

Estudio de las propiedades físicas del Scleroglucan como base para el desarrollo de formulaciones oftálmicas

Physical characterization of Scleroglucans dispersions in ophthalmic formulation development

MARÍA E VIEIRA^{1*}; ISABEL C ANDUEZA¹; DORIS ATTIAS¹

Resumen

Los polímeros tienen una gran utilidad en el campo farmacéutico, siendo comúnmente empleados en las preparaciones oftálmicas, como vehículos en la administración ocular de principios activos que permitan incrementar el tiempo de contacto con el sitio de acción a través de la formación de películas continuas a nivel corneal y retrasar su eliminación por medio del flujo lagrimal, lo cual favorecerá el efecto terapéutico del fármaco. El objetivo de este trabajo fue determinar los valores de pH y tensión superficial, así como las características de la película de dispersiones acuosas del Scleroglucan a diferentes concentraciones. Adicionalmente, se evaluó la influencia de diferentes sales sobre estos mismos parámetros físicos en la dispersión polimérica al 0,5%. Los resultados mostraron que los valores de pH de las dispersiones poliméricas estudiadas, con y sin sales, se encontraron dentro del rango de las especificaciones del Scleroglucan 1% que oscila entre 5,0 y 7,5. La mezcla de las sales evaluadas y sus concentraciones se asemejan a las presentes en los fluidos lagrimales y cumplen con los requerimientos de pH. Por otra parte, las sales disminuyeron los valores de tensión superficial, lo que tendría repercusión en la dosis de los colirios. La película del polímero formada con acetato de sodio anhidro, mantuvo su flexibilidad y aspecto de gel, lo que pudiera contribuir con la humectación en el momento de su aplicación en toda la superficie ocular. Con base a lo anterior, se sugiere continuar con los estudios de este polímero en el desarrollo de productos con aplicación oftalmológica, ya sea como geles humectantes, lágrimas artificiales, y/o vehículos viscosos, considerando estudios previos de toxicidad ocular.

Palabras clave: Scleroglucan, pH, tensión superficial, película.

Abstract

Now a day's, polymers are been used in different pharmaceutical dosage forms. In ophthalmic preparation, they are also used as drugs carrier because let increase the time of contact between the formulations and the place where it would be lay, as a Cornea for example. Most polymers could adhere to the Cornea and create uniform films, therefore its helps to decrease precorneal clearance. This characteristic could improve ocular drug bioavailability and its therapeutic effect. The objective of this research was to determinate pH, surface tension values and also the films characteristics of Scleroglucan aqueous dispersions at different concentrations. Furthermore, the polymeric dispersion at 0.5%w/w with some salts was also evaluated. The pH specification range of Scleroglucan 1%w/w (Tynocare GL) is 5.0 -7.5, thus all the evaluated dispersion showed their pH around it. Also when the polymeric dispersion was mixed with all the salts, its pH was the same as the tear. This is important in ophthalmic formulations. Moreover, the polymer in the saline dispersion diminished the surface tension values. This parameter must be considered to know the exactly dose for eye drops products. The Scleroglucan with sodium acetate film was maintained like a hydrated gel longer than the others films. It could be helpful for dry ocular diseases. Studies will be conducted to develop new safer formulations of this natural polymer as hydrating gels, artificial tears, and / or viscous vehicles.

Key words: Scleroglucan, pH, surface tension, film.

¹ Departamento de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela.

* E-mail: mariaesthervieira@yahoo.es

Introducción

Los exudados gomosos y demás dispersiones poliméricas presentan una gran variedad de aplicaciones desde el punto de vista tecnológico, siendo comúnmente empleados en las preparaciones oftálmicas como emolientes, como sustituto de las lágrimas naturales o para extender el tiempo de contacto de la preparación con el sitio de aplicación (Peppas y col., 2000; Venter y col., 2006).

Los polímeros empleados para este fin, deben ser capaces de formar películas uniformes y continuas de manera de facilitar su adherencia a la superficie ocular y promover el contacto íntimo entre la formulación y la capa mucosa, y así lograr cubrir completamente los tejidos. Por su parte, al haber una mejor distribución de la preparación polimérica sobre la superficie corneal, se incrementa el área de superficie de contacto, brindando una mayor biodisponibilidad del principio activo para ejercer su acción terapéutica (Hägerström, 2003).

