Prueba de grado de hinchamiento de películas**

Los estudios de grado de hinchamiento se efectuaron de la siguiente manera: Se pesó las películas secas individualmente en la balanza analítica (Pioneer Ohaus modelo PX224) y se colocaron en 50 mL de diferentes soluciones buffer (pH 2 al 9) se mantuvo la temperatura a 37 ± 0.1 °C. Después de 24 horas se pesaron de removiendo el exceso de solución. Se calculó el grado de hinchamiento por diferencia de pesos con la siguiente ecuación:

$$Q = (W_1 - W_0) / W_0 \quad (1)$$

Dónde:

W<sub>0</sub>: Peso seco de la película

W<sub>1</sub>: Peso de la película 24 horas sumergido en la solución.

### **2.3.2 Espectroscopia de Infrarrojo (FTIR-ATR)**

Se registraron los espectros de reflectancia total atenuada infrarroja de la transformada de Fourier de los componentes individuales de la película y el fármaco comparándose con la película cargada con fármaco, utilizando un espectrómetro Thermo Scientific modelo Nicolet iS5 con 16 escaneos, tomadas en el rango de 4000-550 cm<sup>-1</sup>.

### **2.4 Liberación de fármaco**

La cinética de liberación del fármaco se evaluó colocando las películas en 100 mL de buffer de fosfatos pH 6.8 en un baño con temperatura y oscilación (VWR® modelo 1217) a 50 rpm de oscilación a 37 °C se colectaron muestras a diferentes tiempos de muestreo (0.25, 0.50, 0.75, 1, 2, 4, 8, 12 y 24 horas), reponiendo el volumen de medio retirado. Las muestras se analizaron por espectrofotometría UV-Vis a 254 nm. Este procedimiento se realizó por triplicado.

### **2.5 Pruebas antimicrobianas**

Se utilizó la Guía estandarizada para levaduras [20].

Las películas con fármaco se colocan en la superficie de una placa de agar



Sabouraud-dextrosa con azul de metileno y un inóculo de:

- *Candida albicans* ATCC 90028
- *Staphylococcus aureus* ATCC 25923

con concentración equivalente al estándar de turbidez McFarland 0.5. Las placas se incuban a  $35 \pm 2$  °C durante 24 horas. Se mide el diámetro del halo de inhibición a las 24 horas. Las zonas de inhibición se interpretan de acuerdo a la concentración mínima inhibitoria (CMI) de las tablas que se encuentran en la guía M44-A3.

Guía estandarizada para bacterias aerobias [21]

Las películas con fármaco se colocan en la superficie de una placa de una placa de agar Mueller Hinton inoculada con una suspensión bacteriana de las cepas de referencias:

- *Escherichia coli* ATCC 25922
- *Enterococcus faecalis* ATCC 29212
- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 29853

Con concentración equivalente al estándar de turbidez McFarland 0.5. Las placas se incuban a  $35 \pm 2$  °C durante 16 a 18 horas. Se mide el diámetro del halo de inhibición después de la incubación de 24 horas. Las zonas de inhibición se interpretan de acuerdo a la concentración mínima inhibitoria (CMI) de las tablas que se encuentran en las tablas de la misma guía.

## 2.6 Prueba de bioadhesión

El experimento de bioadhesión se llevó a cabo usando el texturómetro CT3 Brookfield Texture Analyzer (Middleboro, MA, USA) con una celda de carga de 250 N con el anillo de mucoadhesión, usando mucosa intestinal de conejo fresca como la mucosa de prueba [10]. El pH de la solución fue equilibrado a  $37 \pm 0.1$  °C utilizando buffer de fosfatos pH 6.8. Las películas fueron adheridos a la sonda de prueba usando cinta doble cara adhesiva, antes que la película hiciera contacto con el tejido se dejó 30 segundos como tiempo de contacto a 1 N y la sonda baja hacia la mucosa a una velocidad de  $1 \text{ mm/s}^{-1}$  [22].

Los experimentos fueron repetidos por triplicado midiendo la fuerza de desprendimiento de las películas mucoadhesivos y el trabajo de adhesión. Se utilizaron tabletas de HPMC KM4 de 200 mg, siguiendo el mismo protocolo de las películas, como sistema mucoadhesivo con fines de comparación.

