

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"VEHICULOS SEMISOLIDOS NO
ACUOSOS PARA PRODUCTOS
OFTALMICOS"

T E S I S

Que para obtener el titulo de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P r e s e n t a n

JOSE ARTEMIO MUGICA AGUILERA

EDUARDO TIRADO SALINAS



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

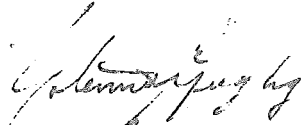
JURADO ASIGNADO
ORIGINALMENTE -
SEGUN EL TEMA.

PRESIDENTE: Q.F.B. Ethelvina Medrano de Jaimes.
VOCAL: Q.F.B. Hector Jara Farjeat.
SECRETARIO: Q.F.B. Rafael Zendejas Guizar.
1º SUPLENTE: Q.F.B. Ma. Teresa Coppola Fernandez.
2º SUPLENTE: Q.F.B. José Luis Ibarnea Avila.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA: FACULTAD DE QUIMICA

NOMBRE COMPLETO Y FIRMA DE LOS SUSTENTANTES:

JOSE ARTEMIO MUGICA AGUILERA.

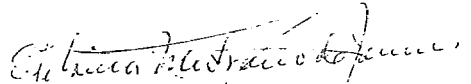


EDUARDO TIRADO SALINAS.



NOMBRE COMPLETO Y FIRMA DEL ASESOR DEL TEMA.

Q.F.B. ETHELVINA MEDRANO DE JAIMES.



ARTEMIO

A MIS PADRES.

*Que con su ayuda y consejos
desinteresados hicieron po-
sible la terminación de --
Esta meta.*

A MIS AMIGOS.

*Que me impulsaron seguir
adelante en los momentos
de desesperación.*

A MIS PROFESORES.

*Que con su labor en el
transcurso de mi carrera
lograron encauzarme y -
motivarme.*

EDUARDO

A MI MADRE.

A MIS AMIGOS.

A MIS PROFESORES.

Objetivo:

Recopilación de información sobre las propiedades irritantes y físico químicas de diversos vehículos oftálmicos no acuosos, con el fin de seleccionar los más adecuados.

" INTRODUCCION "

Durante los pasados 30 años, numerosos vehículos han sido seleccionados para ser utilizados en medicamentos que optimicen la penetración intraocular de los principios activos aplicados de manera tópica. Los primeros estudios para dilucidar la interacción entre las propiedades vehículo-fármaco-área precorneal estaban dirigidos con el fin de prolongar la presencia del fármaco difundido en el área precorneal, mejorando así el tiempo de contacto.

Esas formulaciones están basadas sobre diversas características del vehículo, como son la viscosidad, el efecto reológico sobre la pérdida por desague de la dosis, vía ducto nasolacrimal.

Estudios posteriores se encaminan a percibir la velocidad de la pérdida del principio activo por medio del desagüe ocular.

La naturaleza química del vehículo, así como la composición de la solución reguladora y el pH, están siendo modificadas con el fin de obtener la forma más adecuada del fármaco que permita una óptima permanencia corneal.

La información cualitativa y semicuantitativa concierne a la penetración corneal del fármaco muestra, en primer instancia, una carencia de co-relación entre las características físicoquímicas y propiedades del vehículo seleccionado. - El tiempo de contacto del vehículo con el globo ocular es un factor primordial para la liberación del fármaco del vehículo y su subsecuente mecanismo de penetración corneal.

Para un sistema de dosificación oftálmica que asegure una penetración ocular óptima del fármaco, un balance puede ser realizado entre los requerimientos del fármaco - vehículo.

Con el fin de alcanzar esta meta es necesario determinar el mecanismo, o mecanismos, mediante el cual se observe el efecto producido por la penetración ocular del fármaco así como el observar el tiempo de permanencia del principio activo en el globo ocular.

CAPITULO I
GENERALIDADES

- 1.1 Anatomía del Ojo Humano
- 1.2 Fisiología del Ojo Humano
- 1.3 Productos Oftálmicos
 - 1.3.1 Esterilización
 - 1.3.1 Tamaño de Partícula
 - 1.3.3 Reología.
 - 1.3.4 pH.
 - 1.3.5 Isotonicidad.
- 1.4 Vehículos más usados en productos oftálmicos.
 - 1.4.1 Preservativos.
- 1.5 Prueba de irritabilidad en consejos.

CAPITULO I
ANATOMIA DEL OJO

GLOBO OCULAR.- CONSTITUCION ANATOMICA

El ojo se compone: de tres t nicas concéntricas que son, referidas de fuera adentro: La tunica fibrosa, la tunica muscular y la tunica nerviosa; Medios transparentes que son de adelante atrás: El humor acuoso, contenido dentro de las cámaras del ojo, el cristalino y el cuerpo vítreo.

1.- TUNICA FIBROSA DEL OJO.

