

# Estudio del comportamiento reológico del Scleroglucan como base para el desarrollo de formulaciones oftálmicas

## Studies of the rheological behavior of Scleroglucan base for the development of ophthalmic formulations

MARÍA E VIEIRA V<sup>1\*</sup>, ISABEL C ANDUEZA DE P<sup>1</sup>, DORIS ATTIAS<sup>1</sup>

### Resumen

Las dispersiones poliméricas presentan una gran variedad de aplicaciones dentro de las formulaciones oftalmológicas, pudiendo ser empleadas como principios activos o como vehículos viscosos que mejoren la biodisponibilidad de los fármacos. Por tal motivo, el estudio de nuevos polímeros naturales biodegradables para el sistema ocular, con potencial actividad farmacológica o de liberación, es de suma importancia en el desarrollo innovador de este tipo de formulaciones. En este trabajo se evaluó el comportamiento reológico y los valores de viscosidad de dispersiones acuosas de un polímero natural, Scleroglucan, a diferentes concentraciones, y su estabilidad reológica en función del tiempo, a través del empleo de un viscosímetro rotacional Cannon LV 2000. Adicionalmente, se evaluó la influencia de diferentes sales sobre este mismo parámetro físico. Todas las dispersiones presentaron flujo pseudoplástico, lo cual es deseado en las formulaciones oftálmicas, debido a que se corresponde con el tipo de flujo presente en las lágrimas naturales del ojo humano. En la mezcla de sales estudiadas no se observó diferencia significativa en los valores de viscosidad al compararlo con la dispersión acuosa del polímero a la misma concentración (0,5%), manteniendo su comportamiento fuertemente pseudoplástico con un índice de pseudoplasticidad promedio igual a 1,78. Estos resultados satisfactorios nos permiten continuar evaluando a este polímero en el desarrollo de nuevos productos con aplicación oftalmológica.

**Palabras clave:** Scleroglucan, viscosidad, flujo pseudoplástico.

### Abstract

Polymeric dispersions have some applications in ophthalmic formulations. They could be used as active drugs or as viscous carriers and the latter could improve drug bioavailability. For this reason, studies about the new natural-biodegradable ocular polymers are so important to improve ophthalmic formulations. These polymers might be used as a drug or to make delivery systems. The rheological behavior and viscosity of Scleroglucan aqueous dispersions were evaluated at different concentrations; also its time course rheological stability. All these parameters were determined by the use of a rotational viscosimeter (Cannon LV 2000). Furthermore, the influence of some salts on the rheological behavior and viscosity was also determined. All the dispersions studied showed pseudoplastic flux, which is the same as the human-eye tears flux. The Scleroglucan dissolved with salts did not have any difference on viscosity values when compared with the aqueous polymeric dispersion at the same concentration (0.5%). In addition, the pseudoplastic index was 1.78, showing a strong pseudoplastic flux. All of these results let us continue new research to consider using the Scleroglucan in developing new ophthalmic products.

**Key words:** Scleroglucan, Viscosity, pseudoplastic flux.

### Introducción

La aplicación tópica de preparaciones oftálmicas bajo la forma de gotas convencionales para el tratamiento de diferentes patologías a nivel ocular, se

encuentra limitada por varios factores fisiológicos, entre los que destacan el drenaje ocular y el movimiento palpebral en el área precorneal, que pudiera ocasionar una considerable pérdida en los niveles

<sup>1</sup> Departamento de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela.

\* E-mail: [mariaesthervieira@yahoo.es](mailto:mariaesthervieira@yahoo.es)

del fármaco instilado. Por consiguiente, la eficacia de las formas de dosificación frecuentemente empleadas en el campo farmacéutico, soluciones y suspensiones, se ve comprometida (Barbault-Foucher y col., 2002; Motwani y col., 2008).