## 3 Resultados y Discusiones

### 3.1 Preparación de las películas con diacetato de clorhexidina

La Figura 1 muestra una película de complejos polielectrólitos con una apariencia uniforme, semitransparentes de color ligeramente ámbar. Una vez terminado el tiempo de secado en el horno las películas obtenidas se recortaron en cuadros de  $1 \text{ cm}^2$  para su próximo análisis.



Figura 1. Películas de GA-QT-PC con diacetato de clorhexidina, antes de recortarse en cuadros de 1 cm<sup>2</sup>.

### 3.2 Prueba de grado de hinchamiento de películas

En la Figura 2 se observa el comportamiento de hinchamiento de las películas preparados con respecto al pH no obtuvimos hinchamiento en pH 2 al 5, ya que estas películas lograron disolverse en estas soluciones amortiguadoras. Sin embargo, se observa un notable hinchamiento en el

pH 6 hasta el pH 9. La importancia de que la película contengan un grado de hinchamiento porque de esta manera las cadenas poliméricas pueden interactuar con las proteínas contenidas en la mucosa bucal [23] además que estas películas muestran un buen hinchamiento en el pH 6 ya que es el que se acerca al pH fisiológico bucal (pH 6.8) y esto permitirá la difusión de los solutos contenidos en la película.

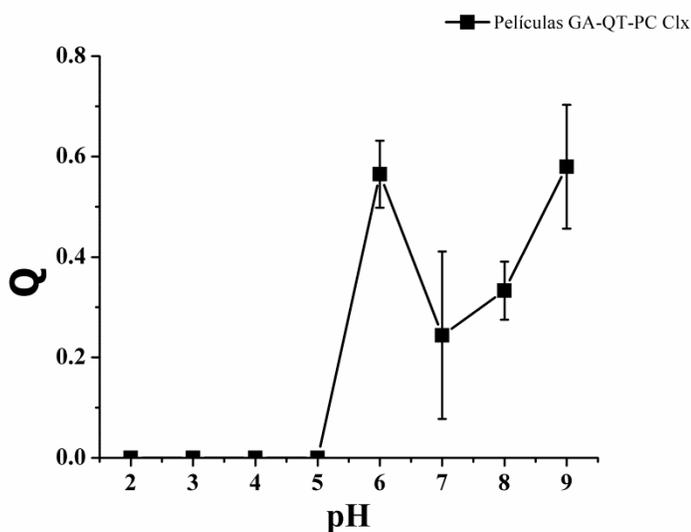


Figura 2. Grado de hinchamiento contra pH de las películas GA-QT-PC Clx.

