

Determinación de las propiedades reológicas y mecánicas de sistemas poliméricos para uso tópico. Influencia de agentes humectantes

Evaluation of rheological and mechanical properties of polymers systems for topical use. Influence of humectants agents

MARÍA E VIEIRA¹, GORETTI C RODRÍGUEZ¹, ISABEL C ANDUEZA¹

Resumen

Las dispersiones poliméricas son vehículos ampliamente utilizados en los productos farmacéuticos y cosméticos de uso tópico, ya que permiten prolongar el tiempo de contacto del fármaco o sustancia activa con el sustrato. Uno de los ingredientes frecuentemente incorporados a estos sistemas son los agentes humectantes. Este trabajo tuvo como objetivo evaluar la influencia de agentes humectantes (glicerina y glicerina etoxilada) sobre dispersiones poliméricas (Carboximetilcelulosa sódica (CMC) y Scleroglucan (Scl)) a concentraciones reológicamente comparables. El comportamiento reológico y viscosidad se determinaron a través de un reómetro de cono y plato Brookfield RV DV-III Ultra empleando la aguja CPE-51. Los resultados se expresaron en mPa.s. Las propiedades mecánicas se determinaron con un Analizador de Textura Brookfield CT3-1000 con la sonda TA4-1000 en el modo de análisis de perfil de textura. A los tiempos 2 y 7 días se evaluó: dureza, fuerza adhesiva, trabajo de extensibilidad e índice de elasticidad. Todas las dispersiones presentaron un comportamiento pseudoplástico, lo cual favorece la aplicación en los productos tópicos. Se observó una reducción en los valores de viscosidad para la dispersión de CMC y Scl con glicerina etoxilada, a pesar de que los valores de dureza se mantuvieron. Los parámetros texturométricos resultaron ligeramente superiores en todos los sistemas de Scl evaluados en comparación con la CMC, sin embargo, no hubo influencia de los agentes humectantes en el comportamiento de los polímeros. Todas las dispersiones mostraron excelentes propiedades elásticas, siendo satisfactorio en las formulaciones tópicas, las cuales deben exhibir adhesión en el sitio de aplicación.

Palabras clave: Polímero, humectante, reología, propiedades mecánicas, Scleroglucan, carboximetilcelulosa sódica.

Abstract

The polymeric dispersions are used as vehicles for pharmaceutical and cosmetic products of topical use since they allow extending the adherence time of the product to the substrate. Humectants agents are frequently incorporated to these formulas. The aim of this work was to evaluate if glycerin and glycerine etoxylate humectants agents have some influence on Sodium Carboxymethyl Cellulose (CMC) and Scleroglucan (Scl) dispersion. The polymeric dispersion concentrations were evaluated by their equivalent rheological behavior. The rheology and viscosity measurements were carried out in a cone/plate type Brookfield rheometer, model RV DV-III Ultra, using spindle CPE51. The measurements were reported in mPas/sec units. The mechanical properties were identified with a Brookfield CT3 Texture Analyzer through a TA4-1000 probe set on texture profile analysis. Hardness, adhesive force, work of extensibility and the elasticity index properties were evaluated at 2 and 7 days after the dispersions were prepared. All dispersions showed a pseudoplastic flow behavior which allows a better application of topical products. Moreover, the viscosities of CMC and Scl with Glycerin etoxylate dispersions were reduced, nevertheless the hardness values remained constant. The texturometric parameters for whole Scl dispersions were higher than the CMC parameters; however the humectants agents did not change the behavior of the polymers. All the dispersions showed excellent elastic properties that are successful in topical formulations, which must exhibit adhesion at the application site.

Key words: Polymer, humectants agents, rheology, mechanical properties, Scleroglucan, Sodium carboxymethylcellulose.

¹ Unidad de Formulación, Caracterización y Optimización. Instituto de Investigaciones Farmacéuticas. Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela.

* e-mail: mariaesthervieira@yahoo.es

Introducción

Una de las limitaciones que presentan las formulaciones de uso tópico, como la ocular, nasal, bucal, vaginal y dermatológica, se debe principalmente en el tiempo de permanencia del compuesto activo (bien sea un medicamento o cosmético), con el sustrato donde ejercerá su acción. Este es el caso de las soluciones oftálmicas, donde la efectividad radica en disminuir la velocidad de depuración pre-corneal, prolongando el contacto fármaco-superficie ocular (Smart, 2005; Motwani y col., 2008; Andueza y col., 2006).