En la actualidad, el desarrollo de formulaciones oftalmológicas va dirigido hacia el empleo de vehículos acuosos viscosos, con características mucoadhesivas, que tienen como ventaja, la capacidad de aumentar el tiempo de contacto de la preparación a nivel corneal a fin de obtener una mejor biodisponibilidad del fármaco en el sitio de acción; así como lograr una reducción en el número de aplicaciones. Albasini y Ludwig (1995) evaluaron las propiedades mucoadhesivas de diferentes polisacáridos de origen natural, utilizando como referencia al alginato de sodio como bioadhesivo y obtuvieron como resultado que dispersiones del Scleroglucan al 0,3% en solución de cloruro de sodio al 0,9%, exhibieron una mucoadhesividad moderada, posiblemente debido a la formación de enlaces no covalentes con la capa mucosa. Adicionalmente, los hidrogeles son mejor tolerados por los pacientes al compararlos con los ungüentos, ya que entre otras ventajas presentan una menor distorsión de la visión una vez aplicado el producto (Smart, 2005; Venter y col., 2006).

Entre los agentes poliméricos de utilidad en el campo farmacéutico, podemos encontrar los de origen natural como el Scleroglucan, el cual es un polímero de naturaleza neutra producido por el hongo *Sclerotium rolfsii*. La principal ventaja de emplear polímeros naturales en el campo farmacéutico, al compararlos con la mayoría de los polímeros semi-sintéticos y sintéticos, radica en su biodegradabilidad, es decir, que pueden ser degradados por las enzimas del cuerpo humano, trayendo como consecuencia una mejor biocompatibilidad y menos efectos indeseados cuando son utilizados por el hombre (Baschong y Lueder, 2001; Wu y col., 2002).

El Scleroglucan en medio acuoso es capaz de formar hidrocoloides de gran viscosidad que modifican las propiedades de flujo de las soluciones acuosas, mejorando en muchos casos la estabilidad de los colirios. Este comportamiento se puede evaluar mediante la reología. Desde el punto de vista oftálmico el estudio del comportamiento reológico de las dispersiones tiene gran importancia, ya que al ser instilada, se debe evidenciar una baja resistencia al parpadeo para favorecer la distribución uniforme del fármaco dentro de la superficie ocular, mejorando así su absorción. Por otra parte, se disminuye la frecuencia de parpadeo, lo que trae como consecuencia

una reducción en la velocidad de eliminación precorneal (Sinko, 2006a; Maltese y col., 2006).

El presente trabajo tuvo como propósito evaluar el comportamiento reológico, los valores de viscosidad e índice de pseudoplasticidad de dispersiones acuosas de Scleroglucan (Tinocare GL®). Asimismo, se evaluó la influencia de diferentes sales presentes en los fluidos lagrimales, a fin de establecer su posible empleo en productos con aplicación oftalmológica.

## Materiales y métodos

### PREPARACIÓN DE LAS DISPERSIONES DE SCLEROGLUCAN

La muestra de Scleroglucan usada para el estudio fue el Tinocare GL® (número de lote: 00137B3; Ciba Specialty Chemicals, S.A.), que se presenta como una dispersión acuosa al 1% del polímero. Las sales grado reactivo empleadas fueron cloruro de sodio, cloruro de calcio dihidratado, cloruro de magnesio hexahidratado, cloruro de potasio, citrato de sodio anhidro y acetato de sodio anhidro.

Se prepararon por duplicado tres dispersiones de Scleroglucan al 0,25% p/p; 0,50% p/p y 0,75% p/p a partir del Tinocare GL®. Para ello se procedió a pesar en una balanza analítica Boeco (d=0,1 mg; Max. 120g) la cantidad de producto correspondiente para las distintas dispersiones acuosas del polímero, luego se añadió agua recientemente destilada hasta completar el peso final de 100 g de la dispersión, sometiéndolo posteriormente a agitación a temperatura ambiente (26°C) en una plancha electromagnética Corning PC-351 a una velocidad igual a 150 revoluciones por minuto (r.p.m.) durante 12 horas para garantizar la homogeneidad de la preparación.

Asimismo, se prepararon soluciones de las sales a fin de dispersar 0,5% del polímero en cada una de ellas. La concentración final de las sales fue la siguiente: 0,49% de cloruro de sodio, 0,0635% de cloruro de calcio dihidratado, 0,064% de cloruro de magnesio hexahidratado, 0,075% de cloruro de potasio, 0,17% de citrato de sodio anhidro y 0,39% de acetato de sodio anhidro.

Además, se preparó una dispersión acuosa de Scleroglucan al 0,5% p/p con la mezcla de todas las sales mencionadas anteriormente en igual proporción.