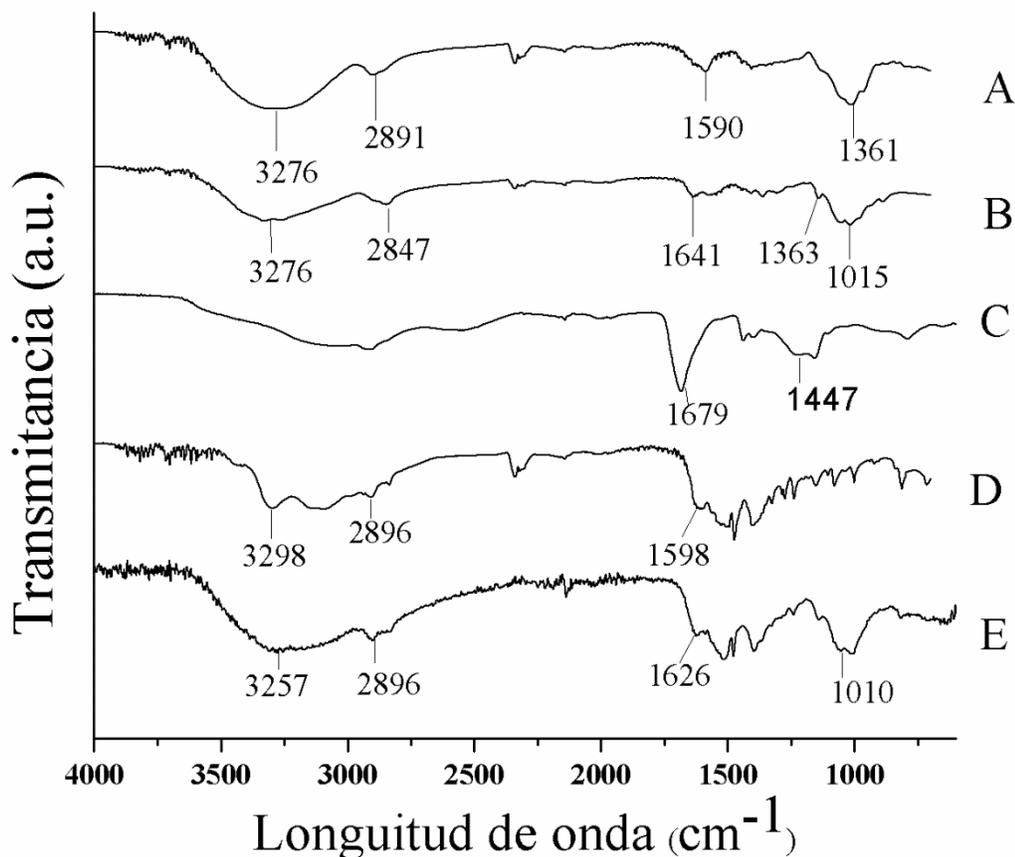


### 3.3 Espectroscopia de Infrarrojo (FTIR-ATR)

En la Figura 3 se observan las espectroscopias infrarrojas de los diferentes componentes de la película, así como del fármaco y la película cargada con diacetato de clorhexidina. Obteniendo las señales características para goma arábiga de los grupos O-H, C-H, y C-O: 3276, 2891, 1590 y 1361  $\text{cm}^{-1}$  respectivamente. En el espectro de infrarrojo de quitosano (Fig. 3B) se muestran los estiramientos de las señales de los grupos funcionales principales N-H, C-N y C-O: 1641, 1363 y 1015  $\text{cm}^{-1}$ . Para el compuesto PC Noveon AA-a (Fig. 3C) se detectaron las principales señales a 1679  $\text{cm}^{-1}$  que corresponde al estiramiento de C=O y 1447  $\text{cm}^{-1}$  el pico de flexión de  $\text{CH}_2$ . En el espectro de infrarrojo para diacetato

de clorhexidina (Fig. 3D) se muestran los principales picos a 3298, 2896 estos pertenecen a los estiramientos N-H y C-H respectivamente y a 1598  $\text{cm}^{-1}$  la señal de doblamiento para N-H.

Finalmente se muestra el espectro de la película cargado con el fármaco donde se encuentran las señales 3257 y 2896  $\text{cm}^{-1}$  que pertenecen al estiramiento de los grupos O-H y C-H. Se muestra la señal de doblamiento del grupo amino a 1626  $\text{cm}^{-1}$  y el pico de flexión de  $\text{CH}_2$  a 1010  $\text{cm}^{-1}$ . Se observa la señal de la flexión N-H de la amina desplazada hacia la derecha lo que se sugiere es que este grupo amino pertenece al fármaco. Existe en la literatura reportes que este desplazamiento puede ser la formación de complejo entre el quitosano y la goma arábiga por interacción electrostática [15].

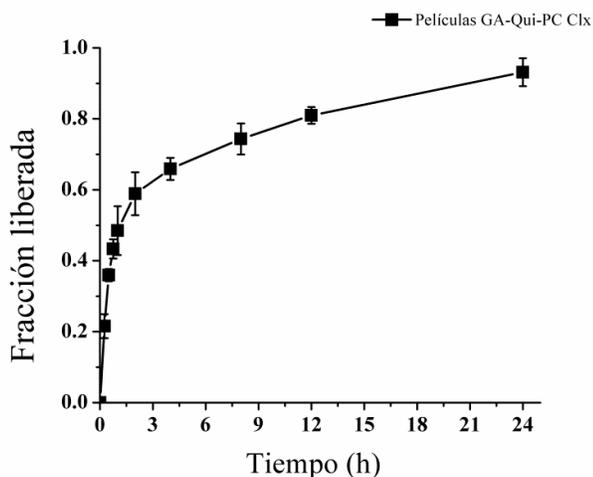


**Figura 3.** Espectroscopia de infrarrojo: A) Goma arábica, B) Quitosano, C) PC Noveon AA-1, D) Diacetato de clorhexidina y E) Película de GA-QT-PC Clx.

