

Aplicación de un diseño estadístico experimental para determinar la influencia de variables instrumentales en las propiedades mecánicas de dispersiones poliméricas

Application of a statistical experimental design to determine the influence of instrumental variables in the mechanical properties of polymer dispersions

KARLA CALO^{A,*}, MARÍA ESTHER VIEIRA^A, ISABEL ANDUEZA^A

Resumen

Los ingredientes bioadhesivos son aquellos que, al interactuar con una superficie biológica, ejercen una fuerza que se opone a su separación. Esta fuerza de adhesión es de gran interés en el estudio de los productos de uso tópico puesto que permite aumentar el tiempo de contacto entre la formulación y las mucosas. Las dispersiones poliméricas con características bioadhesivas exhiben distintas propiedades mecánicas de acuerdo al equipo y condiciones de medición. Para evaluar estas variaciones en un Analizador de Textura Brookfield CT3-1000, se aplicó un diseño estadístico experimental denominado "Central Compuesto" de dos factores con un valor de α igual a 1,414. Para dos mezclas poliméricas en estudio se establecieron las variables independientes (profundidad y tiempo de contacto de las mezclas con la sonda) y dependientes (dureza, fuerza adhesiva y trabajo de extensibilidad). La investigación se inició con un experimental previo y posteriormente, se seleccionaron las combinaciones de las variables independientes para evaluar por cuadruplicado las variables dependientes de las dispersiones en estudio, con la sonda TA25-1000. Se concluyó que las condiciones instrumentales afectan las propiedades estudiadas lo que hace necesario reportarlas y la aplicación de un diseño estadístico experimental permite reducir los tiempos y los costos en la estandarización de las metodologías.

Palabras clave: bioadhesión, análisis, textura, variables instrumentales, diseño central compuesto.

Abstract

When a bioadhesive ingredient interact with a biological mucosal surface, there is a force between them that opposes their separation. This adhesion force is of great interest in the study of topical products because it may allow to increase the duration of contact between a formulation and the mucous membranes. Polymer dispersions with bioadhesive characteristics present different mechanical properties depending on the measurement conditions and equipment used. A two-factor experimental statistical design called "Composite Central" (with α value of 1.414) was implemented to evaluate the bioadhesive variations with a Brookfield CT3-1000 Texture Analyzer. The Composite Central design was used to study two polymer mixtures dispersions. The following independent variables were established: depth and dispersion time of contact with the probe. The following dependent variables were established: hardness, adhesive force, and extensibility work. The research was initiated with a previous experimental. Subsequently, using the TA25-1000 probe,

^A Unidad de Formulación, Caracterización y Optimización. Instituto de Investigaciones Farmacéuticas, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

* Correspondencia: karkacaom.15@gmail.com.

nine combinations of the independent variables were selected to evaluate the dependent variables in the dispersions. It was concluded that the instrumental conditions affect the properties studied which makes it necessary to report them. Furthermore, the application of an experimental statistical design would allow reducing the time and costs associated with the standardization methodologese.

Key words: bioadhesion, analysis, texture, instrumental variables, central composite designs.

Introducción

El término bioadhesión se ha utilizado para describir el fenómeno relacionado con la capacidad que tienen algunas macromoléculas de origen natural y de síntesis para adherirse a tejidos biológicos, se fundamenta en los mecanismos conocidos de la adhesión convencional, con la particularidad que representan las propiedades y características de los tejidos naturales (Vallejo y Perilla, 2008).

Los polímeros mucoadhesivos son un grupo de materiales empleados en diferentes sistemas farmacéuticos. Se definen como macromoléculas hidrófilas, que contienen numerosos grupos orgánicos funcionales (es decir, grupos carboxílicos, hidroxilo, amida y amina) capaces de establecer interacciones con las membranas mucosas (Da Silva y col., 2018).

Los sistemas bioadhesivos han sido utilizados en el campo de la salud, especialmente para aplicaciones odontológicas y ortopédicas, así como también para uso oftálmico y quirúrgico. Actualmente, se están empleando en estudios sobre reemplazo de tejidos y la liberación controlada y localizada de ingredientes activos farmacéuticos sobre las mucosas (Vallejo y Perilla, 2008).

