

Efecto de la *Cedrela odorata* sobre indicadores de estabilidad física en dispersiones de lipoesferas

Influence of *Cedrella odorata* on physical stability indicators of lipospheres dispersion

MÓNICA J BUONANNO R, GISELA ÁVILA DE A, DORIS ATTÍAS DE G

Resumen

Los exudados gomosos tienen una amplia aplicación en el área farmacéutica y cosmética, como agentes promotores de estabilidad física, por sus características propias que permiten utilizarlos tanto como agentes emulsificantes, gelificantes, así como viscosantes y suspensores en los sistemas heterogéneos, en los cuales, la principal causa de inestabilidad física es la sedimentación de la fase interna. La *Cedrela odorata* se encuentra dentro de este tipo de agentes. Nuestro objetivo es la evaluación de las propiedades hidrodinámicas de lipoesferas en dispersión acuosa de *Cedrela odorata* al 5%. Los resultados muestran que las lipoesferas en dispersión acuosa, presentan una alta velocidad de sedimentación, mientras que, al utilizar como vehículo la dispersión acuosa de *Cedrela odorata*, se reduce de manera importante la velocidad de sedimentación de la fase interna del sistema analizado. Concluyéndose que la dispersión de *Cedrela odorata* al 5% permite disminuir la inestabilidad física, mejorando las características del sistema en estudio.

Palabras clave: Exudado gomoso, *Cedrela odorata*, Velocidad de sedimentación.

Abstract

The gummy exudate, are useful in the pharmaceutical and cosmetic field, like stability promoting agent, by their characteristics, allowing use as emulsifying, jellying, viscosity and suspending agents on heterogeneous systems; in which the main cause of instability physics is the sedimentation of the internal phase. The *Cedrela odorata* is in this type of agents. Our objective is the evaluation of the hydrodynamic properties of lipospheres in *Cedrela odorata* dispersion at 5%. The results of the study show, high speed sedimentation by the lipospheres in water, whereas when, using *Cedrela odorata* dispersion slower rates of sedimentation significantly. Results suggest that *Cedrela odorata* dispersion at 5%, allows reduce instability physics improving the characteristics of the system under study

Key words: Gummy exudates, *Cedrela odorata*; sedimentation rate.

Introducción

Una de las herramientas tecnológicas más útiles para evitar problemas de inestabilidad, es la utilización de agentes promotores de viscosidad; pues ellos, como su nombre lo indica, favorecen un incremento en la viscosidad de los sistemas que los contienen y, con ello, disminuyen las inestabilidades de orden físico. Razón por la cual, estos agentes son considerados estabilizantes de los sistemas heterogéneos en general. Comúnmente, los polímeros son los que se emplean como agentes suspensores o viscosantes.

Las gomas son definidas como materiales poliméricos naturales, capaces de disolverse o dispersarse en el agua. En términos científicos se denominan hidrocoloides y entre éstos encontramos gomas naturales, modificadas sintéticamente y sintéticas. Los exudados gomosos pertenecen al primer grupo, llamados también gomas vegetales, gomas solubles en agua, coloides hidrofílicos o fibras dietéticas solubles (Anderson y Brydon, 1986).

Los exudados gomosos son productos naturales que excretan las plantas de regímenes tropicales y subtropicales, en condiciones adversas, y aparecen

como una respuesta a la práctica de herida mecánica espontánea, accidental o intencional a nivel del tallo, por remoción de una rama o por la presencia de insectos, bacterias u hongos (León de Pinto y col., 1989).

La exudación de la goma se ha considerado como un producto del metabolismo de las plantas. Los exudados gomosos, polímeros de gran aplicación industrial (León de Pinto, 1979), pueden estar constituidos por unidades de hexosas (galactosa, manosa, glucosa), pentosas (arabinosa y xilosa), metil-pentosas (ramnosa) y ácidos urónicos (ácidos galacturónico, glucurónico y su 4-O-metil-éter). La mayoría de las gomas estudiadas tienen estructuras en las que un galactano ramificado constituye el esqueleto central; sus ramificaciones están, preferentemente, constituidas por galactosa, arabinosa, ramnosa y ácidos urónicos (León de Pinto y col., 1992; León de Pinto y col., 1993). Se ha reportado recientemente un heteroglucano, de núcleo estructural atípico para las gomas de *Cercidium praecox* (León de Pinto y col., 1994) y de *Cedrela odorata* (León de Pinto y col., 1996).