### COMPORTAMIENTO REOLÓGICO DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE SCLEROGLUCAN EVALUADAS

A las dispersiones acuosas del polímero en estudio, incluyendo el Tinocare GL®, se les determinó los

valores de viscosidad en un viscosímetro rotacional Cannon LV 2000 con adaptador de pequeñas muestras, a temperatura ambiente de 26 °C con aguja N° 7, empleando velocidades de 1,5; 3; 6; 12; 30 y 60 revoluciones por minuto (r.p.m.) en sentido creciente y decreciente. Las mediciones se realizaron a tiempos variables: t=24 horas (h), t=48 h, t=72 h, t=96 h y t=7 días (d) posterior a su elaboración. Los resultados se expresaron en centipoises (cps).

#### COMPORTAMIENTO REOLÓGICO DE LAS DISPERSIONES DE SCLEROGLUCAN AL 0,5% CON LAS DIFERENTES SALES EN ESTUDIO

A las dispersiones acuosas poliméricas al 0,5% que contenían cada una de las sales, así como aquella que contenía la mezcla de todas ellas, se les determinó los valores de viscosidad siguiendo la metodología anteriormente descrita.

#### DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE PSEUDOPLASTICIDAD

A las dispersiones de Scleroglucan a diferentes concentraciones, así como a las dispersiones salinas del polímero al 0,5%, se les determinó los índices de pseudoplasticidad relacionando los valores de viscosidad obtenidos entre las siguientes velocidades: 1,5 y 3 r.p.m.; 3 y 6 r.p.m. y a 6 y 12 r.p.m.

### Resultados y discusión

Los reogramas de las dispersiones acuosas de Scleroglucan al 0,25%; 0,50%; 0,75% y 1% mostraron, a las 24 horas de preparadas, un comportamiento no-newtoniano particularmente pseudoplástico (Figura 1). En este tipo de flujo observamos que un incremento en la velocidad de corte provoca una disminución en los valores de viscosidad para cada una de las dispersiones. El comportamiento pseudoplástico que presentaron las dispersiones de Scleroglucan podría ser debido a que, cuando se aplica una fuerza sobre el sistema, inicialmente las cadenas del polímero que se encontraban enrolladas y enredadas al azar, comienzan a desenredarse gradualmente y a alinearse en la misma dirección de la velocidad; a su vez, se liberan moléculas de agua que se encuentran atrapadas en las cadenas del polímero y esto genera una menor resistencia a fluir y como consecuencia desciende la viscosidad (Sinko, 2006b; Thirawong y col., 2008). En general, para un polímero dado, los valores de viscosidad se incrementan a medida que aumenta su concentración, tal como se observó con las dispersiones de Scleroglucan (Ramachandran y col., 1999).

Por su parte, al comparar los reogramas para cada dispersión polimérica a diferentes tiempos, 24 h,