Los polímeros mucoadhesivos son usados para inmovilizar un sistema de dosificación farmacéutico en un sitio específico del organismo para controlar

y optimizar su liberación, gracias a la interacción íntima y al incremento del tiempo de reposo (Thirawong y col., 2007).

Hasta el momento, se ha realizado un número considerable de estudios centrados en las propiedades mucoadhesivas de amplia gama de materiales poliméricos, particularmente los polímeros hidrofílicos. Se ha propuesto que la interacción entre el moco y los polímeros mucoadhesivos es un resultado del entrecruzamiento físico y de uniones secundarias, principalmente puentes de hidrógeno y atracciones de van der Waals (Thirawong y col., 2007).

Una aproximación al estudio de la mucoadhesión es la caracterización reológica de la interfase mucoadhesiva y la formulación farmacéutica. Se basa en el supuesto de que el grado de interpenetración puede ser detectado midiendo las diferencias en los parámetros reológicos entre los geles poliméricos y sus mezclas con mucina. El aumento sinérgico en la viscosidad se propuso como un índice de la fuerza de bioadhesión por Hassan y Gallo (1990). Esta idea ha ganado posteriormente el apoyo experimental de varios autores, utilizando técnicas de flujo dinámico (oscilatoria), aunque los resultados obtenidos no siempre podrían corresponder al comportamiento bioadhesivo (Slobodanka y Duncan, 1997).

Se ha estudiado el uso del análisis de textura en el campo de la evaluación estructural de geles mucoadhesivos y

con mezclas de polímero/mucina en comparación con la reología oscilatoria (Slobodanka y Duncan, 1997).

Las técnicas *in vitro* o *ex vivo* son cruciales en las pruebas de rendimiento de los sistemas de administración de fármacos mucoadhesivos y son rentables en la selección de sistemas eficientes en comparación con los métodos *in vivo*. Estos métodos son capaces de evaluar formulaciones mucoadhesivas, sin usar modelos animales, y pueden ofrecer una comprensión mecánica de la mucoadhesión, y se sabe que los parámetros instrumentales y el diseño del experimento influyen en la fiabilidad de los resultados (Da Silva y col., 2018).

Generalmente en estos ensayos texturométricos *in vitro* se estudian las interacciones macroscópicas que pueden involucrar la presencia del mucus o mucina, motivado a que forma parte de la capa mucosa que reviste la mayoría de las vías de administración de fármacos a nivel tópico, dando origen a las formas mucoadhesivas que se fijan a las mucosas donde se realiza la liberación del ingrediente activo, pudiendo favorecer el tiempo de permanencia en el sitio donde se desea ejerza su acción (Kumar y col., 2010; Stasiak y col., 2011).

El problema es que actualmente, todavía no existe un método de ensayo universal para dichos estudios y algunos resultados de bioadhesión reportados en la literatura parecen contradictorios. Por ejemplo, según la investigación de Fun y col. (1999), se ha reportado que la hidroxipropilmetilcelulosa y la carboximetilcelulosa mostraron poca mucoadhesión, mientras que otros demostraron buena mucoadhesión con estos dos polímeros, pero ninguno de

ellos reporta las variables instrumentales utilizadas. Hoy en día la tendencia mundial en el campo farmacéutico es la Calidad por Diseño, donde se incluye la sistematización de todo proceso; en base a todo lo anterior se busca estandarizar los procesos y evaluar todas las condiciones que puedan influir en los resultados. Da Silva y col. (2018) estudiaron diversos métodos reológicos para la evaluación de la mucoadhesión en formulaciones semisólidas, concluyendo que los parámetros experimentales tenían influencia en los resultados.