Durante las últimas décadas la industria farmacéutica y cosmética, ha centrado su atención en la optimización de las preparaciones por vía tópica mediante el desarrollo de sistemas con propiedades bioadhesivas y/o mucoadhesivas, que favorezcan la interacción de la sustancia activa con la superficie biológica (piel, mucosa) y por ende mejorar la efectividad de estas formulaciones, así como lograr una reducción en la frecuencia de administración o aplicación de los mismos, lo cual supone un claro beneficio para el paciente o consumidor (Lin y col., 2006; Andrews y col., 2009).

En general, entre las propiedades que debe presentar una formulación ideal de uso tópico, podemos destacar, la facilidad de salida del producto del recipiente que lo contiene, características de extensibilidad favorables, una adecuada bioadhesión en el lugar de acción y buena aceptabilidad (Varshosaz y col., 2006; Hirata y Bruschi, 2010).

La bioadhesividad se podría definir como un fenómeno interfacial que ocurre entre un material polimérico y una superficie biológica. Las interacciones que los mantienen unidos por un determinado período, son el resultado de las fuerzas interfaciales entre el polímero y el sustrato (Vallejo y Perilla, 2008).

La adhesión de los materiales poliméricos está determinada por uniones físicas y químicas de baja energía (fuerzas de Van der Waals y puentes de hidrógeno). Para que ocurra la bioadhesión, las fuerzas de atracción entre los dos materiales deben ser mayores que las repulsivas. Los polímeros o cualquier otro ingrediente de la formulación que presente grupos carboxilos o hidroxilos en su composición tienden a presentar mejor comportamiento bioadhesivo (Vallejo y Perilla, 2008) es por ello, que el empleo de polímeros hidrofílicos que presentan grupos capaces de formar puentes de hidrógeno son una excelente alternativa para el diseño de sistemas terapéuticos o cosméticos con características bioadhesivas.

El término bioadhesión describe la capacidad de ciertas macromoléculas, sintéticas o biológicas,

de adherirse a los tejidos del organismo. Cuando el sustrato a sufrir el fenómeno de adhesión es la membrana mucosa, se hace referencia a la mucoadhesión. Por lo general cuando se estudia la adhesión, se identifican dos etapas: 1°. El contacto (uniones físicas): cuando ocurre una unión íntima (humectación) entre la formulación y la membrana biológica. 2°. La consolidación (uniones fisicoquímicas): suceden interacciones fisicoquímicas para asegurar y reforzar la adhesión produciendo una acción prolongada (Smart, 2005).

Los factores que afectan el fenómeno de bioadhesión son: fluidez, flexibilidad molecular y viscosidad del polímero, así como rugosidad del sustrato. Este fenómeno es también dependiente del tiempo requerido para que las moléculas del polímero puedan difundir, entrelazarse y adherirse al material (Vallejo y Perilla, 2008).

Las formulaciones bio/mucoadhesivas son sistemas complejos donde la inclusión de una o varias moléculas (poliméricas o no), pueden ser capaces de establecer interacciones con la superficie biológica, manteniendo en el sitio de acción a la sustancia activa. Entre los ingredientes hidrofílicos más frecuentemente empleados en las formulaciones tópicas se encuentran los humectantes como la glicerina y la glicerina etoxilada (polietilenglicol éter de la glicerina), los cuales podrían modificar las propiedades sensoriales del producto (Rodríguez y col., 2000; Szücs y col., 2008; Andrews y col., 2009; Kumar y Verma, 2010).

En el campo de la tecnología farmacéutica y cosmética, existe gran variedad de agentes poliméricos que se utilizan con fines bio/mucoadhesivos, entre los que destaca aquellos de origen semisintético como la Carboximetilcelulosa sódica (CMC) que es un polímero aniónico derivado de la celulosa; y aquellos de origen natural como el Scleroglucan (Scl) producido por el hongo *Sclerotium rolfsii*, siendo su biodegradabilidad y menor toxicidad una gran ventaja al incluirlo en las formulaciones (Kibbe, 2000; Baschong y Lueder, 2001; Wu y col., 2002; Vieira y col., 2009).

El presente trabajo tuvo como objetivo evaluar la influencia de dos agentes humectantes (glicerina y glicerina etoxilada) en diferentes concentraciones sobre las propiedades mecánicas y de flujo de dispersiones acuosas de CMC y Scl a concentraciones reológicamente comparables.