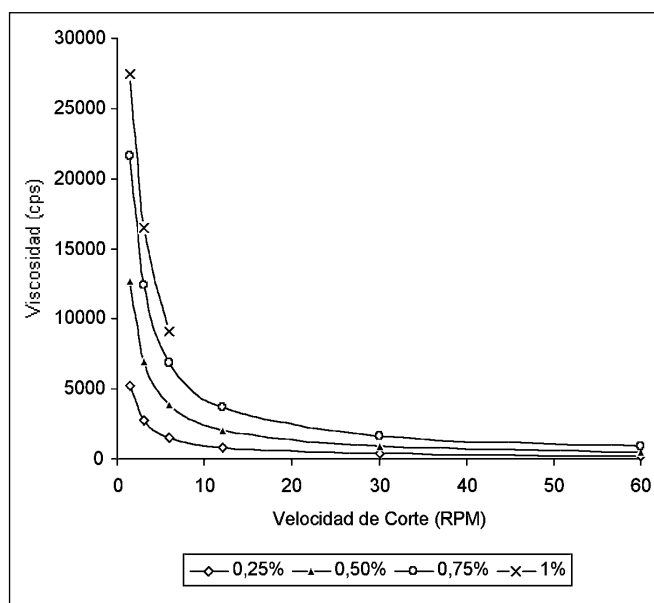


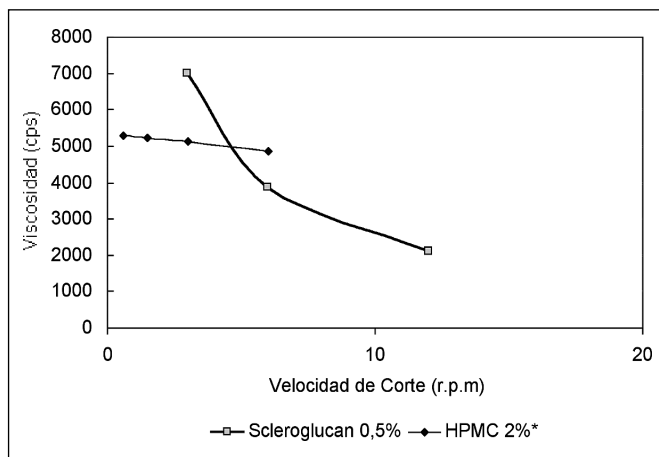
Figura 1. Reograma de las dispersiones acuosas de Scleroglucan a diferentes concentraciones a 26 °C (t = 24 h).

48 h, 72 h, 96 h y 7 d, no presentaron diferencia significativa entre las respectivas pendientes, según prueba de t de comparación de pendientes con 99% de exactitud; por lo que no se observó variaciones en el tipo de flujo en función del tiempo (Mendenhall y col., 2002).

Para las preparaciones oftálmicas, el comportamiento pseudoplástico es deseado, debido a que se asemeja al comportamiento de las lágrimas naturales del ojo humano, y además ofrece menos resistencia al parpadeo si se compara con una dispersión que presente flujo Newtoniano, teniendo así una mayor aceptabilidad por parte del paciente, especialmente si se desea formular geles con fines humectantes, así como se facilita la distribución uniforme del fármaco a través de la superficie ocular (Nanjawade y col., 2007; Maltese y col., 2006).

Cabe señalar que los valores de viscosidad utilizados en la construcción de los reogramas presentados en el trabajo, resultaron del promedio de la lectura ascendente y descendente, debido a que no mostraron diferencia significativa entre ambas curvas. Esto indica que el sistema estudiado no presentó tixotropía, ya que cuando se representaron gráficamente los valores de viscosidad vs velocidad de corte, se observó que los tramos de ascenso y descenso prácticamente coincidieron.

En la dispersión acuosa de Scleroglucan al 0,5%, a una velocidad de corte de 6 r.p.m., se obtuvo una viscosidad promedio igual a 3807 cps, similar al valor de viscosidad de la dispersión acuosa de hidroxipromilmetilcelulosa (HPMC) al 2% (4000 cps) (Figura 2); siendo esta última un polímero semisintético

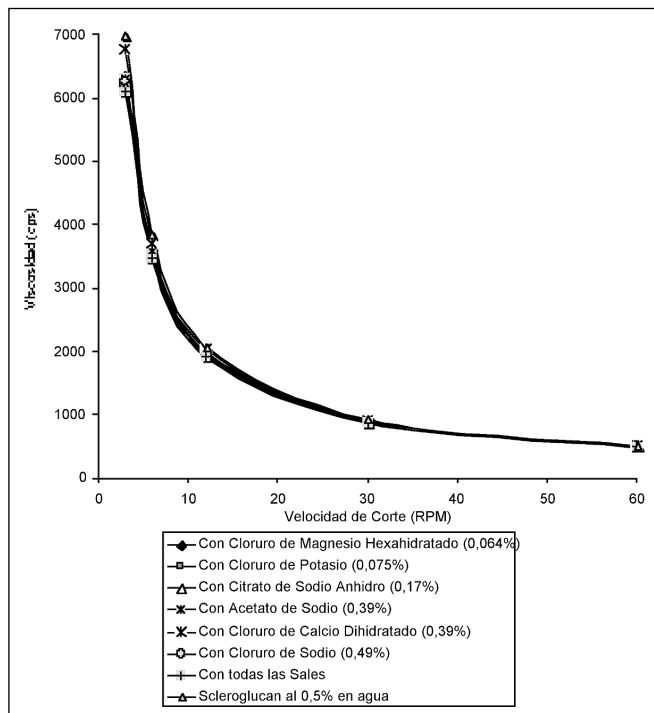


**Figura 2. Reogramas de la dispersión de Scleroglucan al 0,5% y de HPMC al 2% a 26 °C. \*Tomado de: Andueza I, Ávila G, Attías D. 2004. «Influencia de la esterilización sobre el comportamiento reológico y pH de una dispersión isotónica de hidroxipropilmetilcelulosa». *Rev Soc Quím Méx* 48: 220-224.**