La uniformidad y adherencia de la película se debe a la flexibilidad y a la fuerza de atracción entre las moléculas. La incorporación de algunas sustancias puede aumentar o disminuir estas características, o la hidratación o deshidratación de la película. En relación a la deshidratación, ésta se debe a la pérdida gradual del agua de hidratación que ocasiona asociaciones polímero-polímero y polímero-componente lagrimal. La deshidratación del polímero se puede evaluar a través de ensayos estandarizados donde se estudia el comportamiento y la homogeneidad de la película en función del tiempo, a una temperatura determinada (Andueza y col., 2002).

El estudio de nuevos polímeros naturales, biodegradables, no tóxicos para el sistema ocular, capaces de formar una película protectora sobre la córnea y con potencial actividad farmacológica o de liberación, son de suma importancia en el desarrollo innovador de este tipo de formulaciones.

Estudios realizados por Albasini y Ludwig (1995), permitieron evaluar el comportamiento reológico y la capacidad mucoadhesiva de algunos polisacáridos solubles en agua, entre los que incluyeron la goma carragenina, goma de guar, la goma xantana y el Scleroglucan, para su posible uso en formas de dosificación oftálmica. Los investigadores encontraron que el polímero natural Scleroglucan, a una concentración de 0,3% en solución de cloruro de sodio 0,9%, exhibió propiedades viscosantes, así como una mucoadhesividad moderada posiblemente debida a la formación de enlaces no covalentes con la capa mucosa. Asimismo, la dispersión de Scleroglucan no causó irritación a nivel ocular, siendo bien to-

lerado por los pacientes evaluados. Estas propiedades permiten sugerir que el mencionado polímero presenta una potencial aplicación en el campo tecnológico para la formulación de preparaciones de uso oftalmológico.

Es importante destacar que en el desarrollo de las preparaciones oftálmicas se debe prestar particular atención a una serie de factores, tales como, la esterilidad, presión osmótica, el pH, la limpidez y la viscosidad, entre otros (Hecht, 2000; USP 29, 2006).

La instilación a nivel ocular de dispersiones cuyas características de pH y presión osmótica se alejan de las fisiológicas puede producir dolor, irritación e inclusive daño celular. Asimismo, se debe considerar que algunos principios activos u otros agentes aditivos comúnmente empleados en las preparaciones oftálmicas bajo la forma de colirios, a veces ocasionan por sí mismos, dolor e irritación (Hecht, 2000; Vila, 2001). La irritación ocular conduce al reflejo del lagrimeo, provocando la dilución y el drenaje de estas formas de dosificación y por lo tanto ocurre una disminución de su biodisponibilidad. Lo ideal sería que los productos oftálmicos sean formulados a un pH equivalente al del líquido lagrimal, siendo éste alrededor de 7,4. No obstante, en la práctica esto es difícil de lograr y por lo tanto habrá que ajustar el pH de la formulación a un valor que se denomina pH de compromiso, de tal manera que se tome en consideración tanto el pH de estabilidad química y física del principio activo, como el pH fisiológico de la vía de administración (Hecht, 2000; Ansel y col., 1999; Bapatla y Lorenzetti, 1993; USP 29, 2006).

Para lograr este pH de compromiso es necesario seleccionar un sistema amortiguador adecuado en función de la vía de administración y del pH al cual se debe ajustar, presentando entre otras características, una baja capacidad amortiguadora, de tal manera que sea capaz de mantener el pH de la formulación una vez elaborado así como en su período de vida útil y durante su empleo por parte del paciente. No obstante, el sistema tampón debe ser capaz de romperse en presencia de los fluidos lagrimales (Sinko, 2006; USP 29, 2006).