Materiales y métodos

Se prepararon por duplicado dispersiones acuosas de CMC al 1,5% y de Scl al 0,5% siguiendo las

técnicas reportadas por la USP 30 y Vieira y col. (2009), respectivamente. Las muestras de CMC y de Scl usadas para el estudio fueron: el Walocel™ CRT 1000 y el Tinocare GL® que se presenta como una dispersión acuosa al 1% de Scl.

Por otra parte, se prepararon por duplicado las dispersiones poliméricas a las mismas concentraciones, con posterior incorporación de los agentes humectantes a evaluar en diferentes concentraciones, Tabla I.

Para todas las dispersiones en estudio se les determinó las propiedades de flujo y las propiedades mecánicas a los tiempos de 2 días (d) y 7 d a temperatura controlada de $26\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$.

PROPIEDADES DE FLUJO:

Para determinar los valores de viscosidad y su comportamiento reológico se empleó un Reómetro de Cono y Plato Brookfield RV DV-III Ultra empleando la aguja CPE-51 a diferentes velocidades: 3, 8, 13, 18 y 23 revoluciones por minuto (r.p.m.) en sentido creciente y decreciente. Los resultados se expresaron en mPa.s (miliPascal/segundo). Se empleó el programa Rheocalc. Las mediciones de cada dispersión se llevaron a cabo por duplicado.

PROPIEDADES MECÁNICAS:

Las propiedades mecánicas se determinaron a cada analito a través de un Analizador de Textura Brookfield CT3-1000 (celda de carga 1000 g) con la sonda cilíndrica TA4-1000 (38,1 mm de diámetro) en el modo de Análisis de Perfil de Textura (TPA, de acuerdo a sus siglas en inglés) a una velocidad de ensayo igual a 1 mm/seg con dos ciclos de compresión y uno de relajación (Figura 1). El perfil de textu-

ra se graficó en unidades de fuerza (Newtons) contra tiempo (segundos). Las mediciones se llevaron a cabo por cuadruplicado para cada uno de los sistemas poliméricos evaluados.

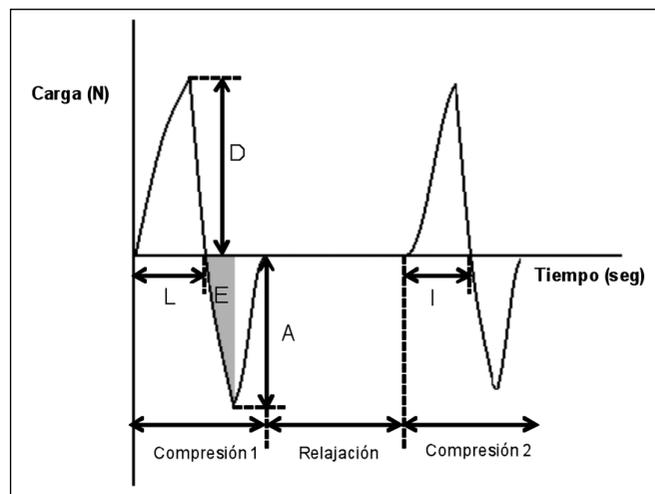


Figura 1. Modelo de gráfica obtenida a través del Análisis de Perfil de textura. Dureza (D); Fuerza adhesiva (A); Trabajo de extensibilidad (área E); Índice de elasticidad (I/L)

Para este ensayo, se pesaron 40 g de cada una de las muestras en beakers de 100 mL de dimensiones idénticas. Los parámetros evaluados fueron (Figura 1):

- **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.

Tabla I

Composición de las dispersiones poliméricas con los agentes humectantes (% p/p)

Fórmulas Ingredientes	1A	1B	1C	1D	2A	2B	2C	2D
Scl ¹	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	-	-	-	-
CMC ²	-	-	-	-	1,5%	1,5%	1,5%	1,5%
Glic ³	2%	4%	-	-	2%	4%	-	-
Glic E ⁴	-	-	2%	4%	-	-	2%	4%
Agua destilada csp	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

¹ Scleroglucan, bajo la forma de dispersión acuosa al 1% (Tinocare GL®).

² Carboximetilcelulosa sódica.

³ Glicerina.

⁴ Glicerina etoxilada.

- 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.

- Índice de elasticidad: Se refiere a cómo se comporta la dispersión al tratar de regresar a su estado original con el tiempo y se corresponde con la relación I/L (Brookfield, 2011; Chacón y Pineda, 2009).

Cada parámetro se evaluó aplicando análisis de varianza (ANOVA).