empleado frecuentemente como viscoelástico en cirugía oftalmológica, viscosante de preparaciones oftálmicas, así como sustituto de las lágrimas artificiales en la terapia para el síndrome del ojo seco (Andueza y col., 2000; Andueza y col., 2004; Andueza, 2005). Por tal motivo, para evaluar la influencia de las diferentes sales, se seleccionó de las dispersiones evaluadas de Scleroglucan, la concentración de 0,5% por presentar valores cercanos de viscosidad a los de la mencionada dispersión de HPMC.

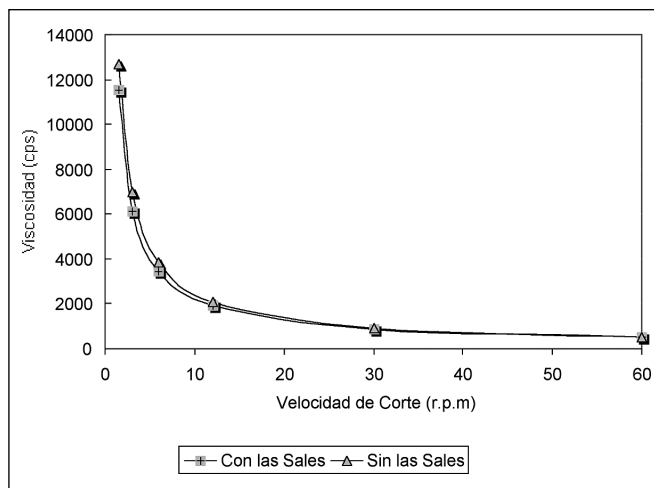
En este sentido, el añadido de las diferentes sales a la dispersión de Scleroglucan al 0,5% (t=24 h) no tuvo influencia sobre su comportamiento reológico, mostrando nuevamente reogramas correspondientes a flujos pseudoplásticos (Figura 3). Sin embargo, al comparar las dispersiones salinas con la dispersión acuosa de Scleroglucan al 0,5%, se observó una ligera disminución en los valores de viscosidad en las dispersiones poliméricas que contenían cloruro de sodio, acetato de sodio, citrato de sodio y la mezcla de sales, mostrando valores promedio de viscosidad a una velocidad de corte de 6 r.p.m. iguales a 3560 cps, 3546 cps, 3529 cps y 3422 cps, respectivamente, mientras que en medio acuoso resultó ser igual a 3807 cps (Tabla I); no obstante, no presentaron diferencia significativa entre las pendientes según prueba de t de comparación de pendientes, con 99% de exactitud, es decir, en cuanto al comportamiento reológico. De igual forma, cuando se compararon los reogramas para cada dispersión polimérica con cada una de las sales y la mezcla de ellas a diferentes tiempos, no presentaron diferencia significativa, aplicando el mismo procedimiento estadístico (Mendenhall y col., 2002).

Cabe resaltar que la curva de los valores de vis-



**Figura 3. Reogramas de las dispersiones salinas de Scleroglucan al 0,5% a 26 °C (t = 24 h).**

cosidad de la dispersión de Scleroglucan al 0,5% con la mezcla de sales no mostró variaciones importantes, al compararla con la dispersión acuosa del polímero al 0,5% (Figura 4), según la prueba estadística ya señalada (Mendenhall y col., 2002). Este resultado permite sentar bases para continuar evaluando la posible utilidad de la dispersión salina de Scleroglucan al 0,5%, en preparaciones destinadas a ser aplicadas en la cavidad ocular, ya sea como vehículo viscoso de principios activos con componentes salinos, así como sustituto de las lágrimas que calme, proteja y lubrique la superficie ocular. A su vez, es importante recordar que en todas estas formulaciones se debe cumplir con los requerimientos



**Figura 4. Reogramas de las dispersiones de Scleroglucan 0,5% (mezcla salina y acuosa) al 0,5% a 26 °C (t = 24 h).**

Tabla I

Valores promedio de viscosidad (cps) de las dispersiones de Scleroglucan al 0,5% (velocidad = 6 r.p.m.) a diferentes tiempos (T = 26 °C)