Por otra parte, los parámetros de prueba como el tiempo de reposo de la sonda con la muestra en estudio, fuerza de contacto, velocidad de la prueba, y entorno de prueba (pH, fuerza iónica), para el análisis de la textura son variadas entre los distintos informes publicados. Por lo tanto, la comparación de las propiedades mucoadhesivas de polímeros a partir de los parámetros de prueba diferenciales resulta un tanto complicado (Thirawong y col., 2007).

Entre las propiedades mecánicas que resultan útiles en el estudio de la bio/mucoadhesividad se encuentran:

Dureza: Fuerza máxima positiva que ocurre durante el primer ciclo de compresión a un tiempo determinado, constituyendo su pico máximo de fuerza.

Fuerza adhesiva: Fuerza necesaria máxima para superar las fuerzas de atracción entre la superficie de la dispersión polimérica y la sonda. Se corresponde con la fuerza negativa máxima del primer ciclo de compresión.

Trabajo de extensibilidad: Cantidad de trabajo efectuado por la dispersión para mantenerse adherida a la superficie de contacto (sonda), que se calcula como el

área bajo la curva entre el valor de cero y el pico máximo negativo del primer ciclo de compresión (Chacón y Pineda, 2009; Brookfield, 2011; Vieira y col., 2013).

La experimentación juega un papel fundamental y trascendental en todos los campos de la investigación y el desarrollo. El objetivo de la experimentación es obtener información de calidad, que permita desarrollar nuevos productos y procesos, comprender mejor un sistema, tomar decisiones sobre como optimizarlo y mejorar su calidad, comprobar hipótesis científicas, entre otros (Ferré y Rius, 2002).

Aunado a esto, los diseños estadísticos experimentales son una metodología basada en herramientas matemáticas y estadísticas cuyo objetivo es ayudar al experimentador a seleccionar la estrategia experimental óptima que permita obtener la información buscada con el mínimo costo posible y evaluar los resultados experimentales obtenidos, garantizando la máxima fiabilidad en las conclusiones que se obtengan (Ferré y Rius, 2002).

El diseño de experimentos es esencialmente una estrategia para la planificación de ensayos de manera tal que las conclusiones relevantes sean alcanzadas en forma eficiente y económica (Ferré y Rius, 2002).

El objetivo de este estudio fue, por tanto, aplicar un diseño estadístico central compuesto para determinar la influencia de las variables instrumentales (penetración de la sonda y el tiempo de contacto) de un analizador de textura, sobre las propiedades mecánicas de las dispersiones poliméricas.

Materiales y métodos

MATERIALES

El Escleroglucano (Scl) (5000 kDa) utilizado en el estudio fue el Tinocare GL® de BASF con el número de lote: 0008886294, que se presenta como una dispersión acuosa del polímero al 1% (Tinocare GL®, 2011). Por su parte, el quitosano (Qs) (50-190 kDa con 75-85% de desacetilación de la molécula) fue adquirido de Sigma-Aldrich® con el número de lote MKBK4182V. Se empleó una solución amortiguadora de ácido acético (0,20 M) / acetato de sodio trihidratado (0,20 M) con un pH de $5,0 \pm 0,2$.

PREPARACIÓN DE LAS MEZCLAS POLIMÉRICAS

Se prepararon por duplicado dos mezclas de dispersiones de Qs al 0,20% con dos concentraciones del Scl, 0,15% y 0,25%, en solución Buffer pH= $5,0 \pm 0,2$, de acuerdo a la técnica empleada en Vieira y Andueza (2018). Todas las fórmulas fueron evaluadas a las 48 horas después de su fabricación.

EVALUACIÓN DE LAS PROPIEDADES MECÁNICAS

De las mezclas antes mencionadas se pesaron 50 g de cada una en tarros boca ancha de dimensiones idénticas para la evaluación.

Las propiedades mecánicas se determinaron a través de un Analizador de Textura Brookfield CT3-1000 (celda de carga 1000 g) con la sonda cilíndrica TA4-1000 o TA25-1000 a una velocidad de ensayo igual a 1mm/seg con un ciclo de compresión.

Para el estudio estadístico se utilizó el análisis de regresión múltiple mediante el Software Statgraphics® versión 15.1.