Resultados y discusión

Tomando en consideración los comportamientos reológicos de las diferentes dispersiones tanto de CMC como del SCl, se seleccionaron las concentraciones de 1,5% y 0,5% respectivamente, ya que se evidenció la mejor aproximación reológica, en donde la viscosidad promedio a 8 rpm de la CMC resultó ser 339,00 mPa.s y para el SCl de 326,07 mPa.s (Figura 2).

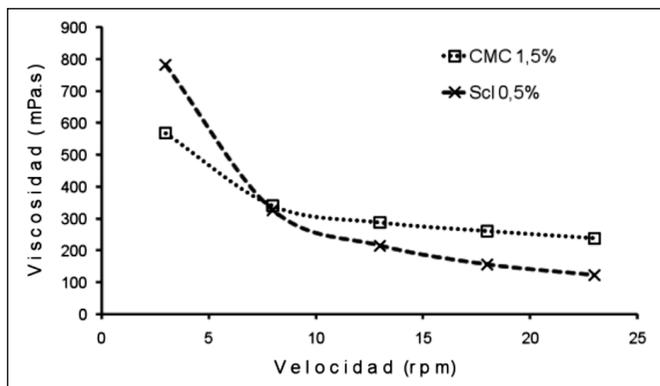


Figura 2. Reograma de las dispersiones de CMC al 1,5% y SCl al 0,5% a 26°C t=2d.

Cada una de las dispersiones acuosas estudiadas no presentaron diferencias significativas entre sus reogramas ascendentes y descendentes y evidenciaron un comportamiento no-Newtoniano pseudoplástico, lo cual favorecería la distribución uniforme del producto a nivel tópico (Figuras 3 al 6); a excepción, de las dispersiones de CMC con glicerina etoxilada al 2 y 4%, cuyo comportamiento se modificó asemejándose a un flujo Newtoniano, lo que podría presentar una mayor resistencia a fluir en el momento de su administración (Figura 4). Al comparar los reogramas para cada dispersión polimérica a los tiempos 2 y 7d, no presentaron diferencia significativa, por lo que no se observó variaciones en el tipo de flujo en función del tiempo, según prueba de t con 99% de exactitud (Mendenhall y col., 2002).

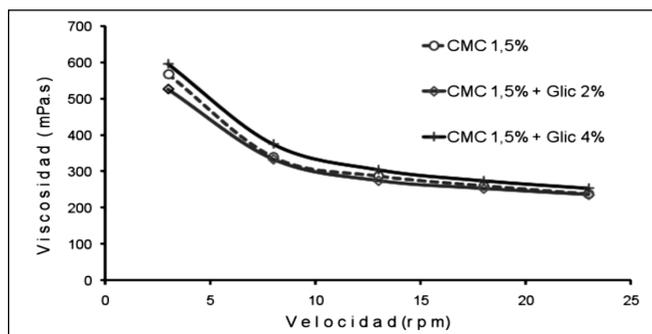


Figura 3. Reograma de las dispersiones de CMC al 1,5% con el añadido de Glicerina (Glic) a 26°C t=2d.

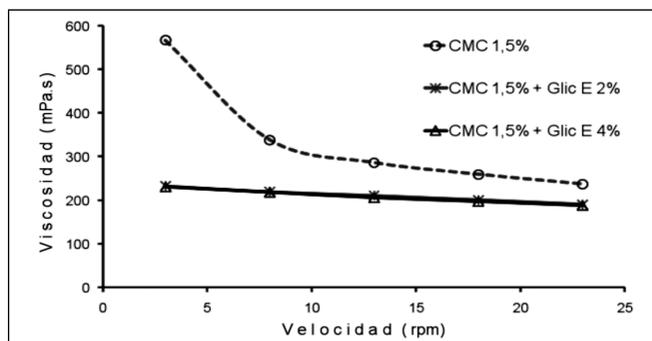


Figura 4. Reograma de las dispersiones de CMC al 1,5% con el añadido de Glicerina Etoxilada (Glic E) a 26°C t=2d.

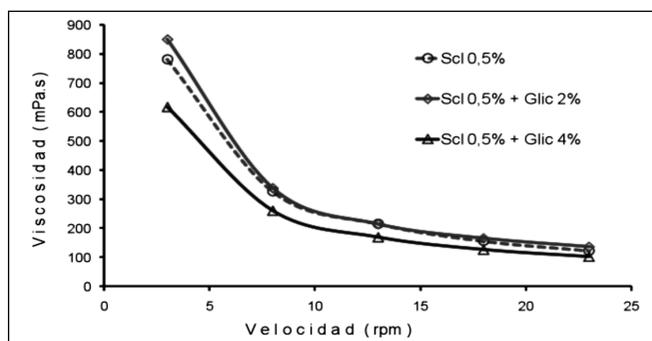


Figura 5. Reograma de las dispersiones de SCl al 0,5% con el añadido de Glicerina (Glic) a 26°C t=2d.