Tiempo	Dispersión acuosa	Con NaCl (0,49%)	Con CaCl <sub>2</sub> (0,0635%)	Con MgCl <sub>2</sub> (0,064%)	Con KCl 0,075%)	Con citrato de sodio (0,17%)	Con acetato de sodio (0,39%)	Con todas las sales
24 h	3840	3470	3710	3600	3450	3510	3580	3460
48 h	3830	3545	3795	3725	3650	3575	3530	3420
72 h	3790	3585	3820	3705	3585	3495	3500	3380
96 h	3755	3560	3810	3680	3755	3555	3515	3435
7 d	3820	3640	3820	3640	3590	3510	3605	3415
Promedio	3807	3560	3791	3670	3624	3529	3546	3422

Tabla II

Valores de Índice de Pseudoplasticidad de las dispersiones de Scleroglucan

Dispersiones		rpm	1.5 / 3	3 / 6	6 / 12
Scleroglucan en agua	0,25%		1,88	1,85	1,77
	0,50%		1,82	1,82	1,85
	0,75%		1,74	1,82	1,84
	1 %		1,66	-	-
Scleroglucan al 0,5% con las sales en estudio	NaCl (0,49%)		1,75	1,80	1,79
	CaCl <sub>2</sub> (0,0635%)		1,79	1,82	1,82
	MgCl <sub>2</sub> (0,064%)		1,76	1,76	1,81
	KCl (0,075%)		1,79	1,79	1,75
	Citrato de sodio (0,17%)		1,76	1,76	1,79
	Acetato de sodio (0,39%)		1,73	1,76	1,79
	Todas las sales		1,75	1,80	1,79

de isotonia, ph, esterilidad y valores de viscosidad deseados a fin de lograr obtener productos seguros, efectivos y estables.

Los resultados obtenidos de los índices de pseudoplasticidad para las dispersiones poliméricas en estudio (Tabla II) mostraron un comportamiento fuertemente pseudoplástico, debido a que todos los valores se encontraron muy alejados de la unidad, lo cual es deseado en este tipo de preparaciones oftálmicas (Attías, 1991). Esto se debe a que en reposo, la alta viscosidad de la preparación puede favorecer la estabilidad del producto, sin embargo, una vez que es aplicado sobre el área, la fuerza ejercida por el parpadeo disminuye la viscosidad del fluido, favoreciendo su distribución uniforme en toda la superficie ocular: córnea, conjuntiva y esclerótica.

Es importante resaltar que debido al carácter pseudoplástico del Scleroglucan, se pudiera continuar los estudios y evaluar su posible empleo a mayores valores de concentración en sus dispersiones acuosas, ya que traería como ventaja un aumento en la disponibilidad de componente mucoadhesivo, prolongando el tiempo de adhesión del polímero a la córnea y disminuir su velocidad de eliminación, en comparación con otros polímeros que resulten ligeramente pseudoplásticos, como la HPMC al 2% 4000 cps, cuyo valor de índice de pseudoplasticidad promedio resultó más cercano a la unidad (1,12) (Andueza y col., 2000).

Asimismo, este comportamiento pseudoplástico que mostraron las dispersiones salinas de Scleroglucan es muy favorable para formulaciones oftálmicas

que requieran ser viscosas, ya que el paciente cuando se instile la preparación a nivel ocular, a pesar de que inicialmente es probable que tenga una sensación de resistencia al parpadeo por su alta viscosidad, inmediatamente con la velocidad de corte que se genera durante el mismo, puede aumentar su fluidez de tal manera que ya no resulte desagradable y facilita la distribución uniforme del fármaco a través de la superficie ocular (Balasubramaniam y col., 2003).

## Conclusiones

Todas las dispersiones acuosas de Scleroglucan (con o sin sales) presentaron un comportamiento pseudoplástico que se asemeja al tipo de flujo presente en las lágrimas naturales del ojo humano. Las dispersiones poliméricas al 0,5% a las que se incorporó como monocomponente cloruro de sodio, acetato de sodio y citrato de sodio, así como la mezcla salina, disminuyeron ligeramente sus valores de viscosidad, sin tener influencia en su comportamiento reológico. Por su parte, los índices de pseudoplasticidad de las dispersiones poliméricas estudiadas mostraron un comportamiento marcadamente pseudoplástico. Con base en lo anterior, se pudiera continuar con los estudios del Scleroglucan como posible vehículo viscoso hacia el desarrollo de productos con aplicación oftalmológica, previos estudios de toxicidad.