Las superficies de respuesta se elaboraron mediante el Software Minitab®.

Los parámetros dependientes que se determinaron para evaluar las propiedades mecánicas de las dispersiones poliméricas fueron: la dureza, la fuerza adhesiva y el trabajo de extensibilidad.

Para la selección de las variables independientes, se tomaron en cuenta los factores influyentes en los valores de los parámetros seleccionados según los reportes encontrados en la literatura, como lo son la sonda a utilizar, definido por un experimental previo, la profundidad de la sonda (X_1) y el tiempo de reposo (X_2).

DECODIFICACIÓN DE LAS VARIABLES

Se implementó un diseño central compuesto Box-Wilson de dos factores con un α de 1,414 conformado por una porción factorial, un centroide y sección del diseño estrella. Del diseño resultaron nueve combinaciones de factores, cuyos valores codificados se representan en la **tabla I**.

La porción factorial del diseño se decodificó por límites, el centroide se seleccionó del mejor experimento obtenido del experimental previo y la parte correspondiente al diseño estrella se decodificó por el cálculo del experimental previo mediante la fórmula correspondiente (**Ecuación 1**) para así ampliar la zona de evaluación separando entre sí los puntos que corresponden a cada uno de los diseños.

Ecuación 1

Decodificación del diseño central compuesto, porción estrella.

Tomada de Díaz y col. (2005)

$$X_{real} = (X_{Codificado} * distancia) + centroide$$

Donde:

X_{real} = Valor decodificado para realizar el experimental

$X_{Codificado}$ = Valor indicado por el diseño central compuesto de tres factores

distancia = Fijada arbitrariamente

centroide = Valor fijado del experimental previo

Se aplicó un análisis exploratorio o también llamado experimental previo que se dividió en dos partes.

1. Se determinó la sonda a utilizar. Para ello, se realizó un diseño experimental previo donde, por cuadruplicado, se determinaron los parámetros anteriormente citados a las muestras bajo estudio, manteniendo constantes los valores de profundidad y tiempo de reposo de la dispersión en contacto con la sonda en 5 mm y 200 seg, respectivamente. Las sondas evaluadas fueron la TA25-1000 y la TA4-1000.

2. Una vez seleccionada la sonda a utilizar, se procedió a diseñar el estudio modificando las variables profundidad y tiempo de reposo de las dispersiones en contacto con la sonda según el diseño estadístico establecido. Se determinaron por cuadruplicado los parámetros ya mencionados a las mezclas poliméricas. Para los parámetros se tomaron los valores extremos (superior e inferior) y la media de cada uno de ellos.

Una vez determinado el centroide se aplicó la **ecuación 1** para decodificar la matriz.

Tabla I

Valores codificados de las variables independientes

Variables	Estrella				Central	Factorial			
Profundidad (X_1)	-1,414	1,414	0	0	0	-1	-1	+1	+1
Tiempo de reposo (X_2)	0	0	-1,414	1,414	0	-1	+1	-1	+1

IMPACTO DE LA MODIFICACIÓN DE LAS VARIABLES
DEPENDIENTES EN FUNCIÓN DE LAS INDEPENDIENTES

Se determinaron por cuadruplicado cada uno de los parámetros a estudiar en las dos dispersiones poliméricas en base a los valores establecidos por el diseño experimental. Los resultados fueron analizados por la prueba estadística F de Fisher (Mendenhall y col., 2010).

Con los resultados obtenidos y el Software Statgraphics® versión 15.1 se determinaron las ecuaciones matemáticas que representaron a cada variable dependiente en función a las independientes. Para ello se usó la opción de regresión múltiple, tomando en consideración el ajuste coeficiente de correlación R^2 .

Con las ecuaciones matemáticas previamente establecidas para cada variable de respuesta y utilizando el software Minitab16® se obtuvieron las gráficas de superficie de respuesta.

En función a los datos arrojados se analizó la influencia de cada variable en los parámetros evaluados para las dispersiones poliméricas en estudio con concentraciones diferentes.