La túnica fibrosa del ojo, muy gruesa y muy resistente, casi inextensible, se divide en dos porciones: Una porción posterior, la ESCLEROTICA, y una porción anterior, la CORNEA.

A.- ESCLEROTICA.

La esclerótica, o córnea opaca, representa aproximadamente las cinco sextas partes posteriores de la túnica externa del ojo. Posee pocos vasos sanguíneos.

B.- CORNEA.

La córnea es una membrana transparente (córnea transparente), engastada en la abertura anterior de la esclerótica. Representa un segmento de esfera, cuyo radio es un poco más pequeño que el de la esclerótica, resultando de ello que la córnea representa, con relación a la esfera ocular, una parte ligeramente abombada.

La constitución anatómica de la córnea comprende 5 - capas que son, referidas de delante hacia atrás:

- 1a. La CAPA EPITELIAL INTERIOR, en relación con la capa epitelial de la conjuntiva.
- 2a. La LAMINA ELASTICA ANTERIOR, que se continúa con la basal de la conjuntiva.
- 3a. EL TEJIDO PROPIO DE LA CORNEA, de naturaleza fibrosa.
- 4a. La LAMINA ELASTICA POSTERIOR
- 5a. La CAPA EPITELIAL POSTERIOR

La córnea no posee vasos sanguíneos, únicamente en el borde (entre la LAMINA ELASTICA ANTERIOR y el tejido corneal). Tampoco hay vasos linfáticos.

2.- TUNICA VASCULAR DEL OJO

La *túnica media del ojo* (*úvea, tractus uveal, membrana iridocoroidea, membrana nutricia del ojo*) es una membrana de color obscuro situado entre la *túnica fibrosa* y la *túnica nerviosa*. Se divide en tres partes: 1.- Una parte posterior o *COROIDES* propiamente dicha, 2.- Una parte media o *ZONA CILIAR*. 3.- Una parte anterior o *IRIS*.

A.- *COROIDES* propiamente dicha.

La *coroides* representa un segmento de esfera hueca, intercalado entre la *esclerótica* y la *retina*. Tiene un tinte algo obscuro tirando a pardo o negro; es de escasa consistencia.

Su constitución anatómica consta de 4 capas concéntricas que son de afuera adentro:

1a.- La *LAMINA FUSCA*, capa conjuntiva situada entre la *esclerótica* y la *coroides*.

2a.- La *CAPA DE LOS GRANDES VASOS*, que comprende a su vez: un plano profundo formado por las arterias; un plano superficial formado por las venas. Todos estos vasos están envueltos en una atmósfera conjuntiva llamada *estroma coroidal*.

3a.- La CAPA DE LOS CAPILARES, llamada también capa coriocapilar o membrana de Ruysch.

4a.- La MEMBRANA VITREA o membrana de Bruch.

B.- ZONA CILIAR.

La zona ciliar, intermedia entre la coroides propiamente dicha y el iris, comprende 2 partes:

1a.- Una PARTE SUPERIOR, que forma el músculo ciliar.

2a.- Una parte POSTERIOR, representada por los procesos ciliares.

C.- IRIS.

El iris, segmento, anterior de la túnica vascular, es una membrana circular, que tiene un agujero en su centro (pupila) colocada verticalmente entre el cristalino y la córnea, y por consiguiente en medio del humor acuoso.

La constitución anatómica del iris se compone de 5 capas superpuestas, que son, de delante atrás:

1a.- La CAPA EPITELIAL ANTERIOR

2a.- La BASAL ANTERIOR

3a.- El TEJIDO PROPIO DEL IRIS (vasos, nervios y fibras musculares lisas, unas circulares, que constituyen el esfínter de la pupila, y otra radiadas, que forma el musculo dilatador.)

4a.- La BASAL POSTERIOR

5a.- La CAPA EPITELIAL POSTERIOR

3.- TUNICA NERVIOSA DEL OJO.

La túnica nerviosa del ojo, uniformemente aplicada contra la túnica precedente, se extiende, en realidad, desde el punto óptico hasta el orificio pupilar. Se divide en tres porciones: 1a.- PORCION POSTERIOR, en relación con la coroides, que es la retina propiamente dicha; 2a.- PORCION MEDIA, en relación con la zona ciliar, llamada porción ciliar de la retina; 3a.- PORCION ANTERIOR, en relación con el iris, que se llama porción iridiana de la retina.

4.- CRISTALINO.

Pequeña lente biconvexa, colocada de canto detrás de la pupila y cámaras del ojo, y por delante del cuerpo vítreo.

El cristalino se compone: 1o.- De una cubierta o cáps

3a.- El TEJIDO PROPIO DEL IRIS (vasos, nervios y fibras musculares lisas, unas circulares, que constituyen el esfínter de la pupila, y otra radiadas, que forma el musculo dilatador.)

4a.- La BASAL POSTERIOR

5a.- La CAPA EPITELIAL POSTERIOR

3.- TUNICA NERVIOSA DEL OJO.