Se han realizado estudios físico-químicos y estructurales de algunos de estos polímeros tanto en la Universidad del Zulia como en la Universidad Central de Venezuela, Facultad de Farmacia (Ávila, 1991), y se ha demostrado que algunas de las gomas nativas tienen características que les permiten competir con las presentadas por la *Acacia senegal* en sus múltiples aplicaciones. Los exudados gomosos tienen numerosas aplicaciones en productos de consumo; las aplicaciones tradicionales se refieren a funciones como espesantes (Andon, 1987), emulsificantes (Judie, 1991), gelificantes (Rees, 1972), y recientemente se han estudiado sus características como viscosantes (Buonanno y col., 2004). Entre estos agentes se encuentra el exudado de la *Cedrela odorata*, de la cual se ha reportado su comportamiento reológico como agente estabilizante de sistemas heterogéneos (Buonanno y col., 2004). El presente trabajo pretende evaluar las características hidrodinámicas de las lipoesferas en el marco de dispersiones acuosas y con componentes macromoleculares, y de esta manera establecer con futuras investigaciones su compatibilidad y las ventajas que puedan generar este tipo de dispersiones en la efectividad desde el punto de vista cosmético.

Desde que los liposomas constituyen parte de una nueva forma de liberación de principios activos y que, dentro de este tipo de vectores existen las lipoesferas, que son formas con mayor estabilidad que los liposomas, surge la inquietud de trabajar con

estos vectores para determinar sus características propias y su comportamiento hidrodinámico. Adicionalmente, considerando que los exudados gomosos presentan propiedades como vehículos estructurados, los cuales permiten disminuir la velocidad de sedimentación en los sistemas heterogéneos, se evaluaron las características propias de las lipoesferas y el efecto que sobre éstas podría tener la incorporación de un derivado macromolecular de origen natural como lo es el exudado de *Cedrela odorata*.

Materiales y métodos

Se utilizaron como componentes del sistema, el exudado gomoso de la *Cedrela odorata* y lipoesferas contentivas de vitaminas A y E.

Las muestras del exudado gomoso de la *Cedrela odorata* fueron suministradas por el Centro de Investigaciones en Química de los Productos Naturales de la Universidad del Zulia. La *Cedrela odorata*, conocida como cedro americano, es un árbol de la familia de las Meliáceas de regiones tropicales de América. Sus nombres comunes son: cedro acajou, cedro español, cedro de las barbares, cedro de Guyana. Esta especie fue debidamente clasificada por la licenciada Carmen Clomens, de la Universidad del Zulia. Su recolección se realizó en periodos no lluviosos del año, en la localidad de Guamo, estado Yaracuy. Para estimular la producción del exudado se practicó una herida a nivel del tallo. Las muestras del exudado fueron suministradas en forma cruda y pulverizada.

Las muestras de lipoesferas fueron suministradas por Lipo Technologies. Se recibieron muestras de lipoesferas L1045 y L954, ambas con el mismo contenido de vitaminas A y E, siendo la única diferencia el color de la película que las recubre; en el primer caso un color rojo y en el segundo una cubierta de color blanco; ambas en vehículo acuoso con sus correspondientes preservativos.

Para la determinación de la distribución de tamaños de las lipoesferas en el vehículo acuoso y en la dispersión de *Cedrela odorata* al 5%, se elaboraron dispersiones en proporción de 1:10 de lipoesferas en agua y en exudado macromolecular. Para la determinación de la distribución de tamaños se utilizó un analizador de tamaño de partícula por dispersión de láser (Coulter LS Particle Size Analyser), modelo LS 230 con módulo de pequeños volúmenes para suspensión, utilizando un modelo óptico de Fraunhofer. El tiempo de corrida fue de 60 segundos, utilizando agua como fluido; se obtuvo la gráfica del porcentaje de partícula en número, en función del diámetro de esas partículas en micrómetros, el cual se funda-

menta en la difracción del rayo láser y a través de ésta permite conocer el tamaño de las partículas analizadas (Allen, 1990). Las determinaciones se realizaron por triplicado para cada dispersión de lipoesferas al tiempo 0, 1, 2, 7 y 15 días.

Para la determinación de la variación de la conducta hidrodinámica de lipoesferas en dispersión acuosa de la *Cedrela odorata* en función de la velocidad de sedimentación, se elaboraron dispersiones de *Cedrela odorata* al 5% en agua desionizada y a éstas se les incorporó lipoesferas en una proporción de 1:10, tanto para las L1045 como para las L954.