Resultados y discusión

En relación a la primera parte del experimental previo, se pudo apreciar que en ambas sondas, un aumento en la concentración polimérica evidenció un mayor valor en las propiedades texturométricas. Por lo tanto, a pesar de que los valores resultaron diferentes en función de la sonda empleada, los mismos fueron reproducibles. Es por ello que para evaluar el impacto de las variables dependientes en función de las independientes, se procedió a

Tabla II

Valores de los parámetros evaluados del experimental previo (promedio \pm desviación estándar) de las dispersiones poliméricas a $26 \pm 2^\circ\text{C}$. Sondas TA4-1000 y TA25-1000 Profundidad 5mm. Tiempo de reposo 200 seg

Dispersiones Poliméricas Variables dependientes	TA4-1000		TA25-1000	
	Scl 0,15% Qs 0,20%	Scl 0,25% Qs 0,20%	Scl 0,15% Qs 0,20%	Scl 0,25% Qs 0,20%
Dureza (N)	0,1413 \pm 0,004	0,1505 \pm 0,002	0,2710 \pm 0,004	0,312 \pm 0,003
Fuerza adhesiva (N)	0,0620 \pm 0,0008	0,0693 \pm 0,0005	0,1085 \pm 0,002	0,127 \pm 0,001
Trabajo de extensibilidad terminado (mJ)	0,1475 \pm 0,01	0,2075 \pm 0,03	0,1975 \pm 0,02	0,290 \pm 0,02

seleccionar la sonda TA25-1000 por presentar un diámetro superior, y por consiguiente una mayor superficie de contacto con las muestras evaluadas que evidenciaron características fluidas debido a sus bajas concentraciones (**Tabla II**).

La segunda parte del experimental previo fue definir el centroide. La decodificación de los valores de las variables dependientes se realizó por límites, quedando como se observa en las **tablas III y IV**. En tal sentido,

Tabla III

Valores decodificados de las variables dependientes del experimental previo (promedios \pm desviación estándar) a $26 \pm 2^\circ\text{C}$. Dispersión Scl 0,15% Qs 0,20%. Sonda TA25-1000

Profundidad (mm) X_1	Tiempo de reposo (seg) X_2	Dureza (N)	Fuerza adhesiva (N)	Trabajo de extensibilidad terminado (mJ)
2,5	30	0,1640 \pm 0,004	0,1078 \pm 0,001	0,2075 \pm 0,02
3,8	90	0,2215 \pm 0,004	0,1113 \pm 0,0005	0,2150 \pm 0,006
5,0	180	0,2703 \pm 0,001	0,1123 \pm 0,001	0,2250 \pm 0,006

Tabla IV

Valores decodificados de las variables dependientes del experimental previo (promedios ± desviación estándar) a 26 ± 2°C. Dispersión Scl 0,25% Qs 0,20%. Sonda TA25-1000

Profundidad (mm) X ₁	Tiempo de reposo (seg) X ₂	Dureza (N)	Fuerza adhesiva (N)	Trabajo de extensibilidad terminado (mJ)
2,5	30	0,1965 ± 0,004	0,1243 ± 0,002	0,2750 ± 0,02
3,8	90	0,2535 ± 0,007	0,1278 ± 0,002	0,2950 ± 0,01
5,0	180	0,3193 ± 0,003	0,1313 ± 0,002	0,3375 ± 0,01

el centroide correspondió a los valores más altos de la profundidad de la sonda y el tiempo de reposo, X₁ y X₂ respectivamente, por presentar las desviaciones más bajas.

Posteriormente, se procedió a decodificar las variables independientes. La sección correspondiente al diseño estrella según la **ecuación 1** y la sección factorial por límites. Los valores decodificados se pueden observar en la **tabla V**, donde cada combinación de variables representa un experimento a realizar, dando como resultado un total de nueve experimentos, sin embargo, se realizaron ocho debido a que hay coincidencia entre los valores del centroide y el experimento que evalúa los niveles máximos (5 mm, 180 seg) de las variables independientes en la porción factorial.