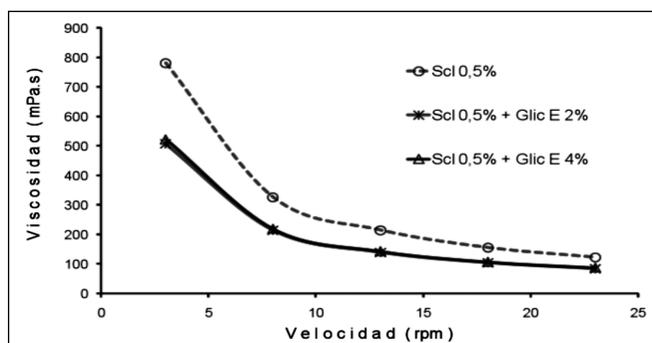


Figura 6. Reograma de las dispersiones de SCl al 0,5% con el añadido de Glicerina Etoxilada (Glic E) a 26°C t=2d.

El comportamiento pseudoplástico que presentaron las dispersiones poliméricas 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. (Hirata y Bruschi, 2010; Sinko, 2011).

El tipo de flujo pseudoplástico es deseable en las preparaciones de aplicación tópica. Por ejemplo, durante la aplicación de un producto tópico bucal con esta propiedad, el material fluirá adecuadamente en el sitio de acción facilitando su extensibilidad y distribución; sin embargo, bajo condiciones de baja velocidad de corte, la formulación sobre el sustrato adoptará una mayor consistencia en la mucosa oral, facilitando su tiempo de permanencia en el lugar (Hirata y Bruschi, 2010).

Adicionalmente, se observó una ligera disminución en los valores de viscosidad para las dispersiones de Scl con el añadido de glicerina al 4%. De manera similar, se obtuvo una reducción en los valores de viscosidad para ambos polímeros con el añadido de glicerina etoxilada, no obstante, los valores de dureza se mantuvieron respectivamente (Tabla II). Estas variaciones no presentaron diferencia significativa ($p < 0,05$) (Mendenhall y col., 2002).

Las propiedades mecánicas: dureza, fuerza adhesiva, trabajo de extensibilidad e índice de elasticidad de los sistemas poliméricos examinados se presentan en la Tabla II.

En las Figuras números 7 al 11 se observan los perfiles de la fuerza necesaria para deformar longitudinalmente a los sistemas poliméricos estudiados, es decir, la fuerza de cohesión. Una vez alcanzada la fuerza máxima se obtiene aquella que opone la formulación a la retirada de la sonda, o la fuerza de adhesión (Díaz y col., 2003; Andrews y col., 2009).

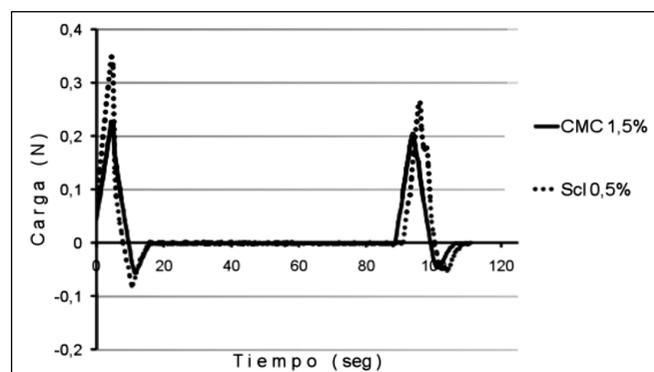


Figura 7. Perfiles de fuerza (N) vs el tiempo (seg) de las dispersiones de CMC al 1,5% y Scl al 0,5% a 26°C t=2 d.

La dureza es un valor indicativo de una mayor estabilidad en los enlaces intramoleculares que favorecen la baja movilidad de las moléculas cuando se aplica una fuerza de deformación y está relacionada con la facilidad de extraer el producto del envase que lo contiene, así como con la extensibilidad de la formulación sobre el sustrato (Jones y col., 1997; Andrews y col., 2009).