La determinación de velocidad de sedimentación se realizó mediante el uso del dispositivo Turbiscan 2000 MA. El fundamento consiste en hacer incidir una cantidad de energía en forma de fotones a través de la solución que se va a analizar. Una parte de la energía incidente logra atravesar la muestra y es detectada mediante un diodo; se dice que es la energía transmitida. Por el contrario, a la energía que no logra atravesar la muestra se le llama energía de retrodifusión (Back Scattering). La prueba en el Turbiscan MA 2000 es un barrido de energía luminosa a lo largo de la longitud de un tubo de ensayo en el que se encuentra la muestra. A cada 0,5 mm de la longitud del tubo, el Turbiscan libera un pulso de fotones que son detectados en modo de transmisión y retro-difusión por los respectivos diodos. En el tiempo se registra la evolución de la señal de transmisión y retro-difusión; la interpretación de la secuencia que muestra la señal permite determinar si la emulsión es estable o si ésta sigue un mecanismo de desestabilización. En consecuencia, el equipo mide los parámetros de *retro-difusión* y *energía transmitida* en función de la longitud de la celda en donde se coloca la muestra. Es importante destacar que ambos parámetros dependen de la distribución de las partículas en la muestra que es analizada. Las lecturas pueden registrarse de acuerdo con el fenómeno que se decide observar, en función de las características de la muestra. Por ende, al hablar de porcentaje de transmisión o porcentaje de luz que retorna en el tiempo se indica la tendencia a sedimentar o flocular que tiene el sistema. La distancia o longitud en milímetros a la que aparece el pico o el valle de luz que retorna o que es transmitida, es indicativo de los milímetros que ocupa el sedimento o la floculación en ese sistema. Así mismo, puede interpretarse la formación de un sedimento en el tiempo por descenso del porcentaje de luz transmitida, durante el registro realizado, o por incremento del porcentaje de luz que retorna o «Back Scattering». Este equipo está dotado de un software que permite programar el intervalo de lectura deseado, el cual deberá ser estandarizado en función de la muestra.

Para utilizar este equipo fue necesario observar y conocer las características ópticas de las partículas y dispersiones que se estudian. Razón por la cual se determinó a las lipoesferas el índice de refracción para establecer el parámetro que permitiera obtener mejores resultados, pues podría presentarse el caso de partículas que absorban luz y por ende no se generen picos de luz al utilizar como referencia el «Back Scattering». Aun cuando existe sedimentación, en tal caso sería necesario realizar la lectura en términos de luz transmitida para poder obtener resultados acordes con la realidad del sistema.

Para realizar las determinaciones se colocaron aproximadamente 7 ml de las dispersiones dentro de la celda del Turbiscan. Estas muestras se corrieron tres veces y cada registro tuvo un tiempo de 30 minutos para las lecturas. Se realizaron lecturas de muestras al tiempo 0 es decir inmediatamente después de elaborada la muestra, a 7 días y a 15 días. Durante el intervalo de tiempo las muestras se mantuvieron en condiciones de temperatura ± 10 °C para evitar la contaminación de las mismas y previo a las lecturas se mantuvieron una hora a temperatura ambiente de 25 °C.

Resultados

A partir de los datos recopilados se obtuvieron los siguientes resultados (ver tabla I):

En la Tabla I se muestran los resultados correspondientes a la determinación de la distribución de los tamaños de las lipoesferas L954 y L1045, tanto en agua como en la dispersión de *Cedrela odorata*, en función del tiempo.

Se observa en la misma que la distribución de tamaños, para ambos casos, permanece casi invariable en el tiempo del estudio. Así mismo se establece una diferencia entre las lipoesferas L954 y las L1045, pues para el primer caso existe una distribución de 68% de la muestra entre 1333 y 685,86 micras; mientras para el segundo caso la distribución de 68% de la muestra se encuentra entre 1508 y 737,93 micras.

Esta diferencia en los tamaños podría ser la responsable de las variaciones de velocidad de sedimentación que se evidenciaron entre las lipoesferas L954 y L1045; pues dentro de las variables que afectan este parámetro, el tamaño de las partículas es de importancia relevante.