La túnica nerviosa del ojo, uniformemente aplicada contra la túnica precedente, se extiende, en realidad, desde el punto óptico hasta el orificio pupilar. Se divide en tres porciones: 1a.- PORCION POSTERIOR, en relación con la coroides, que es la retina propiamente dicha; 2a.- PORCION MEDIA, en relación con la zona ciliar, llamada porción ciliar de la retina; 3a.- PORCION ANTERIOR, en relación con el iris, que se llama porción iridiana de la retina.

4.- CRISTALINO.

Pequeña lente biconvexa, colocada de canto detrás de la pupila y cámaras del ojo, y por delante del cuerpo vítreo.

El cristalino se compone: 1o.- De una cubierta o cáp

sula; 2°.- De un epitelio; 3o.- De un sistema de fibras acintadas, las fibras del cristalino; 4o.- De una substancia amorfa, que forma el cemento.

5.- CUERPO VITREO.

Llámase cuerpo vítreo a la masa transparente y de consistencia gelatinosa que ocupa el espacio comprendido entre la retina y la cara posterior del cristalino. Tiene la forma de un esferoide deprimido en cúpula en su parte anterior, en la que se aloja el cristalino; Su peso específico es de 1.005; su poder refringente, de 1.338.

Morfológicamente el cuerpo vítreo se compone de 3 partes que son: 1a.- Una membrana de cubierta, llamada membrana HTALOIDES; 2a.- Un contenido: EL HUMOR VITREO.

6.- CAMARAS DEL OJO, HUMOR ACUOSO

Llamense cámaras del ojo todo el espacio comprendido entre el cristalino y la cámara. El Iris divide este espacio en dos partes: Una anterior o CAMARA ANTERIOR y otra posterior o CAMARA POSTERIOR.

CAMARA ANTERIOR: Situada por delante del Iris

CAMARA POSTERIOR: Situada por detrás de Iris

HUMOR ACUOSO.- Líquido incoloro, de limpidez perfecta, que ocupan las dos cámaras de ojo, el Humor Acuoso proviene de los vasos del Iris, del conducto de petit y del Cristalino. Este Humor se acumula primeramente en la cámara posterior-pasa luego a la cámara anterior por el orificio pupilar y desde ahí recorre por el conducto de Schlemm, el cual lo vierte - sobre las venas musculares.

ANEXOS DEL OJO

Los anexos del ojo comprenden: Los MUSCULOS DE LA ORBITA, LAS CEJAS, LOS PÁRPADOS, LA CONJUNTIVA.

PARPADOS.- Son velos musculomembranosos situados delante de la base de la órbita y que cubren una parte más o menos considerable del globo ocular. Son 2 y se dividen en superior e inferior.

CONJUNTIVA.- Membrana mucosa, dependiente del tegumento externo, que une el globo ocular a los párpados.

La conjuntiva reviste primeramente la parte anterior del globo ocular. Al llegar junto al ecuador se dobla hacia adelante, para pasar a los párpados y revestirlos hasta llegar a nivel de su borde libre. Presenta 3 porciones: 1a.- La CONJUNTIVA PALPEBRAL; 2a.- La CONJUNTIVA OCULAR; 3a.- La CONJUNTIVA

VA DE FONDO DE SACO.

A.- CONJUNTIVA PALPEBRAL.- Está en contacto con los tarsos; luego, más allá de los tarsos, con los músculos palpebrales. Es delgada, transparente, de color rojizo y fuertemente arrugada en toda su porción extratarsiana. En el borde libre de los párpados se continúa con la piel.

B.- CONJUNTIVA DEL FONDO SACO.- Es el repliegue que forma la conjuntiva al pasar del párpado al globo ocular; es un fondo de saco circular (fórnix) que corresponde sucesivamente a los dos surcos orbitopalpebrales y a las dos comisuras interna y externa. Este fondo de saco oculopalpebral dista de la córnea: hacia arriba, 10 milímetros; hacia abajo, 8 milímetros; hacia fuera, 14 milímetros; y hacia dentro, 8 milímetros.

C.- CONJUNTIVA OCULAR O BULBAR.- Está en contacto sucesivamente con la esclerótica y con la córnea.

a) Sobre la esclerótica (porción escleral) pasa por delante de los tendones de los músculos rectos. Está unida a la esclerótica por una capa de tejido celular laxo, en la cual se ve, en el adulto, cierta cantidad de vesículas adiposas.

b) Sobre la córnea (porción córnea), la conjuntiva queda reducida a su epitelio, no siendo otra cosa que el epitel

lio anterior de la córnea.

c) En el ángulo interno, la conjuntiva ocular presenta dos formaciones especiales: 1a.- La carúncula lagrimal pequeña eminencia rojiza, en forma de mamelón, situada exactamente entre las porciones lagrimales de los párpados (formados por diez o doce folículos pilosos, algunas fibras musculares, y cubierto todo por la mucosa); 2a.- El repliegue semilunar, situado por fuera de la carúncula, en forma semilunar vertical de concavidad externa.