Tabla II

Valores de viscosidad y Parámetros evaluados en el modo de TPA (Valores promedios \pm Desviación estándar) de las dispersiones acuosas de CMC y Scl a diferentes concentraciones a 26 °C t=2d

Dispersiones poliméricas		Viscosidad promedio (mPa.s) a 8 rpm	Dureza (N)	Fuerza adhesiva (N)	Trabajo extensibilidad terminado (mJ)	Índice de elasticidad
CMC	1,5%	339,00	0,24 \pm 0,018	0,04 \pm 0,006	0,08 \pm 0,01	0,94 \pm 0,02
	+ Glic ¹ 2%	333,34	0,251 \pm 0,009	0,06 \pm 0,003	0,07 \pm 0,01	0,96 \pm 0,02
	+ Glic 4%	374,60	0,237 \pm 0,014	0,059 \pm 0,004	0,07 \pm 0,01	0,97 \pm 0,02
	+ Glic E ² 2%	219,53	0,228 \pm 0,011	0,057 \pm 0,001	0,07 \pm 0,01	0,97 \pm 0,03
	+ Glic E 4%	218,45	0,232 \pm 0,006	0,06 \pm 0,002	0,07 \pm 0,01	0,97 \pm 0,02
Scl	0,5%	326,07	0,371 \pm 0,029	0,089 \pm 0,005	0,12 \pm 0,01	0,98 \pm 0,01
	+ Glic 2%	338,19	0,355 \pm 0,03	0,089 \pm 0,004	0,13 \pm 0,01	0,98 \pm 0,02
	+ Glic 4%	260,52	0,345 \pm 0,03	0,092 \pm 0,002	0,13 \pm 0,01	1,00 \pm 0,02
	+ Glic E 2%	213,59	0,379 \pm 0,021	0,095 \pm 0,005	0,15 \pm 0,01	0,97 \pm 0,02
	+ Glic E 4%	218,45	0,369 \pm 0,009	0,093 \pm 0,003	0,14 \pm 0,01	0,99 \pm 0,02

¹ Glicerina.

² Glicerina etoxilada.

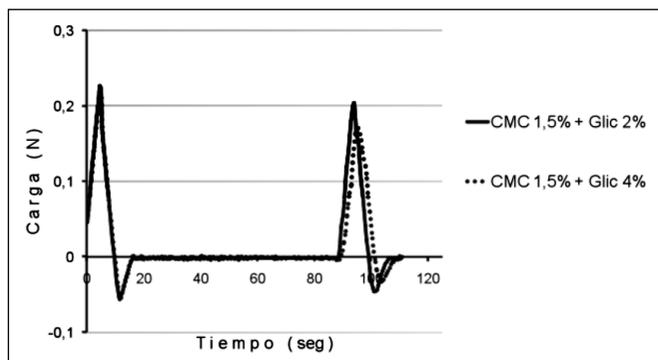


Figura 8. Perfiles de fuerza (N) vs el tiempo (seg) de las dispersiones de CMC al 1,5% con Glicerina (Glic) a 26°C t=2 d.

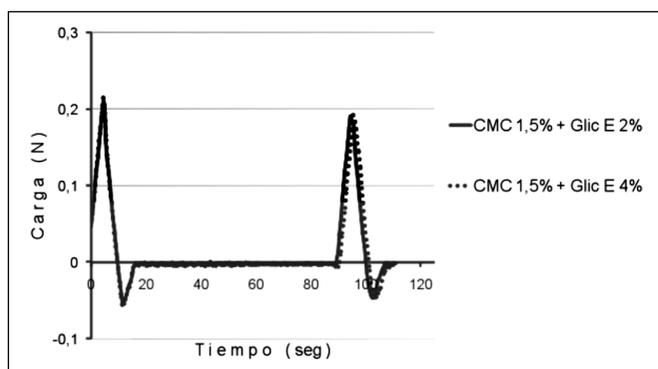


Figura 9. Perfiles de fuerza (N) vs el tiempo (seg) de las dispersiones de CMC al 1,5% con Glicerina Etoxilada (Glic E) a 26°C t=2 d.