En la Figura 1 se representa el tiempo de sedimentación de la dispersión de lipoesferas L954 en agua. En el eje de las ordenadas se representa el porcentaje de luz transmitida y en las abscisas el tiempo

Tabla I

Sistema	L954 en agua			L1045 en agua			L954 en disp. C.odorata			L1045 en disp C.odorata		
Distribución de tamaños menor que Límite Superior												
Tiempo de lectura	D90	D16	D84	D90	D16	D84	D90	D16	D84	D90	D16	D84
	µm	µm	µm	µm	µm	µm	µm	µm	µm	µm	µm	µm
T0d	1482	685,86	1333	1656	737,93	1508	1347	288,83	1141	1348	291,3	1142,6
T7d	1483	685	1334	1656	736,81	1508	1347	288,83	1141	1348	291,3	1142,6
T15d	1482	685,86	1333,5	1656	736,81	1508	1347	288,83	1141	1348	291,3	1142,6
Promedio	1482,3	685,57	1333,5	1656	737,18	1508	1347	288,83	1141	1348	291,3	1142,6
Ds	0,5774	0,4965	0,50	0	0,6466	0	0	0	0	0	0	0

Resumen de los valores de tamaño de partículas obtenidos durante el estudio entre el tiempo 0 y 15 días

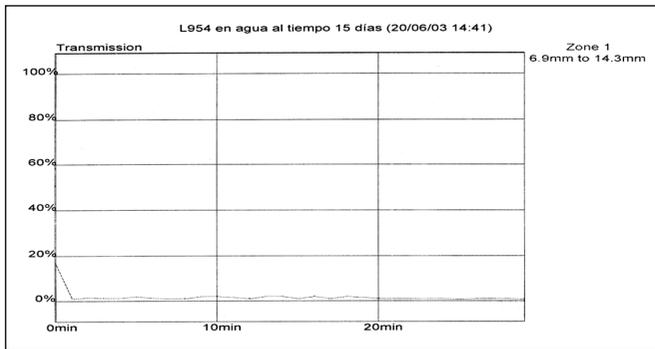


Figura 1. Determinación del tiempo de sedimentación de la lipoesfera L954 en dispersión acuosa.

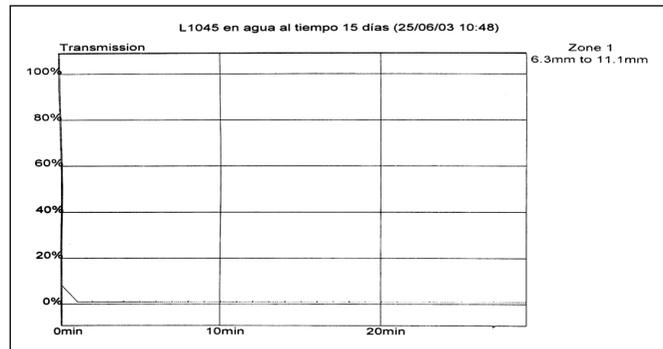


Figura 3. Determinación del tiempo de sedimentación de la lipoesferas de L1045 en dispersión acuosa.

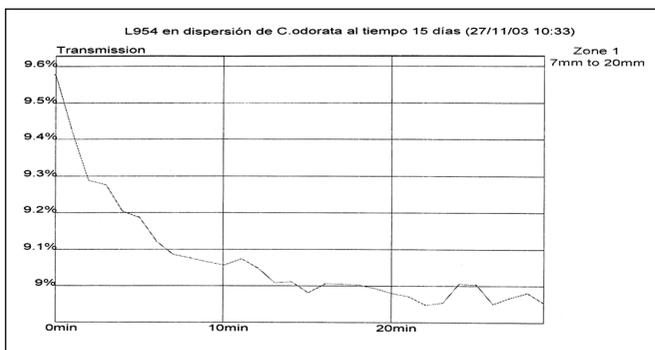


Figura 2. Determinación del tiempo de sedimentación de la lipoesfera L954 en dispersión de *Cedrela odorata*