Presenta, como todas las mucosas, dos capas: dermis o corion y epitelio.

GLANDULAS.- Forman tres grupos: glándulas acinosas, glándulas tubulosas y glándulas utriculares. Las glándulas acinosas están situadas en la mitad interna del fondo de saco; forman en conjunto una especie de herradura de concavidad externa. Las glándulas tubulosas han sido descritas por HENLE (glándulas de Henle) en la porción de la conjuntiva comprendida entre el borde adherente de los tarsos y el fondo de saco oculoconjuntival. Su existencia es muy discutida todavía, las glándulas utriculares, que han sido descritas por MANZ junto a la circunferencia de la córnea (glándulas de Manz), no serían para WALDEYER más que simples masas epiteliales.

VASOS Y NERVIOS.- Las arterias, muy numerosas, forman dos territorios: 1o.- un gran territorio (comprendiendo la conjuntiva palpebral, la conjuntiva del fondo de saco y la mayor parte de la conjuntiva ocular) regado por las diferentes arterias que se distribuyen por los párpados: es el territorio palpebral; 2o.- Un territorio más pequeño (que comprende la porción de la conjuntiva ocular que rodea la córnea, a la altura de 3 ó 4 mm.) alimentado por las arterias ciliares anteriores: éste es el territorio ciliar. Nótese que este territorio ciliar, escasamente anastomosado con el territorio palpebral, está, por el contrario, en íntima relación con los vasos del músculo ciliar y del iris. Las venas procedentes del territorio palpebral se dirigen, en parte, a las venas de los párpados (luego a la temporal superficial y a la facial) y, en parte, a la vena oftálmica. Los linfáticos forman dos redes: una red superficial, colocada en la parte superficial de la dermis y una red profunda, situada en el tejido conjuntivo submucoso. Se dividen, como los de los párpados, en externos (destinados a los ganglios parotídeos) e internos (para los ganglios submaxilares), los nervios proceden: por fuera, del lagrimal; por dentro, del nasal externo; los de la porción corneal, de los nervios ciliares. Terminan por extremidades libres y también por unos engrosamientos o nódulos especiales, llamados corpúsculos de Krause.

APARATO LAGRIMAL.- El aparato lagrimal se compone, ..

en el nombre: 1o.- De una glándula que secreta las lágrimas y las vierte en la conjuntiva: La glándula lagrimal; 2o.- De un conjunto de conductos, las vías lagrimales, que recogen las lágrimas en esta última membrana y las transportan luego a las fosas nasales.

A.- Glándula lagrimal es una glándula arracimada, situada en la parte superior, anterior y externa de la órbita.

La glándula lagrimal se divide en 2 porciones; una porción orbitaria y una porción palpebral.

B.- Vías lagrimales.- Se designan con este nombre el conjunto de vías que siguen las lágrimas para ir a parar a las fosas nasales.

Conformación exterior y relaciones.- Estas vías comprenden el lago lagrimal, los puntos lagrimales, los conductos lagrimales, el saco lagrimal y el conducto nasal.

Constitución anatómica.- Las vías lagrimales están constituidas por una sola túnica que es la túnica mucosa, la mucosa lagrimal o lacrimonasal. Se continúa arriba, con la conjuntiva; abajo, con la pituitaria. En el conducto nasal esta reforzada por el periostio del conducto. (1)

FISIOLOGÍA DEL OJO.

APARATO LAGRIMAL.- Las lágrimas, junto con los párpados, intervienen en la protección del globo ocular; en su composición química predomina ampliamente el agua. Tienen propiedades bactericidas por su contenido en lisozima; lo demuestra el hecho de que, una vez extraídas, impiden durante mucho tiempo el desarrollo de gérmenes. La concentración de lisozima disminuye durante las infecciones oculares y aumenta con la mejoría.

Las lágrimas se concentran en el lago lagrimal y pasan de ahí a la nariz por los conductos lagrimales, por un mecanismo no bien establecido. Se sabe que el movimiento de cierre de los párpados por la contracción del orbicular desempeña un papel primordial puesto que su parálisis no las deja pasar; además, durante estas contracciones el saco lagrimal modifica su forma y volumen. Pero mientras para unos el saco ejerce un papel de bomba aspirante, para otros es impelente; sin embargo, estos procesos distan de ser esenciales puesto que el saco puede eliminarse sin que se altere la conducción. Para muchos los canaliculos lagrimales desempeñan un importante papel al aspirar las lágrimas por capilaridad.

MECANISMOS DE LA SECRECIÓN.- Es muy parecido al de la secreción salival y depende del sistema nervioso autónomo por intermedio de sus dos divisiones, el simpático y el parasimpático.