Adicionalmente a la importancia de optimizar el pH y la selección del sistema amortiguador, es de suma relevancia ajustar la tonicidad u osmolaridad de los productos oftálmicos para hacerlos compatible fisiológicamente con el fluido lagrimal y garantizar la integridad celular. Para lograr la isotonicidad deseada en las preparaciones oftálmicas se utilizan agentes isotonzantes, entre los que destaca el cloruro de sodio, el manitol y la dextrosa (Hecht 2000; USP, 2006). De esta forma, la incorporación de compo-

nentes salinos a determinadas concentraciones permite obtener una dispersión isotónica, y a su vez, simula el contenido salino de las lágrimas del ojo humano. No obstante, podría influir sobre el pH y ocasionar cambios en los valores de tensión superficial que influiría directamente en la dosificación de las preparaciones formuladas bajo la forma de gotas (Andueza, 1999; Andueza y col., 2000a). Por tal motivo, resulta de suma importancia el estudio del efecto de diferentes sales sobre las características físicas de las dispersiones oftálmicas.

El presente trabajo tuvo como propósito determinar los valores de pH y tensión superficial, así como evaluar las características de las películas de dispersiones acuosas de Scleroglucan (Tinocare GL®) a diferentes concentraciones. 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 el cloruro de sodio, el cloruro de calcio dihidratado, el cloruro de magnesio hexahidratado, el cloruro de potasio, el citrato de sodio anhidro y el 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 fueron las siguientes: cloruro de sodio al 0,49%, cloruro de calcio dihidratado al 0,0635%, cloruro de magnesio hexahidratado al 0,064%, cloruro de potasio al 0,075%, citrato de sodio anhidro al 0,17% y acetato de sodio anhidro al 0,39%.

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.

A todas las dispersiones anteriormente preparadas se le realizaron las siguientes evaluaciones:

– DETERMINACIÓN DEL pH.

Se les determinó el pH mediante el uso de un potenciómetro Orion Research modelo SA210 con electrodo de vidrio combinado de Ag-AgCl Orion modelo 91-06, de acuerdo a la técnica reseñada en la USP 29 (2006), a una temperatura de 26 °C.

– DETERMINACIÓN DE LA TENSIÓN SUPERFICIAL.

Se determinó la tensión superficial a 10 mL de cada analito, en una balanza Leconte Dunouy modelo 705 35 Cenco Alemania, a una temperatura igual a 26 °C. Los valores se expresaron en dinas/cm.

– EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA PELÍCULA

Se evaluaron las características de la película siguiendo la metodología descritas por Wan y Prasad (1990) y Andueza y col. (2000a).

Para este ensayo se añadieron 5 mL de cada dispersión en 2 placas de Petri de diámetro igual a 5,6 cm. Posteriormente, se ubicó un grupo de las placas en estudio a temperatura ambiente de 26 °C durante un período de 7 días y el otro grupo se colocó en una estufa Memmert modelo TV 30U a temperaturas entre 60-70 °C durante un máximo de 4 horas. Posteriormente, se determinaron de manera cualitativa los siguientes parámetros: Homogeneidad de la película sobre el vidrio, despegue del vidrio y turbiedad, tomando en consideración a los efectos de este estudio los criterios señalados en la Tabla I.

Resultados y Discusión

Las diferentes dispersiones poliméricas, con o sin sales, se presentaron como geles fluidos incoloros fácilmente vertibles y prácticamente transparentes.

Es importante resaltar que para la evaluación de la influencia de las diferentes sales sobre los parámetros físicos estudiados (pH, tensión superficial, características de la película) se seleccionó la concentración de 0,5% de las dispersiones de Scleroglucan (0,25%; 0,50%; 0,75% y 1%), por presentar valores cercanos de viscosidad a los de una dispersión acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) al 2% (4000 cps). La HPMC es un polímero semisintético empleado frecuentemente como viscoelástico en

Tabla I

Parámetros cualitativos estudiados en la evaluación de las características de las películas

Parámetros	Definición	Significado
Homogeneidad de la película sobre el vidrio	Buena	La película es regular y continua sobre toda la superficie del vidrio.
	Regular	La película es irregular y continua.
	Mala	La película es irregular y discontinua.
Despegue del vidrio	Fácil	La película se despega del vidrio sin aplicar fuerza externa; se desprende uniformemente.
	Difícil	La película se despega aplicando una ligera fuerza con una espátula; no se desprende uniforme totalmente.
	Muy difícil	La película requiere mayor fuerza para despegarse; no se desprende uniformemente, se presenta en forma de capas.
Turbiedad	Ausente	Película transparente.
	Presente	Película opaca de color blanquecino.

cirugía oftalmológica, viscosante de preparaciones oftálmicas, sustituto de las lágrimas artificiales y como terapia para el síndrome del ojo seco (Andueza y col., 2000b; Andueza y col., 2006).