Tabla V

Valores decodificados de las variables independientes

Variables	Estrella				Central	Factorial			
	3,6	6,4	5,0	5,0		5,0	2,5	2,5	5,0
Profundidad (X ₁)	3,6	6,4	5,0	5,0	5,0	2,5	2,5	5,0	5,0
Tiempo de reposo (X ₂)	180	180	138	222	180	30	180	30	180

Tabla VI

Valores de las variables dependientes (promedios ± desviación estándar) a 26 ± 2°C. Dispersión Scl 0,15% Qs 0,20%

Experimento	Profundidad (mm) X ₁	Tiempo de reposo (seg) X ₂	Dureza (N)	Fuerza adhesiva (N)	Trabajo de extensibilidad terminado (mJ)
1	2,5	30	0,1618 ± 0,005	0,1070 ± 0,001	0,1988 ± 0,02
2	2,5	180	0,1573 ± 0,005	0,1088 ± 0,002	0,2013 ± 0,01
3	3,6	180	0,2125 ± 0,003	0,1086 ± 0,003	0,1988 ± 0,01
4	5,0	30	0,2626 ± 0,006	0,1089 ± 0,002	0,2050 ± 0,009
5	5,0	138	0,2676 ± 0,004	0,1106 ± 0,001	0,2050 ± 0,01
6	5,0	180	0,2666 ± 0,005	0,1110 ± 0,002	0,2150 ± 0,01
7	5,0	222	0,2608 ± 0,005	0,1111 ± 0,001	0,2175 ± 0,01
8	6,4	180	0,3248 ± 0,004	0,1116 ± 0,002	0,2175 ± 0,01

Tabla VII

Valores de las variables dependientes (promedios ± desviación estándar) a 26 ± 2°C. Dispersión Scl 0,25% Qs 0,20%

Experimento	Profundidad (mm) X ₁	Tiempo de reposo (seg) X ₂	Dureza (N)	Fuerza adhesiva (N)	Trabajo de extensibilidad terminado (mJ)
1	2,5	30	0,1860 ± 0,01	0,1228 ± 0,002	0,2625 ± 0,02
2	2,5	180	0,1758 ± 0,002	0,1239 ± 0,003	0,2750 ± 0,01
3	3,6	180	0,2349 ± 0,003	0,1251 ± 0,001	0,2800 ± 0,02
4	5,0	30	0,2960 ± 0,005	0,1279 ± 0,001	0,2850 ± 0,01
5	5,0	138	0,3016 ± 0,004	0,1301 ± 0,003	0,3050 ± 0,02
6	5,0	180	0,3095 ± 0,01	0,1301 ± 0,002	0,3163 ± 0,03
7	5,0	222	0,3019 ± 0,005	0,1310 ± 0,0008	0,3163 ± 0,01
8	6,4	180	0,3549 ± 0,02	0,1313 ± 0,002	0,3088 ± 0,03

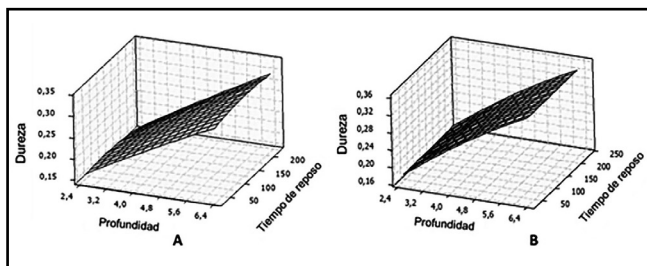


Figura 1. Gráfica de superficie de respuesta para la Variable Dureza en función de la Profundidad y el Tiempo de Reposo. A) Scl 0,15% Qs 0,2%. B) Scl 0,25% Qs 0,2%

Luego de la decodificación se procedió a realizar, a las dos dispersiones poliméricas en estudio, las mediciones de los parámetros texturométricos correspondientes empleando las combinaciones señaladas en la **tabla V**. Estos resultados se encuentran reportados en las **tablas VI y VII**.