### 3.4 Liberación de fármaco

Se realizó la prueba de liberación de fármaco para las películas que contienen 2% de diacetato de clorhexidina. En la Figura 4 observamos que en las primeras 3 horas el fármaco se logra liberar el 60% y continua hasta su completa liberación a las 12 horas, demostrando una liberación sostenida del fármaco lo cual es muy bueno para

nuestros propósitos de un sistema de liberación del fármaco. El trabajo de Juliano et. al [24] en el cual se preparan films de alginato con HPMC KM4 y clorhexidina, el comportamiento de la liberación de clorhexidina se obtiene en un 90% de fármaco liberado en un periodo de 3 horas mientras en este sistema presentado se libera por mayor tiempo de manera sostenida.

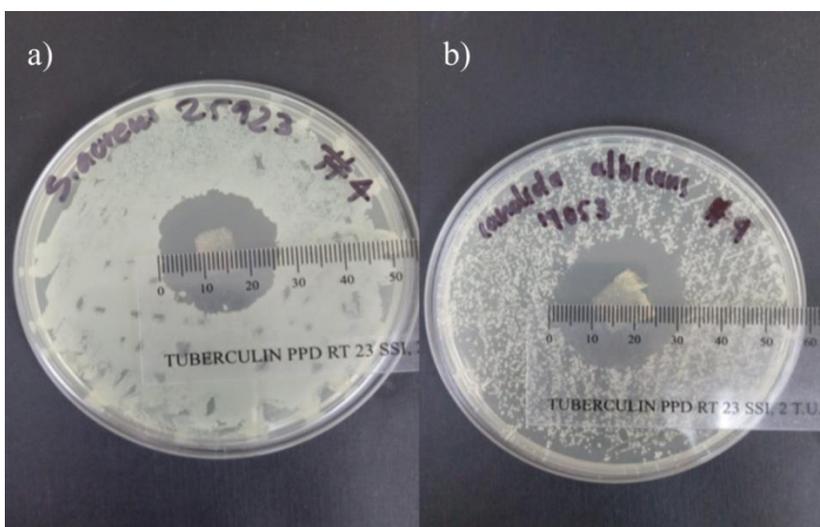


**Figura 4.** Fracción liberada contra el tiempo de diacetato de clorhexidina

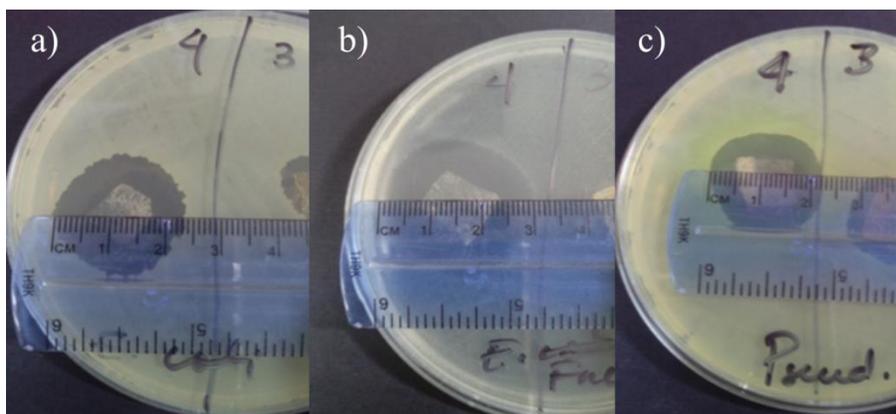
### 3.5 Pruebas antimicrobianas

Se ejecutaron las pruebas de sensibilidad antimicrobianas como se describen anteriormente. En la Figura 5 se muestra los resultados de halo de inhibición de 25 mm para *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (a) y 31 mm para *Candida albicans* ATCC 14053 (b).