Los valores de pH de las dispersiones acuosas de Scleroglucan a diferentes concentraciones, así como a las dispersiones salinas del polímero al 0,5%, se muestran en las Tablas II y III, y los mismos se encuentran dentro del rango reportado en las especificaciones del certificado de análisis bajo el nombre comercial del producto Tinocare GL[®] que oscila entre 5,0 y 7,5 (Tinocare GL[®], 2004).

La incorporación de cada una de las sales de cloruro de sodio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio y cloruro de potasio, en las dispersiones de Scleroglucan al 0,5%, no produjeron ninguna variación importante en los valores de pH, debido a que al ser obtenidas de ácidos y bases fuertes, son sales prácticamente neutras cuando se disuelven en agua

Tabla II

Valores de pH obtenidos de las dispersiones acuosas de Scleroglucan a diferentes concentraciones, a 26°C.

Concentración de Scleroglucan en la dispersión acuosa (%p/p)	pH
0,25	5,53
0,50	5,91
0,75	6,60
1	7,30

y probablemente no se produce interacción debido a que el polímero es de naturaleza no iónica. Por el contrario, cuando se añadieron las sales de citrato de sodio anhidro y acetato de sodio anhidro, se pudo apreciar una diferencia significativa en el valor de pH ($p < 0,05$), debido a que estas sales son ligeramente alcalinas por provenir de ácidos débiles y bases fuertes, los cuales son capaces de variar el pH de 5,91 a valores de 6,91 y 6,99, respectivamente (Callahan, 2000; Brown y col., 2004; Andueza y col., 2000a; Mendenhall y col., 2002).

Por su parte, el valor de pH promedio obtenido en la dispersión polimérica con la mezcla de sales fue de 7,10, el cual resultó ser significativamente di-

Tabla III

Valores de pH obtenidos de las dispersiones acuosas de Scleroglucan al 0,5% con el añadido de sales a 26°C.

Sal(es) incorporada(s) y su(s) concentración(es)	pH
Cloruro de sodio 0,49%	6,25
Cloruro de calcio.2H ₂ O 0,0635%	6,03
Cloruro de magnesio.6H ₂ O 0,064%	6,18
Cloruro de potasio 0,075%	6,36
Citrato de sodio anhidro 0,17%	6,91
Acetato de sodio anhidro 0,39%	6,99
Todas las sales anteriores	7,10
Sin sales	5,91

ferente al pH promedio de la dispersión de Scleroglucan sin sales, y aproximado al pH de las lágrimas humanas (pH 7,40). Este efecto resulta ventajoso para las preparaciones oftalmológicas ya que permite obtener una mayor aceptabilidad y confort por parte del paciente cuando se instila la formulación en la cavidad ocular, debido a que se minimiza el dolor e irritación a este nivel, especialmente en la administración de lágrimas artificiales empleadas para el tratamiento del síndrome de ojo seco, en el que la superficie ocular se encuentra irritada o lesionada (Ansel y col., 1999; USP 29, 2006).

Cabe mencionar que el Scleroglucan, al ser un polímero natural no iónico, tiende a permanecer estable en un amplio rango de pH. Estudios previos han reportado que una dispersión de Scleroglucan al 0,3% en presencia de buffer fosfato, mantuvo sus valores de viscosidad a pH ácido y neutro; no obstante, disminuyeron a pH alcalino. Esta disminución repentina de la viscosidad a valores de pH superiores a 12,5 no fue atribuida a descomposición química de la molécula sino a la transición que sufre, cuando cambia su conformación de triple hélice hacia la forma de espiral al azar en solución (De Nooy y col., 2000; Albasini y Ludwig, 1995).

Esta estabilidad de los polímeros no iónicos en un amplio rango de pH representa una gran ventaja cuando se les desea incorporar en las preparaciones de uso farmacéutico, al compararlo con los polímeros iónicos que sufren, por lo general, cambios en sus propiedades físicas al variar los valores de pH donde se encuentran dispersos (Zatz y col., 1996).