EL PARASIMPÁTICO, a la vez secretor y vasodilatador, cumple la función más importante. Sus fibras salen del neu-roeje junto con el facial, del que se separan a nivel del gan-glio geniculado, y luego de un trayecto complicado se incorpo-ran al nervio lagrimal, rama del trigémino, y entran en la glándula. Los farmacos estimulantes de este sistema (pilocarpina, muscarina, acetilcolina) aumentan la secreción lagrí-mal y la inhiben los paralizantes, como la atropina. El pa-pel del simpático también es doble: secretor (pero en menor grado que el anterior) y vaso constrictor, sus fibras luego de detenerse en el ganglio cervical superior, siguen los ple-xos periarteriales hasta alcanzar la glándula.

PARPADOS.- La principal característica de los párpados es su movilidad, que determina la apertura o cierre de la hendidura palpebral y permite o no el paso de la luz al interior del ojo. Por esta movilidad protegen al ojo de los cuer-por extraños y del exceso de luz, al mismo tiempo que extien-den las lágrimas sobre el segmento anterior y evitan su deseca-ción.

CORNEA.- La córnea, membrana situada en la parte anterior del ojo, corresponde anatómicamente a una prolongación de la esclerótica, aunque tiene particularidades físicas y fisiológicas que le dan una fisonomía especial. La primeras son su transparencia y su comportamiento como una lente de 41 a 45 D (por su ubicación entre el aire y el humor acuoso), mientras que las últimas se deben a la falta de vasos y a su tipo-especial de sensibilidad.

COMPOSICION QUIMICA.- El agua es extracelular en su mayor parte; disminuye con la edad en tanto aumentan ligeramente los restantes componentes. El contenido de la córnea en agua y, en consecuencia, su transparencia se relacionan con los polisacáridos presentes. Las cenizas están compuestas por Cl, K, Na, Mg, C, sulfato y fosfatos; los lípidos, a su vez, por grasas neutras, fosfolípidos y colesterol; las proteínas, que constituyen el 98% de los sólidos. son: a) una mucoproteína que contiene ácido mucoítinsulfúrico, análoga a la del humor vítreo y del cordón umbilical; b) el colágeno, y c) la elastina, cuya cantidad es muy escasa.

El colágeno es análogo al de la piel y los tendones; contiene tres aminoácidos (glicina, prolina y oxiprolina); examinando al microscopio electrónico constituye fibrillas de 25 a 33 μ que se hallan bien ordenadas, tiene la propiedad de ser antiácido, lo que permite el injerto de córneas entre un-

dividuos de la misma u otras especies.

En los últimos años se ha señalado el gran contenido en acetilcolina de la córnea normal; Ésta disminuye tras la - sección del trigémino, en relación con la gravedad de las úlce- ras resultantes.

El yodo radiactivo inyectado se acumula en la córnea con preferencia a los demás tejidos oculares.

PROPIEDADES FISICAS.- Son varias, la hidratación y - la permeabilidad no se relacionan con la luz, pero sí lo hacen la transparencia, la reflexión y la refracción.

HIDRATACION.- Se llama también turgescencia o imbibi- ción a la propiedad de aumentar de peso (hasta cinco veces) en contacto con el agua. Esto se observa en córneas en seguida de la muerte, o por lesión del epitelio o del endotelio; también- ocurre en córneas aisladas sometidas a la acción de la anoxia- o del ácido monoyodoacético. Es interesante señalar que la es- clerótica (cuya estructura es semejante a la del estroma de la córnea), tal como ocurre con otros tejidos, no aumenta de peso si se la coloca en agua, particularidad que se debe a la au- sencia de mucopolisacáridos.

El hecho de que la córnea no se hidrate al máximo en

vivo, a pesar de estar bañada por el humor acuoso y de recibir abundante plasma por el limbo, indica la existencia de factores limitantes que provocarían la salida del agua.

PERMEABILIDAD.- Está bien probada en el vivo: si se colocan colirios con cocaína, eserina, atropina, en contacto sólo con la córnea, sus solutos pasan al ojo con rapidez y producen sus efectos característicos. También se ha demostrado en córneas aisladas, en particular por los trabajos de Cogan y Kinsey. Las investigaciones de estos autores demuestran que el agua atraviesa la córnea hacia adentro o hacia afuera, sin producir edema, comportándose como si tuviera dos membranas semipermeables (el endotelio y el epitelio).

La rotura de cualquiera de estas dos membranas determinan su inmediata hidratación.

El empleo de substancias radiactivas ha permitido confirmar estas suposiciones. El agua pesada pasa rápidamente en ambos sentidos. El Na^+ y el PO_4^- también lo hacen aunque más lentamente.

FISIOLOGIA.- En la córnea normal del hombre adulto no hay vasos sanguíneos, ya que éstos solo llegan al limbo. La destrucción o la sección total. La linfa se dirige desde los capilares del limbo hacia el centro de la córnea, pasando en-

tre las láminas de la substancia propia, y no por canales (que no existen). Esta circulación centrípeta puede demostrarse experimentalmente en la córnea marcando varios puntos con una aguja herrumbrosa e inyectando en las venas ferricianuro de potasio; se observa entonces que los puntos periféricos se colorean de azul antes que los centrales. Recientemente Potts y Johnson probaron lo mismo con iones radiactivos.