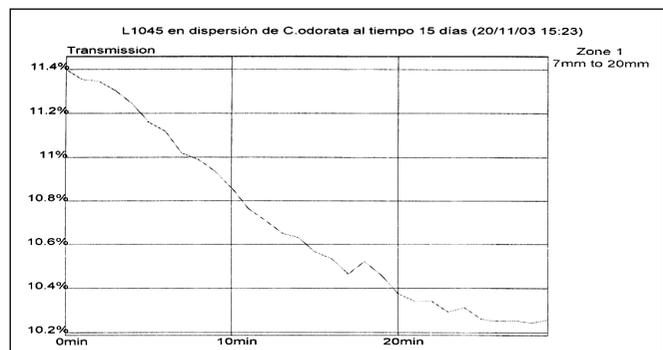


Figura 4. Determinación del tiempo de sedimentación de lipoesferas de L1045 en dispersión de *Cedrela odorata*

en minutos. Este gráfico permite establecer el tiempo en el que se genera el sedimento en función de la disminución del porcentaje de luz transmitida. Por ello, sobre esta base podemos establecer que la dispersión acuosa de las lipoesferas genera sedimento de partículas a partir de los 2 minutos, por lo que se observa un porcentaje de luz transmitida muy cercano a 0%. Mientras que, para el caso de las lipoesferas L954 en dispersión de *Cedrela odorata*, que se

representa en la Figura 2, se observa un descenso del porcentaje de luz transmitida, sin llegar a niveles cercanos a 0% como ocurría con la dispersión de lipoesferas en agua; lo cual es indicativo del efecto retardante en la sedimentación que genera la dispersión macromolecular utilizada en el estudio.

En la Figura 3 se representa el tiempo de sedimentación de la dispersión de lipoesferas de L1045 en agua. En el eje de las ordenadas se representa el

porcentaje de luz transmitida y en las abscisas el tiempo en minutos. Mediante esta representación se establece el tiempo en el que se genera el sedimento como consecuencia de la disminución del porcentaje de luz transmitida. Por ende, sobre esta base y de acuerdo con lo observado en la Figura 3, podemos establecer que la dispersión acuosa de lipoesferas genera sedimento de partículas a partir de 1 minuto, por lo que se observa un porcentaje de luz transmitida muy cercano a 0. Por otra parte, el caso de las lipoesferas de L1045 en dispersión de *Cedrela odorata* que se representa en la Figura 4, se observa un descenso del porcentaje de luz transmitida, sin llegar a niveles cercanos a 0% como ocurría con la dispersión de lipoesferas en agua; lo cual es indicativo del efecto retardante en la sedimentación que genera la dispersión macromolecular utilizada en el estudio.

Nuestros hallazgos demuestran que la dispersión macromolecular de *Cedrela odorata* al 5% utilizada en el presente estudio permite disminuir la sedimentación de las lipoesferas L954 y las L1045, con lo cual se genera un sistema físicamente más estable desde el punto de vista de separación de fases. Esto se explica sobre la base de que la *Cedrela odorata* en su dispersión acuosa, da lugar a la formación de una red macromolecular, generándose un incremento en el rango de viscosidad del sistema como tal (Buonanno y col., 2004). El mismo permitirá mantener la fase interna, que en este caso son las lipoesferas, dispersas por más tiempo, dando lugar a un descenso en la velocidad con la que sedimentan (Patel y Levinson, 1986).

Conclusiones

Los resultados del presente trabajo indican que:

- Las lipoesferas L954 y L1045 analizadas en vehículo acuoso poseen una distribución de tamaños heterogénea en ambos casos, siendo que el 68% de la lipoesferas L954 presenta un tamaño mayor o igual que 685,57 micras y menor o igual que 1333,5 micras; mientras que las lipoesferas L1045 están entre mayores o iguales que 737,18 micras y menores o iguales que 1508 micras, con diferencia en el comportamiento hidrodinámico de las partículas que conforman al sistema. Para las L954 el D90 presenta un valor de 1482 micras y para el caso de las L1045 el D90 corresponde a un valor de 1656 desde el tiempo 0 días hasta el tiempo 15 días. Esta distribución de partículas no presenta variaciones durante el tiempo en el que se realizó el estudio.

- Los sistemas de lipoesferas L954 y L1045 en dispersión acuosa de *Cedrela odorata* al 5% presentaron una distribución de tamaños que sigue siendo heterogénea, ya que para las L954 el 68% de la muestra está comprendida entre 288,83 micras y 1.141 micras, y para las lipoesferas L1045 el 68% de la muestra presenta una distribución entre 291,3 micras y 1142,6 micras, considerándose los límites de rangos inclusive para ambos casos. El valor del D90 para la dispersión de lipoesferas L954 corresponde a 1.347 micras y para las L1045 a 1.348 micras y se mantiene durante el tiempo del estudio.