En este sentido, debido a que la gran mayoría de los principios activos que tienen actividad farmacológica a nivel ocular, son sales de bases débiles estables desde el punto de vista físico en medio ácido, permite sugerir el uso de la dispersión de Scleroglucan 0,5% como vehículo viscoso, que pudiera ser empleado a valores de pH alejado del fisiológico sin alterar sus propiedades, manteniendo la viscosidad deseada en la formulación.

Los valores de tensión superficial de las dispersiones poliméricas a diferentes concentraciones (Tabla IV) obtenidos a 26 °C, resultaron menores en comparación a la tensión superficial del agua a la misma temperatura (71,97 dinas/cm) (Kibbe, 2000). Esto probablemente se debió a una disminución en las fuerzas atractivas cohesivas existentes en las moléculas del líquido cuando se le incorpora el polímero; no obstante, se observó que el valor de tensión superficial de la dispersión polimérica al 0,25% resultó superior al compararla con las demás preparaciones acuosas de Scleroglucan a concentraciones

superiores, posiblemente porque a esta baja concentración prevalecen aún las interacciones del agua libre.

Al comparar los valores de tensión superficial de las dispersiones salinas del Scleroglucan 0,5% y la dispersión acuosa del mencionado polímero a la misma concentración, se puede deducir que la presencia de las sales afectó la fuerza de atracción entre las moléculas que lo constituyen, ya que se observó una ligera disminución en los valores obtenidos, siendo más importante en la dispersión que contenía la mezcla salina (Tabla V).

Tabla IV

Valores de Tensión Superficial obtenidos de las dispersiones acuosas de Scleroglucan a diferentes concentraciones, a 26 °C.

Concentración de Scleroglucan en la dispersión acuosa (%p/p)	Tensión Superficial (dinas/cm)
0,25	64,87
0,50	58,11
0,75	60,79
1	62,90

Tabla V

Valores de Tensión Superficial obtenidos de las dispersiones acuosas de Scleroglucan al 0,5% con el añadido de sales a 26°C.

Sal(es) incorporada(s) y su(s) concentración(es)	Tensión Superficial (dinas/cm)
Cloruro de sodio 0,49%	56,28
Cloruro de calcio.2H ₂ O 0,0635%	56,11
Cloruro de magnesio.6H ₂ O 0,064%	56,50
Cloruro de potasio 0,075%	57,22
Citrato de sodio anhidro 0,17%	56,51
Acetato de sodio anhidro 0,39%	56,40
Todas las sales anteriores	53,70
Sin sales	58,11

Es importante resaltar que las preparaciones oftálmicas de aplicación tópica para el tratamiento de diferentes patologías, son formuladas generalmente bajo la forma gotas convencionales; por lo que si la dispersión de Scleroglucan se empleara como vehículo viscoso en un colirio de un principio activo a nivel ocular, la variación en los valores de tensión superficial dependerá de la concentración empleada del

polímero y por lo tanto podría tener repercusión en la dosis del fármaco cuando se le dosifica bajo la forma de gotas. Asimismo, un colirio que presente éste vehículo en combinación con algunas de las sales estudiadas, sabiendo que el cloruro de sodio es el agente isotonzante de elección, puede provocar una disminución en el tamaño de la gota cuando salga del frasco gotero que lo contiene, al compararlo con otras dispersiones que no contenga dicha sal.

Por su parte, la evaluación de las características de la película intenta establecer una correlación entre la adherencia del polímero *in vitro* y su posible comportamiento *in vivo* (Andueza y col., 2006); siendo de suma importancia su estudio en el presente trabajo, ya que es una característica física que se desea en este tipo de formulaciones oftalmológicas.

En general, los polímeros que presentan propiedades mucoadhesivas o tienen la capacidad de fijarse a las mucosas, permiten prolongar su tiempo de permanencia en el lugar de acción y mejorar su biodisponibilidad (Rodríguez y col., 2000). Para que esto ocurra, el polímero en primer lugar debe ser capaz de extenderse uniformemente sobre el substrato para iniciar el proceso de adhesión con la mucosa e incrementar el área superficial de contacto (Whan y col., 2000).

En principio, todas las dispersiones de Scleroglucan se secaron a temperatura ambiente (26 °C) en un tiempo igual a 7 días, a excepción de aquella que contenía el acetato de sodio anhidro que tardó 12 días, lo cual podría explicarse por el hecho que ésta última sal, quizás puede colocarse en la estructura del polímero de tal forma que lo protege de la deshidratación, es decir, aumenta el tiempo de gelificación (Andueza y col., 2000a).