METABOLISMO.- La córnea se presta bien para el estudio de su metabolismo porque encierra, en su pequeño tamaño, tejidos que pueden separarse y estudiarse independientemente.- Las investigaciones de Friedenwald y sus colaboradores merecen especial atención.

La córnea consume oxígeno en una cantidad que varía según la especie animal (rata, cobayo, conejo, hombre, gato);- la córnea de vacuno aislada del animal lo hace a razón de 70 mm. por hora. La mayor parte del consumo se debe al epitelio y al endotelio y poco al estroma.

El oxígeno llega por el plasma sanguíneo, el humor acuoso y el aire atmosférico, luego de disolverse en la película precorneal; la última de las procedencias mencionadas es muy importante.

Así, si se coloca sobre la córnea un cristal de con-

tacto con una burbuja de oxígeno, ésta es consumida y reemplazada por anhídrido carbónico; los anestésicos locales inhiben este intercambio.

TABLA 1			Esfínter	Dilatador
Midriáticas	Estimulantes del simpático	Adrenalina	-	Contrae
		Efedrina	-	"
		Bencedrina	-	"
	Paralizantes del parasimpático	Atropina	Relaja	-
		Escopolamina	"	-
		Homatropina	"	-
Mióticas	Estimulantes del parasimpático	Colina y derivados	Contrae	-
		Pilocarpina	"	-
		Muscarina	"	-
		Eserina	"	-
	Paralizantes del simpático	Ergotamina	-	Relaja
		Ergotoxina	-	"

LIQUIDOS OCULARES Y PRESION INTRAOCULAR.- Los líquidos intraoculares son el humor acuoso y el humor vítreo, - de composición química parecida. Ambos se encuentran a una - cierta presión dentro del ojo.

Humor acuoso.- El humor acuoso es un líquido incoloro semejante al agua por su aspecto, que circula por las cámaras anterior y posterior del ojo.

Cumple un doble papel; el de mantener la presión in--traocular y el de servir de medio nutricio de los tejidos avas

culares del ojo, tales como el cristalino y el vítreo.

Su cantidad absoluta varía con la especie animal, y - lo mismo sucede con su proporción con respecto al globo ocular. - En el hombre normal hay unos 150 mm y en miope 250 mm.

Su composición química puede observarse en la tabla, - en ella resaltan, comparadas con el plasma sanguíneo su riqueza en agua y su pobreza en proteínas. El resto de las substan - cias están en proporción parecida a la del suero, con un poco - menos de azúcares, urea, aminoácidos y algo más de ácido lácti - co y de sales, sobre todo cloro.

En resumen, el humor acuoso es un líquido intersticial semejante al plasma sanguíneo, que cumple el papel de asegu - rar al ojo la nutrición y la presión convenientes. Se forman - continuamente por un doble proceso, de secreción y diálisis, - que ocurre especialmente a nivel del cuerpo ciliar, circulando luego y saliendo principalmente por vía del conducto de - Schelmm.

Algunos fármacos con acción sobre el sistema nervio - so autónomo modifican al oftalmotono que es la presión que re - sulta del balance entre la entrada y la salida de fluidos en - un recipiente poco elástico como lo es la esclerótica. (2)

1.3.- PRODUCTOS OFTÁLMICOS.

Las preparaciones oftálmicas son productos estériles- cuya aplicación puede efectuarse, ya sea de una manera tópica- sobre los párpados o por instilación entre el espacio del glo- bo ocular y los párpados.

Las preparaciones oftálmicas se clasifican de modo ge neral en:

- a) Soluciones.
- b) Suspensiones.
- c) Ungüentos.
- d) Inyecciones.

Sin embargo, existen otras formas de dosis, como los- lentes de contacto impregnados con algún agente medicinal y - discos oftálmicos, como las laminillas de alginato de pilocar- pina.

SOLUCIONES.- Las soluciones oftálmicas son preparados farmacéuticos estériles, libres de partículas extrañas y ade- cuadamente preparadas para instilarlas en el ojo. Contienen -

en medio acuoso medicamentos, ya sea en gotas como lavatorios (lociones). El medicamento en solución se instila en el ojo para producir un efecto anestésico, antiinfeccioso, antiinflamatorio, miótico, midriático, o bien cualquier otro medio que sirva para diagnóstico.

Para la preparación de una solución oftálmica ideal se requiere lo siguiente:

- 1.- Que sea químicamente estable.
- 2.- Que tenga óptima actividad terapéutica.
- 3.- Que no sea irritante.
- 4.- Que sea clara y transparente.
- 5.- Que no tenga microorganismos y que se mantenga de esa manera por un tiempo razonable.