Una vez obtenidos los datos de cada combinación de factores se obtuvieron las ecuaciones matemáticas y en base a ellas, se realizaron gráficas de superficie de respuesta para observar el impacto de cada variable independiente sobre las dependientes.

Al evaluar el parámetro de la dureza, se observó una influencia significativa al incrementar la profundidad de la sonda (X_1), manteniendo fijo los valores del tiempo de reposo (X_2). Se obtuvo un comportamiento con una ligera diferencia significativa al variar X_2 permaneciendo constante X_1 (**Tablas VI y VII**). De la

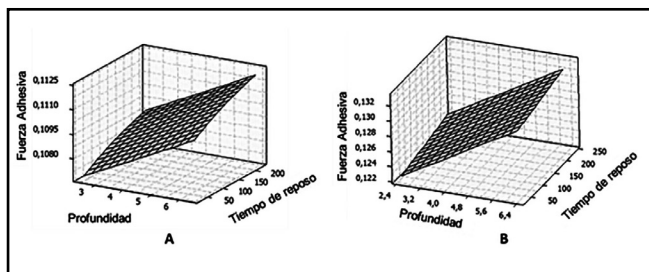


Figura 2. Gráfica de superficie de respuesta para la Variable Fuerza adhesiva en función de la Profundidad y el Tiempo de Reposo. A) Scl 0,15% Qs 0,2%. B) Scl 0,25% Qs 0,2%.

misma manera, la **figura 1** evidencia que los valores de la dureza (eje Y) aumentan con variaciones de la profundidad (eje X), observándose la misma tendencia con el tiempo de reposo (eje Z).

Cuando se comparan las fuerzas adhesivas de las dispersiones contra la variación de los valores de uno de los factores sin modificar el otro factor, se observó una diferencia estadísticamente significativa (**Tablas VI y VII**). Igualmente, la **figura 2** demuestra que los valores de fuerza adhesiva (eje Y) aumentan con variaciones de la profundidad (eje X), observándose el mismo comportamiento con el tiempo de reposo (eje Z).

Finalmente, la diferencia en la variable trabajo de extensibilidad terminado resultó, de la misma forma, estadísticamente significativa en función de las variables independientes evaluadas (**Tablas VI y VII**). La **figura 3**, permite apreciar que al aumentar la profundidad (eje X), el valor del trabajo de extensibilidad terminado aumenta (eje Y). Así mismo, evaluando el tiempo de reposo (eje Z), se evidencia la misma tendencia.

Todo lo antes expuesto demuestra que para poder comparar resultados reportados en diferentes investigaciones se deben indicar las condiciones del equipo establecidas, ya que las mismas

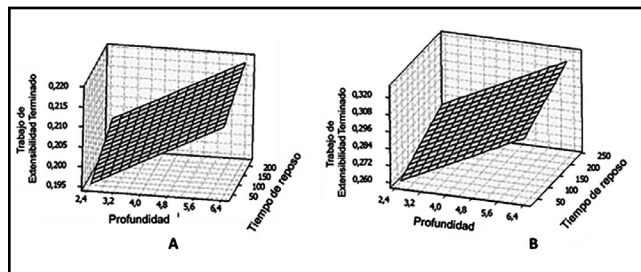


Figura 3. Gráfica de superficie de respuesta para la Variable Trabajo de Extensibilidad en función de la Profundidad y el Tiempo de Reposo. A) Scl 0,15% Qs 0,2%. B) Scl 0,25% Qs 0,2%.

son determinantes para la evaluación de las variables dependientes estudiadas.

Adicionalmente, al comparar los valores de las variables dependientes reportados en las **tablas VI y VII**, o bien, las figuras A con las B en cada parámetro evaluado, se puede apreciar como ellos son mayores cuando la concentración polimérica aumenta, lo cual podría verse reflejado en su comportamiento *in vivo*. Esto motivado, a que al presentar una mayor proporción del agente bio/mucoadhesivo, podría ser capaz de establecer una mayor interacción de fuerzas intermoleculares con el tejido biológico, pudiendo incrementar el tiempo de residencia en su lugar de acción, presentando como beneficio un aumento en la efectividad del tratamiento (Saraswathi y col., 2013).