Mientras que en la Figura 6 se muestran los resultados de halo de inhibición a las bacterias anaerobias: Halo de inhibición 23 mm para *Escherichia coli* ATCC 25922, 29 mm para *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 y 22 mm para *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 29853.



**Figura 5.** Se muestra el resultado de las pruebas para levaduras: a) *Staphylococcus aureus* b) *Candida albicans*.



**Figura 6.** Se muestra el resultado de las pruebas para bacterias anaerobias con las cepas: a) *Escherichia coli* b) *Enterococcus faecalis* c) *Pseudomonas aeruginosa*.

### 3.6 Prueba de bioadhesión

La bioadhesión se define como la unión de una macromolécula natural o sintética hacia un epitelio y esta unión puede prolongarse por distintas interacciones tales como las electrostáticas y formación de puentes de hidrógeno [25]. Si bien el mecanismo de bioadhesión es dividido por lo general en dos estados: el de contacto y consolidación. El primer estado es el que la macromolécula hace contacto con la membrana mucosa, se extiende y comienza a hincharse iniciando una profunda unión en el mucus. En el estado de consolidación es cuando el material bioadhesivo es activado por la presencia de humedad. La humedad plastifica el sistema y permite que las moléculas mucoadhesivas se relajen y se unan por fuerzas van der Waals y puentes de hidrógeno a la mucosa [26], [27].

La fuerza de desprendimiento se define como la fuerza máxima que se quiere para producir una fractura entre la película o tableta de la mucosa (polímero/mucosa), mientras que el

trabajo de adhesión es el área bajo la curva de fuerza/distancia y representa la energía requerida para separar dos sistemas [28], [29]. Se realizó la prueba de bioadhesión obteniendo los siguientes resultados de fuerza de desprendimiento (N) y trabajo de adhesión (mJ). Las tabletas preparadas con HPMC KM4: 0.44 N y 13.58 mJ respectivamente. Mientras los resultados de la prueba de bioadhesión para las películas preparadas fue 2.04 N y 30.31 mJ.

Se obtuvo mayores valores de bioadhesión para las películas preparadas que para las tabletas preparadas con HPMC KM4. Se seleccionó HPMC como referencia por ser un mucoadhesivo bien conocido. Los resultados indican una mejor capacidad mucoadhesiva de las películas estudiadas en este trabajo que las tabletas usadas como referencia, esto podría deberse no solo a la capacidad mucoadhesiva de los materiales que componen la película sino a ser una estructura delgada de fácil hidratación.



#### 4. Conclusiones

Se obtuvieron películas en forma de complejos polielectrólitos de quitosano, goma arábiga y policarbofil (Noveon AA-1) cargados con diacetato de clorhexidina. Se obtuvo un grado de hinchamiento considerable entre pH 6 y pH 7 lo cual es adecuado para la mucoadhesión y liberación de fármaco. En el análisis de los espectros de FTIR se demuestra la formación de complejos polielectrólitos e interacción entre los polímeros-fármaco. En la prueba de liberación de fármaco se logró la liberación completa de diacetato de clorhexidina en 12 horas. Se demostró que las películas tienen la propiedad antimicrobiana y antifúngica debido al fármaco, y por lo tanto pueden ser efectivos contra la formación de bacterias anaerobias y levaduras que se producen debido a la enfermedad periodontal. Se demostraron las propiedades bioadhesivas de las películas comparado con tabletas de HPMC KM4. Las películas preparadas en forma de complejos poseen buenas características para continuar su estudio en pruebas *in vivo*.

#### Agradecimientos

Trabajo apoyado por la 20va Convocatoria Interna de Apoyo a Proyectos de Investigación UABC (3900) y del Apoyo para el Fortalecimiento de los Cuerpos Académicos (UABC-CA-287). Trabajo apoyado por SEP-CONACyT (360673). Se agradece al Dr. Héctor Magaña Badilla por la ayuda en la realización de los análisis FT-ATR.