La Farmacopea de los Estados Unidos y la Food and Drug Administration exigen que el fabricante prepare las soluciones oftálmicas en estado estéril. La U.S.P. especifica:

Las soluciones oftálmicas son soluciones estériles libres de partículas extrañas y adecuadamente preparadas y presentadas para instilarlas en el ojo, la preparación de una solución oftálmica requiere consideración cuidadosa de la toxicidad del medicamento, la presión osmótica, la necesidad de agentes amotiguadores, la necesidad de un conservador (y su elec-

ción), esterilización y envase apropiado.

La F.D.A. practicó trabajos de investigación muy completos y a continuación aparece un resumen de sus conclusiones:

Los trabajos de investigación realizados por los fabricantes de productos farmacéuticos, por médicos y por la administración de alimentos y medicamentos, han revelado que los preparados líquidos para uso oftálmico contaminados con microorganismos viables han sido causantes de grandes lesiones en los ojos, y en algunos casos de la pérdida completa de la visión.

La administración de alimentos y medicamentos ha efectuado una encuesta de la opinión médica y ha encontrado que en consenso de las personas informadas es que estos preparados deben de ser estériles. Es evidente que los preparados líquidos ofrecidos o destinados a uso oftálmico deben de ser de tal pureza y calidad que puedan usarse sin peligro en los ojos.

La Agencia Federal de Seguridad concluye que estos preparados líquidos destinados a uso oftálmico que no sean estériles pueden considerarse como adulterados.

Los preparados oftálmicos líquidos envasados en frascos con más de una dosis deberán:

1.- Contener una substancia apropiada inofensiva, o - que evite la proliferación de microorganismos.

2.- Estar envasados en cuanto a volumen y tipo de frasco y mencionar en la etiqueta la duración de su uso y las advertencias necesarias, de modo que se ofrezca protección adecuada y se reduzca el riesgo de lesiones resultantes de la contaminación durante el uso.

SUSPENSIONES.- Las suspensiones son preparaciones de far macos finamente divididos, indisolubles, dispersados en vehícu los líquidos.

Una suspensión para uso oftálmico es preparada con - partículas micronizadas del fármaco. Un agente antimicrobiano es necesario para aquellas de dosis múltiples.

Para sistemas de suspensiones oftálmicas, los paráme tros de velocidad de disolución y solubilidad son de considera ción donde la residencia o tiempo de contacto del medicamento- en el ojo sea generalmente breve. La solubilidad del princi- pio activo es un factor importante para los sistemas de suspen siones en los cuales determina la cantidad de principio activo que se encuentra en solución y el cual esta disponible para su absorción inmediata. Al incrementar la solubilidad del princi- pio activo su concentración en la solución saturada también se incrementa, permitiendo que exista un mayor número de particu-

las suspendidas alrededor de la solución. Toda comparación de principios activos, así como de fármacos en sistemas de suspensión deben incluir sus solubilidades relativas, especialmente donde se observen diferencias en sus actividades biológicas.

El parámetro de la velocidad de disolución se considera para suspensiones oftálmicas en vista del tiempo de residencia mínimo exhibido por la mayoría de los sistemas acuosos en el ojo. Al instilar la suspensión en el ojo, las partículas penetran al epitelio lipofílico, o sea que son transportadas dentro de las capas de estroma lipofílico de la córnea y posteriormente penetran la parte baja del endotelio lipofílico sobre el humor acuoso.

Para un fármaco cuya velocidad de disolución sea rápida, el requerimiento de disolución presenta pocos problemas; pero sustancias con solubilidades bajas no pueden proporcionar rápidamente la cantidad adecuada de principio activo disuelto.

UNGÜENTOS.- Los ungüentos son preparaciones semisólidas, que contienen generalmente sustancias medicinales para aplicación externa.

Los ungüentos oftálmicos son ungüentos especiales especiales para aplicación en el ojo. Son manufacturados de ingredientes esterilizados bajo condiciones rigurosamente asépti-

cas, esterilizados en el producto terminado y que cumplan con los requerimientos de ungüentos oftálmicos en las pruebas de esterilidad farmacopeica.

Los contenedores para ungüentos oftálmicos son sellados y su esterilidad es asegurada hasta el tiempo de su aplicación.

El, o los principios activos son adicionados en la base para ungüentos en forma de polvo micronizado o bien, como solución. La base para ungüentos debe ser seleccionada de tal manera que no sea irritante al ojo y que permita la difusión del fármaco a través de las secreciones oculares.

Es obligatorio que los ungüentos oftálmicos no contengan partículas que puedan ser nocivas al tejido ocular, puesto que la preparación de ungüentos debe realizarse con especial cuidado para excluir o minimizar la contaminación con partículas de materia extraña, como partículas de metal fragmentado del equipo usado en su preparación. Los ingredientes activos deben ser impalpables.