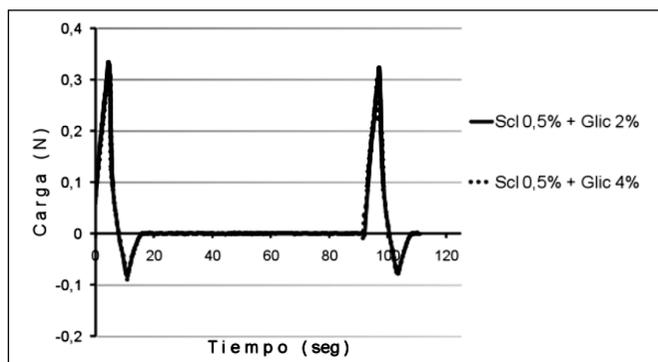


Figura 10. Perfiles de fuerza (N) vs el tiempo (seg) de las dispersiones de Scl al 0,5% con Glicerina (Glic) a 26°C t=2 d.

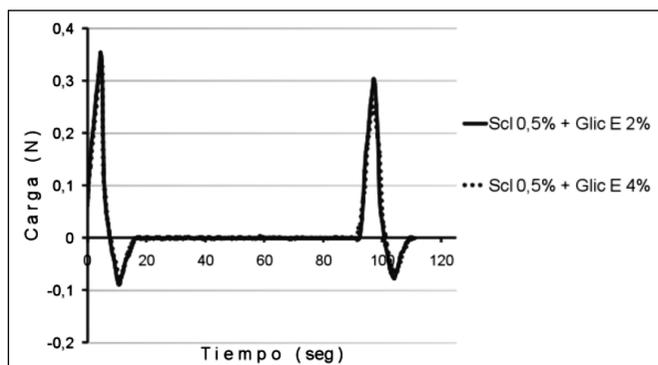


Figura 11. Perfiles de fuerza (N) vs el tiempo (seg) de las dispersiones de Scl al 0,5% con Glicerina Etoxilada (Glic E) a 26°C t=2 d.

En este sentido, las dispersiones de CMC presentaron menores valores de dureza que las dispersiones de Scl y por ende se observó que el trabajo de extensibilidad terminado resultó mayor en éste último polímero, por lo que el paciente o sujeto, deberá aplicar una mayor cantidad de trabajo para que la dispersión de Scl pueda distribuirse sobre la superficie de contacto.

Como se mencionó antes, las propiedades adhesivas de las dispersiones de ambos polímeros, CMC y Scl, se obtuvieron a través de la información brindada del TPA, del cual se ha demostrado que es una herramienta de interés en la caracterización de gels y preparaciones farmacéuticas y cosméticas, ya que proporciona una relación entre la bioadhesividad y el parámetro de fuerza adhesiva que presentan los materiales dado por el programa señalado (Andrews y col., 2005).

La fuerza adhesiva resultó ligeramente superior en las dispersiones de Scl, lo cual favorece el tiempo de contacto de la preparación a nivel tópico y por ende mejora la eficacia de las formulaciones que lo contienen. Los agentes humectantes no tuvieron influencia en la adhesividad de las dispersiones evaluadas.

Se puede inferir que la fuerza adhesiva en las dispersiones estudiadas, tiene relación con las fuerzas generadas durante la remoción de la sonda de la muestra, la cual puede ocurrir en función de la separación de los enlaces internos de la misma (fuerza cohesiva) y también depende de los enlaces o uniones que ocurren entre la muestra y la superficie de la sonda (Jones y col., 1997).

El índice de elasticidad indicó valores cercanos a la unidad, reflejando sistemas poliméricos perfectamente elásticos, lo que sugiere que las dispersiones son capaces de regresar a su estado inicial una vez aplicada la fuerza de compresión. Este comportamiento es favorable, ya que al momento que cesa la fuerza ejercida para aplicar el producto, se vería incrementada la viscosidad especialmente en los sistemas compuestos de Scl, lo que favorecería el tiempo de retención en el sustrato.

Conclusiones

Un sistema tópico ideal debería lograr que el fármaco o compuesto activo alcance una concentración efectiva en el sustrato por un período prolongado y con una escasa o nula exposición sistémica. El comportamiento pseudoplástico de los sistemas poliméricos estudiados favorece la aplicación del producto sobre la superficie a ejercer su acción.

Todas las dispersiones mostraron excelentes propiedades elásticas, siendo satisfactorio en las

formulaciones tópicas, las cuales deben exhibir adhesión en el sitio de aplicación, así como aumentar el tiempo de contacto y por ende mejorar la eficacia de la preparación. Los agentes humectantes no presentaron influencia sobre los parámetros texturométricos (dureza, fuerza adhesiva y trabajo de extensibilidad terminado) en las dispersiones poliméricas evaluadas.