Conclusiones

Se determinó experimentalmente que las condiciones establecidas para el instrumento de medición, influyen en los valores de las propiedades texturométricas de las dispersiones poliméricas estudiadas, por lo que al momento de evaluar, discutir y reproducir resultados de una investigación se hace necesario reportar los parámetros instrumentales utilizados de la forma más clara y precisa posible.

Referencias bibliográficas

- Brookfield 2011 Catalog: viscometers, rheometers, texture analyzers, powder flow testers. Brookfield Engineering Laboratories, Inc., Elscolab: The Netherlands, 2011. pp. 56–57.
- Chacón A, Pineda M. 2009. Características químicas, físicas y sensoriales de un queso de cabra adaptado del tipo «crottin de chavignol». *Agron Mesoam* 20(2): 297–309.
- Da Silva J, de Souza S, Reis A, Cook M, Bruschi M. 2018. Assessing mucoadhesion in polymer gels: the effect of method type and instrument variables. *Polymers* 10: 254–273.
- Díaz A, Flórez J, Cotes A. 2005. Optimización de un medio de cultivo para la producción de la levadura *Pichia onychis* (Lv027). *Rev Col Biotec* 7(1): 51–58.
- Ferré J, Rius X. 2002. Introducción al diseño estadístico de experimentos. *Técnicas Lab* 24(274): 648–653.
- Fun C, Hay K, Khiang K. 1999. An *in vitro* method for buccal adhesion studies: importance of instrument variables. *International Journal of Pharmaceutics* N°180: 47–57.
- Hassan E, Gallo J. 1990. A simple rheological method for the *in vitro* assessment of mucin-polymer bioadhesive bond strength. *Pharm Res* 7(5): 491–495.
- Kumar V, Gupta A, Kumar R, Yadav J, Kumar B. 2010. Mucoadhesive polymers: means of improving the mucoadhesive properties of drug delivery system. *J Chem Pharm Res* 2(5): 418–432.
- Mendenhall W, Beaver R, Beaver B. Introducción a la probabilidad estadística. Cap. 10 y 12. International Thomson editores S.A.: USA, 2010. pp. 395–400, 424–430, 488–490.
- Saraswathi B, Balaji A, Umashankar M. 2013. Polymers in mucoadhesive drug delivery system-latest updates. *Int J Pharm Sci* 5(3): 423–430.
- Slobodanka T, Duncan C. 1997. A comparison of different *in vitro* methods for measuring mucoadhesive performance. *Eur J Pharm Biopharm* 44: 159–167.
- Stasiak P, Placzek M, Lepek P, Sznitowska M. 2011. Influence of polymer type, active substance and experimental model on mucoadhesive properties of selected drug formulations. *J Disper Sci Technol* 32: 1780–1785.
- Thirawong N, Nunthanid J, Puttipipatkachorn S, Sriamornsak P. 2007. Mucoadhesive properties of various pectins on gastrointestinal mucosa: an *in vitro* evaluation using texture analyzer. *Eur J Pharm Biopharm* 67: 132–140.

- Tinocare GL®. Technical Information. Natural polysaccharide for cosmetics. Basf SE The chemical company: Ludwigshafen, Alemania, 2011.
- Vallejo B, Perilla J. 2008. Elementos conceptuales para estudiar el comportamiento bioadhesivo en polímeros. Rev Colomb Cienc Quím Farm 37(1): 33-61.
- Vieira M, Andueza I. 2018. Comparación de la adhesividad por diferentes ensayos *in vitro* para dispersiones poliméricas de uso oftálmico. Rev Fac Farm UCV 81(1y2): 13-14.
- Vieira M, Rodríguez G, Andueza I. 2013. Determinación de las propiedades reológicas y mecánicas de sistemas poliméricos para uso tópico. Influencia de agentes humectantes. Rev Fac Farm UCV 76(1y2): 8-14.

Recibido: 30-08-2019
Aceptado: 21-10-2019