## Agradecimientos

A Ciba Specialty Chemicals Inc y al profesor Gonzalo González por su colaboración. Al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad Central de Venezuela a través de los proyectos PI: 06.10.5199.2003 y 06.10.5199.2006.

## Referencias bibliográficas

- Albasini M, Ludwig A. 1995. Evaluation of polysaccharides intended for ophthalmic use in ocular dosage forms. *Il Farmaco* 50(9):633-642.
- Andueza I, Ávila G, Attías D. 2000. Caracterización reológica de hidroxipropilmetilcelulosa con potencial aplicación oftalmológica. *Rev Soc Quím Méx* 44(3): 229-232.
- Andueza I. 2005. Estudio de una formulación para pacientes con hiposecreción lagrimal. Trabajo para optar al ascenso de Profesor Asociado. UCV. pp. 40, 95.
- Andueza I, Ávila G, Attías D. 2004. Influencia de la esterilización sobre el comportamiento reológico y pH de una dispersión isotónica de hidroxipropilmetilcelulosa. *Rev Soc Quím Méx* 48: 220-224.
- Attías D. 1991. Reología de sistemas emulsificados. Caracas, Venezuela. Fondo Editorial Facultad de Farmacia; pp. 9-26.

- Balasubramaniam J, Kant S, Kumar J. 2003. In vitro and in vivo evaluation of the Gelrite gellan gum based ocular delivery system for indomethacin. *Acta Pharm.* 53: 251-261.
- Barbault-Foucher S, Gref R, Russo P, Guechot J, Bochot A. 2002. Design of poly-E-caprolactone nanospheres coated with bioadhesive hyaluronic acid for ocular delivery. *J Controlled Release* 83: 365-375.
- Baschong W, Lueder M. 2001. Scleroglucan, a natural multifunctional skin care active. XV Congreso Latinoamericano de Químicos Cosméticos.
- Maltese A, Borzacchiello A, Mayol L, Bucolo C, Maugeri F, Nicolais L, et al. 2006. Novel Polysaccharides-based viscoelastic formulations for ophthalmic surgery: Rheological characterization. *Biomaterials*. 27: 5134-5142.
- Mendenhall W, Beaver R, Beaver B. 2002. Introducción a la probabilidad y estadística. USA: Internacional Thomson Editores, S.A.; Cap 10 y 12. pp. 395-400, 488-490.
- Motwani S, Chopra S, Talegaonkar S, Kohli K, Ahmad F, Kahr R. 2008. Chitosan-sodium alginate nanoparticles as submicroscopic reservoirs for ocular delivery: Formulation, optimization and *in vitro* characterization. *Eur J Pharm Biopharm.* 68(3): 513-525.
- Nanjawade B, Manvi F, Manjappa A. 2007. In situ-forming hydrogels for sustained ophthalmic drug delivery. *J Controlled Release*. 122: 119-134.
- Ramachandran S, Chen S, Etzler F. 1999. Rheological characterization of hydroxypropylcellulose gels. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 25(2): 153-161.
- Sinko P. 2006a. Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. Rheology. Cap. 20. 5<sup>th</sup> edition. USA: Lippincott Williams & Wilkins; pp. 561-583.
- Sinko P. 2006b. Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. Biomaterials. Cap. 21. 5<sup>th</sup> edition. USA: Lippincott Williams & Wilkins; pp. 585-627.
- Smart J. 2005. The basics and underlying mechanism of mucoadhesion. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 57: 1556-1568.
- Thirawong N, Kennedy R, Sriamornsak P. 2008. Viscometric study of pectin-mucin interaction and its mucoadhesive bond strength. *Carbohydrate Polymers* 71: 170-179.
- Venter J, Kotzé A, Auzély-Velty R, Rinando M. 2006. Synthesis and evaluation of the mucoadhesivity of a CD-chitosan derivative. *Int J Pharm* 313: 36-42.
- Wu L, Embree H, Balgley B, Smith P, Payne G. 2002. Utilizing renewable resources to create functional polymers: Chitosan-based associative thickener. *Environm Sci Technol* 36: 3446-3454.