La utilización de la CMC y el Scl como polímeros bio/mucoadhesivos asociados a diferentes principios activos o compuestos activos cosméticos, si se trata de medicamentos o productos cosméticos, respectivamente, abre nuevas opciones en el desarrollo de futuras formulaciones tópicas que brinden las ventajas potenciales de estos sistemas, entre los que destaca su capacidad para mantener contacto directo o íntimo con el sitio de aplicación durante períodos prolongados.

Agradecimientos

Este trabajo fue subvencionado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CDCH), Proyecto N° PG 06-00-7103-2008, Universidad Central de Venezuela. A Laboratorios Farma, Basf S.A. y Lipo Chemicals Venezuela C.A. por colaborar con la donación de las materias primas.

Referencias bibliográficas

- 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.
- Andrews G, Laverty T, Jones D. 2009. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 71(3):505-518.
- Andrews G, Gorman S, Jones D. 2005. Rheological characterization of primary and binary interactive bioadhesive gels composed of cellulose derivatives designed as ophthalmic viscosurgical devices. *Biomaterials*. 26(5): 571-580.
- Baschong W, Lueder M. 2001. Scleroglucan, a natural functional skin care active. XV Congreso Latinoamericano de Químicos Cosméticos.
- Brookfield Brochure: Viscometers, Rheometers, Texture Analyzers, Powder Flow Testers. Brookfield Engineering Laboratories, Inc. 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». *Agronomía Mesoamericana*. 20(2): 297-309.
- Díaz J, García J, Claro C, Ferrero C y Lucero M. 2003. Determinación de las propiedades mecánicas de sistemas poliméricos de HPMC y Eudragit®. VI Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Galénica e Industrial (SEFIG) y 3^{ras} Jornadas de Tecnología Farmacéutica (AEFI); Granada, España, pp. 65-68.
- Hirata A, Bruschi M. 2010. Development and characterization of semisolid systems to deliver propolis in the oral cavity. *J. Basic Applied Pharm. Sci.* 31(1): 1-7.
- Jones D, Woolfson D, Brown A. 1997. Textural analyses and Flow rheometry of novel, bioadhesive antimicrobial oral gels. *Pharm. Res.* 14(4): 450-457.
- Kibbe A. 2000. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 3th edition. USA: American Pharmaceutical Association; pp. 87-90.
- Kumar L, Verma R. 2010. In vitro evaluation of topical gel prepared using natural polymer. *Int. J. Drug Del.* 2(1): 58-63.
- Lin C, Metters A. 2006. Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling. *Adv. Drug Del. Rev.* 58(12-13): 1379-1408.
- Mendenhall W, Beaver R, Beaver B. 2002. *Introducción a la probabilidad estadística*. USA: International Thomson editores S.A.; Cap. 10 y 12. pp. 395-400, 424-430, 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.
- Rodríguez I, Cerezo A, Salem I. 2000. Sistemas de liberación bioadhesivos. *Ars Pharmaceutica*. 41(1): 115-128.
- Sinko P. 2011. *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Biomaterials. Cap. 21. 6th edition. USA: Lippincott Williams & Wilkins; pp. 516-562.
- Smart J. 2005. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Adv. Drug Del. Rev.* 57(11): 1556-1568.
- Szűcs M, Sandri G, Bonferoni M, Caramella C, Vaghi P, Szabó-Révész P, Eros I. 2008. Mucoadhesive behaviour of emulsions containing polymeric emulsifier. *Eur J Pharm Sci.* 34(4-5): 226-235.
- USP 30. The United States Pharmacopeia. NF 25. The National Formulary. 2007. USA. pp. 1633.
- Vallejo M, Perilla J. 2008. Elementos conceptuales para estudiar el comportamiento bioadhesivo en polímeros. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.* 37(1): 33-61.
- Varshosaz J, Jaffari F, Karimzadeh S. 2006. Development of bioadhesive chitosan gels for topical delivery of lidocaine. *Scientia Pharmaceutica*. 74(4): 209-223.
- Vieira M, Andueza I, Attias D. 2009. Estudio del comportamiento reológico del Scleroglucan como base para el desarrollo de formulaciones oftálmicas. *Revista Facultad de Farmacia*. 72(1): 37-42.
- Wu L, Embree H, Balgley B, Smith P, Payne G. 2002. Utilizing renewable resources to create functional polymers: Chitosan-based associative thickener. *Environ. Sci. Technol.* 36 (15): 3446-3454.

Recibido: 25 de julio de 2012
Aceptado: 12 de noviembre de 2012