- Los sistemas de lipoesferas en agua, tanto para las L954 como para las L1045, tienen una velocidad de sedimentación alta, lo cual permite considerarlos como físicamente inestables. Este comportamiento se mantiene en el tiempo y se le atribuye, tomando en consideración la Ley de Stokes, al rango de tamaño que presentan las lipoesferas y a la baja viscosidad del medio, el cual en este caso es agua.

- Las lipoesferas L954 y las L1045 en dispersión acuosa de *Cedrela odorata* al 5%, muestran una velocidad de sedimentación disminuida con respecto a las lipoesferas en agua, y esto podría sustentarse sobre la base de que la *Cedrela odorata* en su dispersión acuosa, da lugar a la formación de una red macromolecular, lo cual genera un incremento en la viscosidad del sistema como tal. Éste comportamiento prevalece en el tiempo correspondiente al estudio. Por ende, podemos considerar que la dispersión acuosa de *Cedrela odorata* al 5% es capaz de impartir viscosidad al sistema, resultando esto en una mayor estabilidad física.

Referencias bibliográficas

- Allen T. 1990. Particle size measurement, 4th edition, chapter 13. Chapman and Hall. London 1990.
- Anderson DMW, Brydon WG. 1992. The effect of polysaccharides composition and structure of dietary fibers in fecal excretion. *American Journal of Clinical Nutrition*. 44 (7): 51-57.
- Andon AS. 1987. Applications of soluble dietary fiber. *Food Technology* 41 (1): 74-75.
- Attias D. 1991. Reología de system emulsificados. Ed. Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela.
- Avila AG. 1991. Caracterización de las propiedades estabilizantes del exudado gomoso *Enterolobium cyclocarpum* en sistemas emulsificados. Trabajo de ascenso para Asociado. Facultad de Farmacia UCV.
- Ayannides C. 1999. A rheological study of microemulsion gels of isopropyl myristate, polysorbate 80, glycerol, and water. *J Cosmet. Sci.* 50 (1): 1-3.

- Buonanno M, Ávila G, Attias D. 2004. Comportamiento reológico de lipoesferas® en una dispersión gomosa nativa *Cedrela odorata*. *Revista Facultad de Farmacia* 67(1-2): 35.
- Fresno M. 1993. Propiedades reológicas y estabilidad tixotrópica de una crema evanescente. *Ciencia Farmacéutica* 3 (2): 81.
- León de Pinto G. 1979. Analytical and structural studies of plant polysaccharides Ph. D Thesis, Edinburgh University. 133.
- León de Pinto G, Gonzalez N, Rojas A, Leal E. 1989. Espectro de R.M.N. de la goma de *Albizia lebeck* y de sus productos degradados. Aplicación a su elucidación estructural. *Acta Científica Venezolana* 40: 335-340.
- León de Pinto G, Martínez M, Troconis N, Rojas A, Leal E. 1992. Estudio estructural del exudado gomoso de *Swietenia mahagoni*. *Anales de Química* 88: 157-162.
- León de Pinto G, Álvarez S, Martínez M, Rojas A, Leal E. 1993. Structural studies of *Melicocca bijuga* gum exudates *Carbohydrate Research* 239: 257-265.
- León de Pinto G, Rodríguez O, Martínez M, Rivas C. 1994. Chemical and spectroscopic studies of *Cercidium praecox* gum exudates. *Carbohydrate Research*. 260: 17-25.
- León de Pinto G, Martínez M, Mendoza J, Patel N, Levinson S. 1986. *Pharmaceutical suspensions in the theory and practice of industrial Pharmacy*, Third edition Lea & Febinger. Philadelphia, p. 486.
- Pridhan M, Sharma R, Khilar K. 1990. Stability of aqueous foams with polymers additives. *Journal of Colloids and Interface Science*, 139 (2).
- Ramírez J, Fresno M. 2002. Aportaciones de los liposomas de lípidos del estrato córneo a la formulación cosmética. *Noticias de Cosmética y Perfumería*. Año XXXI N° 267 Nov-Dic: 5-6.
- Rees DA. 1972. Polyssaccarides gels. *Chemistry and Industry*. 19: 630-636.
- Schott H. 2000. *Colloidal dispersions in Remington the Science and Practice of Pharmacy*. 20th edition. Philadelphia College of Pharmacy and Science.
- Tao L. 2000. Skin delivery from Lipid Vesicles. *Cosmetics & Toiletries*. 115 (4):43.