## Referencias

- [1] Y. Sudhakar, K. Kuotsu, and A. K. Bandyopadhyay, "Buccal bioadhesive drug delivery - A promising option for orally less efficient drugs," *J. Control. Release*, vol. 114, pp. 15-40, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2006.04.012>.
- [2] S. Mansuri, P. Kesharwani, K. Jain, R. K. Tekade, and N. K. Jain, "Mucoadhesion: A promising approach in drug delivery system," *Reactive and Functional Polymers*, vol. 100, pp. 151-172, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2016.01.011>.
- [3] J. das Neves, R. Nunes, A. Machado, and B. Sarmiento, "Polymer-based nanocarriers for vaginal drug delivery," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 92, pp. 53-70, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.12.004>.
- [4] J. Saurí et al., "Formulation and characterization of mucoadhesive controlled release matrix tablets of captopril," *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 42, no. 17, pp. 215-226, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.03.009>.
- [5] K. D. Madsen, C. Sander, S. Baldursdottir, A. M. L. Pedersen, and J. Jacobsen, "Development of an ex vivo retention model simulating bioadhesion in the oral cavity using human saliva and physiologically relevant irrigation media," *Int. J. Pharm.*, vol. 448, no. 2, pp. 373-381, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.03.031>.
- [6] S. Salehi and S. Boddohi, "Design and optimization of kollicoat® IR based mucoadhesive buccal film for co-delivery of rizatriptan benzoate and propranolol hydrochloride," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 97, no. June 2018, pp. 230-244, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.12.036>.
- [7] R. Pignatello, A. H. S. Stancampiano, C. A. Ventura, and G. Puglisi, "Dexamethasone sodium phosphate-loaded chitosan based delivery systems for buccal application.," *J. Drug Target.*, vol. 15, no. 9, pp. 603-610, 2007. <https://doi.org/10.1080/10611860701502806>.
- [8] H. O. Ammar, M. M. Ghorab, A. A. Mahmoud, and H. I. Shahin, "Design and In Vitro/In Vivo Evaluation of Ultra-Thin Mucoadhesive Buccal Film Containing Fluticasone Propionate," *AAPS PharmSciTech*, vol. 18, no. 1, 2016. <https://doi.org/10.1208/s12249-016-0496-0>.
- [9] M. L. B. Palacio and B. Bhushan, "Bioadhesion: a review of concepts and applications Bioadhesion: a review of concepts and applications," *Phil. Trans. R. Soc. A*, vol. 370, pp. 2321-2347, 2012. <https://doi.org/10.1098/rsta.2011.0483>.
- [10] N. A. Nafee, F. A. Ismail, N. A. Boraie, and L. M. Mortada, "Mucoadhesive delivery systems. I. Evaluation of mucoadhesive polymers for buccal tablet formulation.," *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 30, no. 9, pp. 985-993, 2004. <https://doi.org/10.1081/DDC-200037245>.
- [11] C. K. Mylangam, S. Beeravelli, J. Medikonda, and J. S. Pidaparathi, "Badam gum: a natural polymer in mucoadhesive drug delivery. Design, optimization, and biopharmaceutical evaluation of badam gum-based metoprolol succinate buccoadhesive tablets," vol. 7544, pp. 1-12, 2014. <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.908979>.
- [12] Y. Luo and Q. Wang, "Recent development of chitosan-based polyelectrolyte complexes with natural polysaccharides for drug delivery," *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 64, pp. 353-367, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.12.017>.
- [13] A. Abruzzo et al., "Chitosan / alginate complexes for vaginal delivery of chlorhexidine digluconate," *Carbohydr. Polym.*, vol. 91, no. 2, pp. 651-658, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.08.074>.
- [14] H. Espinosa-Andrews, J. G. Báez-González, F. Cruz-Sosa, and E. J. Vernon-Carter, "Gum arabic-chitosan complex coacervation," *Biomacromolecules*, vol. 8, no. 4, pp. 1313-1318, 2007. <https://doi.org/10.1021/bm0611634>.
- [15] D. Sakloetsakun, D. Preechagoon, A. Bernkop-schnu, and T. Pongjanyakul, "Chitosan - gum arabic polyelectrolyte complex films: physicochemical, mechanical and mucoadhesive properties," vol. 7450, pp. 1-10, 2015. <https://doi.org/10.3109/10837450.2015.1035727>.
- [16] R. Tsai et al., "Chitosan / pectin / gum Arabic polyelectrolyte complex: Process-dependent appearance, microstructure analysis and its application," *Carbohydr. Polym.*, vol. 101, pp. 752-759, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.10.008>.
- [17] A. A. Kassem, F. A. Ismail, V. F. Naggar, and E. Aboulmagd, "Preparation and evaluation of periodontal films based on polyelectrolyte complex formation," vol. 7450, no. Na CMC, pp. 1-9, 2014.
- [18] L. Perioli et al., "Novel mucoadhesive buccal formulation containing metronidazole for the treatment of