Se pudo observar que todas las dispersiones de Scleroglucan, inclusive con el añadido de sales, pre-

sentaron buenas características de homogeneidad sobre el vidrio y mostraron películas continuas sobre la superficie del mismo (Tabla VI y VII), lo que hace presumir que sean capaces de cubrir la mucosa ocular de manera uniforme, por lo que posiblemente al formularlo como vehículo viscoso para la administración de principios activos bajo la forma de gotas o geles, pudiera hacer que el fármaco se distribuya adecuadamente sobre toda la superficie corneal.

Se evidenciaron algunas diferencias en las dispersiones poliméricas con respecto al despegue de las películas de la superficie de la placa de Petri. En este sentido, todas las películas se despegaron fácilmente a excepción de la dispersión acuosa de Scleroglucan al 0,25% y las dispersiones de Scleroglucan al 0,5% que contenían cloruro de calcio dihidratado, cloruro de potasio y citrato de sodio anhidro. Es importante resaltar, que la película obtenida de la dispersión con el acetato de sodio anhidro, además de despegarse con mucha facilidad, resultó flexible al retirarla y no se deshidrató completamente transcurrido los 7 días. El acetato de sodio se puede emplear como sistema amortiguador en los productos oftálmicos, por lo que posiblemente su inclusión en las dispersiones de Scleroglucan, no solo pudiera mantener el pH deseado en la formulación, sino además, al ser capaz de formar películas uniformes y presentar características humectantes, pudiera favorecer a aquellos pacientes que padecen de síndrome de ojo seco, protegiendo la superficie ocular de la deshidratación al distribuirse uniformemente a nivel de la cornea, evitando que progrese o empeore los signos de resequecedad a este nivel en pacientes que así lo padezcan (Liu y Pflugfelder, 1999; Serrano, 2004).

Con relación a la turbiedad de las películas obtenidas, una vez deshidratadas, se pudo observar que aquellas provenientes de las dispersiones de Scleroglucan a diferentes concentraciones fueron trans-

Tabla VI

Características cualitativas de las películas obtenidas de las dispersiones acuosas de Scleroglucan a diferentes concentraciones a temperatura ambiente (26°C)

Concentración de Scleroglucan en la dispersión acuosa (%p/p)	Homogeneidad de la película sobre el vidrio	Despegue del vidrio	Turbiedad
0,25	Buena	Muy difícil	Ausente
0,50	Buena	Fácil	Ausente
0,75	Buena	Fácil	Ausente
1	Buena	Fácil	Ausente

Tabla VII

Características cualitativas de las películas obtenidas de las dispersiones acuosas de Scleroglucan al 0,5% con el añadido de sales a temperatura ambiente (26°C)

Sal(es) incorporada(s) y su(s) concentración(es)	Homogeneidad de la película sobre el vidrio	Despegue del vidrio	Turbiedad
Cloruro de sodio 0,49%	Buena	Fácil	Presente*
Cloruro de calcio.2H ₂ O 0,0635%	Buena	Difícil	Presente
Cloruro de magnesio.6H ₂ O 0,064%	Buena	Fácil	Presente
Cloruro de potasio 0,075%	Buena	Muy difícil	Presente
Citrato de sodio anhidro 0,17%	Buena	Difícil	Presente
Acetato de sodio anhidro 0,39%	Buena	Fácil	Presente
Con todas las sales anteriores	Buena	Fácil	Presente*
Sin sales	Buena	Fácil	Ausente

* Se observaron partículas en su superficie

parentes; mientras que, en las dispersiones con contenido salino se presentaron películas blanquecinas y probablemente sea debido a que las sales tienden a precipitar por la evaporación del medio acuoso que las mantenía disueltas. Cabe resaltar, que el aspecto blanquecino obtenido en las películas antes mencionadas varió en función de la concentración de las sales: las dispersiones que contenían sales a bajas concentraciones resultaron películas ligeramente opacas y blanquecinas y a altas concentraciones se evidenciaron películas sumamente opacas y de color blanco, como es el caso del citrato de sodio anhidro, acetato de sodio anhidro, cloruro de sodio y con todas las sales. Con respecto a estas dos últimas dispersiones se observaron partículas en la superficie de la película muy probablemente debido al cloruro de sodio.