periodontal disease," J. Control. Release, vol. 95, no. 3, pp. 521-533, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2003.12.018>.

[19] V. Ambrogi, L. Perioli, F. Marmottini, M. Moretti, E. Lollini, and C. Rossi, "Chlorhexidine MCM-41 Mucoadhesive Tablets for Topical Use," pp. 156-164, 2009. <https://doi.org/10.1007/s12247-009-9073-3>.

[20] "M44-A2: Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Guideline-Second Edition," no. August, 2009. [https://clsi.org/media/1634/m44a2\\_sample.pdf](https://clsi.org/media/1634/m44a2_sample.pdf).

[21] S. Testing, M100-S23 Performance Standards for Antimicrobial, no. January, 2013. <https://www.facm.ucl.ac.be/intranet/CLSI/CLSI-M100S23-susceptibility-testing-2013-no-protection.pdf>.

[22] C. Woertz, M. Preis, J. Breikreutz, and P. Kleinebudde, "Assessment of test methods evaluating mucoadhesive polymers and dosage forms: An overview," Eur. J. Pharm. Biopharm., vol. 85, no. 3 PART B, pp. 843-853, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.06.023>.

[23] J. O. Morales and J. T. McConville, "Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films," Eur. J. Pharm. Biopharm., vol. 77, no. 2, pp. 187-199, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2010.11.023>.

[24] C. Juliano, M. Cossu, P. Pigozzi, G. Rassu, and P. Giunchedi, "Preparation, in vitro characterization and preliminary in vivo evaluation of buccal polymeric films containing chlorhexidine," AAPS PharmSciTech, vol. 9,

no. 4, pp. 1153-1158, 2008. <https://doi.org/10.1208/s12249-008-9153-6>.

[25] N. A. Peppas and P. A. Buri, "Surface, interfacial and molecular aspects of polymer bioadhesion on soft tissues," J. Control. Release, vol. 2, pp. 257-275, 1985. [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(85\)90050-1](https://doi.org/10.1016/0168-3659(85)90050-1).

[26] J. D. Smart, "The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion," Adv. Drug Deliv. Rev., vol. 57, no. 11, pp. 1556-1568, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.07.001>.

[27] R. Shaikh, T. R. Raj Singh, M. J. Garland, a D. Woolfson, and R. F. Donnelly, "Mucoadhesive drug delivery systems," J. Pharm. Bioallied Sci., vol. 3, no. 1, pp. 89-100, 2011. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.76478>.

[28] C. Eouani, P. Piccerelle, P. Prinderre, E. Bourret, and J. Joachim, "In-vitro comparative study of buccal mucoadhesive performance of different polymeric films," Eur. J. Pharm. Biopharm., vol. 52, no. 1, pp. 45-55, 2001. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(01\)00146-1](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(01)00146-1).

[29] S. A. Mortazavi, D. Delil, and B. Sciences, "An investigation of some factors influencing the *in vitro* assessment of mucoadhesion," Int. J. Pharm., vol. 116, pp. 223-230, 1995. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(94\)00299-K](https://doi.org/10.1016/0378-5173(94)00299-K).



Este texto está protegido por una licencia [Creative Commons 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

*Usted es libre para Compartir —copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato— y Adaptar el documento —remezclar, transformar y crear a partir del material— para cualquier propósito, incluso para fines comerciales, siempre que cumpla la condición de:*

*Atribución: Usted debe dar crédito a la obra original de manera adecuada, proporcionar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios. Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que tiene el apoyo del licenciente o lo recibe por el uso que hace de la obra.*

[Resumen de licencia - Texto completo de la licencia](#)