Las placas de Petri que contenían las dispersiones de Scleroglucan colocadas en la estufa, a una temperatura de 60-70 °C durante cuatro horas, mostraron películas sumamente irregulares y poco uniformes sobre la superficie del vidrio, evidenciándose zonas que aparentemente se encontraban sin la dispersión polimérica como si hubiera ocurrido una contracción en las mismas o separación de fases entre el agua y el polímero. Este resultado indica

probablemente que el Scleroglucan puede sufrir fenómenos degradativos cuando se somete a altas temperaturas y por períodos prolongados.

En estudios previos donde evaluaron varios polisacáridos naturales como el la carragenina, la goma de guar, la goma xantana y el Scleroglucan, entre otros, se encontró que los autores sometieron a esterilización por medio de autoclave durante tres minutos a una temperatura de 134 °C a todos los polímeros, a excepción de la carragenina y el Scleroglucan, los cuales fueron esterilizados por medio de filtración de membrana, lo cual puede ser debido a una posible degradación de estos polímeros a altas temperaturas (Albasini y Ludwig, 1995). No obstante, de acuerdo a la monografía del Scleroglucan que se encuentra como dispersión acuosa al 1%, señala que la conformación de triple hélice de la molécula se mantiene muy estable inclusive a altas temperaturas (Ciba Tinocare GL[®], 2001). Por lo tanto, esta evaluación será objeto de estudio en próximas investigaciones donde se considerará la temperatura y el tiempo de exposición.

Conclusiones

Las soluciones amortiguadoras presentes en las dispersiones evaluadas conservaron el pH requerido

para los fluidos lagrimales, por lo que resultan adecuados para la futura formulación de lágrimas artificiales que incluya a este polímero natural.

La mezcla de sales incorporada en la dispersión acuosa de Scleroglucan al 0,5% disminuyeron los valores de tensión superficial, lo cual es importante considerar cuando se le desee incorporar como vehículo viscoso en un colirio de un principio activo a nivel ocular, debido a que puede tener repercusión en la dosis del fármaco cuando se presenta bajo la forma farmacéutica de gotas, trayendo como consecuencia posiblemente un reajuste en la dosificación.

Las películas obtenidas de las dispersiones salinas de Scleroglucan al 0,5% presentaron características de homogeneidad y fácil despegue de la superficie del vidrio, a excepción de aquellas que contenían cloruro de calcio dihidratado, cloruro de potasio y citrato de sodio anhidro. Adicionalmente, la película formada por la dispersión polimérica al 0,5%, que contenía acetato de sodio se presentó hidratada, uniforme y flexible, lo cual es satisfactorio en la formulación de geles humectantes para la terapia de pacientes que padecen de síndrome de ojo seco.

Nuestros resultados permiten recomendar la continuación de los estudios de este polímero en el desarrollo de productos con aplicación oftalmológica, ya sea como geles humectantes, lágrimas artificiales, y/o vehículos viscosos, considerando estudios previos de toxicidad ocular.

Agradecimientos

A Ciba Specialty Chemicals Inc y al Prof. 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 PI 06.10.5199.2006.

Referencias Bibliográficas

- Albasini M, Ludwig A. 1995. Evaluation of polysaccharides intended for ophthalmic use in ocular dosage forms. *II Farmaco* 50:633-642.
- Andueza I. 1999. Caracterización física de dispersiones acuosas de hidroxipropilmetilcelulosa con potencial aplicación oftalmológica. Trabajo para optar al ascenso de Profesor Asistente. UCV. pp. 46-49.
- Andueza I, Ávila G, Attias D. 2000a. Caracterización física de hidroxipropilmetilcelulosa con potencial aplicación oftalmológica: pH, tensión superficial, características de la película. *Rev Soc Quím Méx* 44(3):224-228.
- Andueza I, Ávila G, Attias D. 2000b. Caracterización reológica de hidroxipropilmetilcelulosa con potencial aplicación oftalmológica. *Rev Soc Quím Méx*. 44: 229-232.

- Andueza I. 2002. Efecto de la esterilización por calor húmedo sobre algunas propiedades físicas de una dispersión isotónica de hidroxipropilmetilcelulosa. *Revista Facultad de Farmacia* 65(2): 46-49.
- Andueza I, Ávila G, Attias D. 2006. Desarrollo y evaluación de parámetros físicos en formulaciones humectantes para pacientes con hiposecreción lagrimal. *Revista Facultad de Farmacia* 69(1y2): 43-53.
- Ansel H, Allen L, Popovich N. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. 7° edition. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. Cap. 16. pp. 469-486.
- Bapatla L, Lorenzetti O. Development of ophthalmic formulations. En: Keneth, A.; Lieberman, H. and Lachman, L. ed. *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*. 2° edition. USA: Marcel Dekker INC.; 1993. Cap. 9. pp. 541-581.
- Brown T, LeMay H, Bursten B, Burdge J. *Química. La ciencia central*. 9° edición. México: Pearson Educación de México; 2004. Cap. 16. pp. 621-644.
- Callahan K. Blood, fluids, electrolytes, and hematological fluids. En: Remington. *The Science and Practice of Pharmacy*. 20th edition. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. Cap. 67. pp. 1261-1266.
- Ciba Tinocare GL®. Natural Polysaccharide for Cosmetics. Suiza: Ciba Specialty Chemicals Inc; 2001. pp. 3-10.
- De Nooy A, Rori V, Masci G, Dentini M, Crescenzi V. 2000. Synthesis and preliminary characterisation of charged derivatives and hydrogels from scleroglucan. *Carbohydrate Research* 324:116-126.
- Hägerström H. Polymer gels as pharmaceutical dosage forms: Comprehensive summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Pharmacy 293. *Acta Universitatis Upsaliensis* 2003. pp. 15-16.
- Hecht G. Ophthalmic Preparations. En: Remington. *The Science and Practice of Pharmacy*. 20th edition. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. Cap. 43. pp. 821-835.
- Kibbe A. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 3° edition. USA: American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press 2000. pp. 580.
- Liu Z, Pflugfelder S. 1999. Corneal surface regularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency. *Ophthalmology* 106:939-943.
- Mendenhall W, Beaver R, Beaver B. *Introducción a la Probabilidad y Estadística*. USA: Internacional Thomson Editores, S.A.; 2002. Cap. 10 y 12. pp. 395-400, 488-490.
- Peppas N, Bures P, Leobandung W, Ichikawa H. 2000. Hydrogels in pharmaceutical formulations. *Euro J Pharma Biophar* 50:27-46.
- Rodríguez I, Cerezo A, Salem I. 2000. Sistemas de liberación bioadhesivos. *Ars Pharmaceutica* 41:115-128.
- Serrano H. *Sistema lagrimal*. 2° edición. Panamá: Highlights of Ophthalmology; 2004. pp. 60-70, 215-227.

- Sinko P. Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. Buffered and Isotonic Solutions. Cap. 9. 5th edition. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp. 209-229.
- Tinocare GL®. 2004. Certificado de Análisis. Ciba Specialty Chemicals Inc.
- USP 29. The United States Pharmacopeia. NF 24. The National Formulary. USA: The United States Pharmacopeial Convention, INC; 2006. pp. 2972-2973, 3274.
- Venter J, Kotzé A, Auzély-Velty, R, Rinando M. 2006. Synthesis and evaluation of the mucoadhesivity of a CD-chitosan derivative. *Internat J Pharm* 313: 36-42.
- Vila J. Tecnología Farmacéutica. Volumen II: Formas Farmacéuticas. España: Editorial Síntesis, S.A.; 2001. Cap. 6. pp. 334-340.
- Wan L, Prasad K. 1990. Studies on the swelling of composite desintegrant -Methylcellulose films. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 16(2):191-200.
- Whan J, Han J, Robinson J. 2000. Bioadhesive-based dosage forms: The next generation. *J Pharma Sci* 89: 850-866.
- Zatz J, Berry J, Alderman D. Viscosity-Imparting Agent in Disperse Systems. En: Lieberman, H.; Rieger, M. and Banker, G. ed. *Pharmaceutical Dosage Forms. Disperse Systems*. 2º Edition. USA: Marcel Dekker Inc; 1996. Cap. 7. pp. 287-313.