INYECCIONES.- Se agrupan dentro de cuatro clases:

Inyecciones subconjuntivales.- Son soluciones acuosas o suspensiones estériles. La cantidad de un fármaco soluble -

que pueda ser administrado por esta ruta es muy limitada, normalmente no más de 1 ml. de solución puede ser inyectada.

Inyecciones intracamerales.- Son aplicadas dentro de la cámara anterior y son usadas en cirugía para incrementar el volumen de la cámara produciendo miosis, y para *simulisis*. La inyección de antibióticos por esta ruta está raramente justificada, puesto que se pueden aplicar satisfactoriamente por la ruta *sobconjuntival*.

Inyecciones Intravítreas.- Son usadas para incrementar el volumen de la cámara vítreo, y su aplicación es escasa.

Inyecciones retrobulbares.- Son usadas para producir anestesia del globo ocular y *quinesia* de los músculos extraoculares. (5)

ESTERILIZACION.

A pesar de la adición de sustancias antimicrobianas, la esterilización de los productos oftálmicos es un paso indispensable, el cual se puede efectuar de diferentes maneras. El método usado depende, generalmente del carácter del producto. La U.S.P. XVIII lista cinco métodos de esterilización, que se presentan a continuación en forma reducida. (6)

1.- Esterilización por vapor.- Los productos que pueden resistir vapor bajo presión son esterilizados por este método. La temperatura más usada en este proceso es 121°C y el tiempo de exposición depende del tipo de producto y del envase. La Farmacopea Británica (1968) recomienda 115 - 116°C durante 30 minutos. En este método se emplea un aparato tal que permita la distribución uniforme del calor a través de la cámara.

2.- Esterilización por calor seco.- Un horno de gas es utilizado para esterilizar aceites y polvos. Se recomienda una temperatura de 160-170°C durante un periodo de 2-4 hrs. para este tipo de esterilización; sin embargo la Farmacopea Británica recomienda 150°C durante 1 hr.

3.- Esterilización por filtración.- Este tipo de esterilización se recomienda para productos termolábiles. Este proceso depende de la absorción de los organismos en el sistema filtrante. El material esterilizado es así transferido asépticamente en envases previamente esterilizados.

4.- Por medio de gas.- Los productos sensitivos al calor, pueden ser esterilizados exponiendolos al gas de óxido de etileno u óxido de propileno. La posible formación de sustancias tóxicas por el uso de este tipo de esterilización debe ser tomada en consideración, particularmente cuando un producto contiene iones cloruro. Son esenciales pruebas para residuos de gas y productos tóxicos.

5.- Por radiación.- Rayos catódicos o rayos gamma pueden ser usados para esterilizar ciertos medicamentos. La utilización de 2.5 Mrad, distribuida en todas las partes del producto es usual para este tipo de esterilización. Es necesario que se realicen pruebas de estabilidad del producto esterilizado.

REOLOGIA.

Como señalan Fischer, Bingham y Crawford , la denominación de reología (del griego: rheo, fluir; logos, ciencia) para el estudio del flujo de los líquidos y la deformación de los sólidos. Los líquidos puros (y las soluciones verdaderas) pueden quedar bien definidos en función de sus viscosidad absoluta; sin embargo, en los sistemas dispersos las propiedades reológicas son más complejas. Las medidas viscosimétricas, solo son exactas cuando se trata de definir líquidos puros o Newtonianos, ya que cuando se emplean para el estudio de las dispersiones complejas, tales como emulsiones, suspensiones y ungüentos, los resultados son arbitrarios.

LIQUIDOS NEWTONIANOS.- Cuando las sustancias o materiales se clasifican de acuerdo con su fluidez y deformación, es corriente el catalogarlas en una de estas dos categorías: cuerpos newtonianos y cuerpos no newtonianos.

Dentro de ésta clasificación se agrupan todos aquellos líquidos que cumplan con la ecuación de flujo de Newton, la cual establece que cuanto mayor sea la viscosidad de un líquido, mayor es la fuerza por unidad de superficie, o fuerza de cizallamiento, necesaria para producir un cierto gradiente-

de velocidad. Por tanto, este gradiente o velocidad de ciza--lla debiera ser directamente proporcional a la fuerza de ciza--llamiento, o sea que:

$$\frac{F}{A} = \mu \frac{dv}{dr}$$

donde μ es el coeficiente de viscosidad.

SUSTANCIAS NO NEWTONIANAS.- Por cuerpos no newtonia--nos se entienden todas aquellas sustancias en las cuales no se cumple la ecuación de flujo de Newton; en esta clase de medios se encuentran todas las dispersiones heterogeneas de sólidos y líquidos tales como; las disoluciones coloidales, las emulsio--nes, las suspensiones líquidas, los ungüentos y otros prepara--dos similares. Las sustancias no newtonianas pueden observar--varias clases de flujo que son:

Flujo plástico o de Bingham.

Pseudoplástico.

Dilatante.

Tixotrópico.

TAMAÑO DE PARTICULA.

El tamaño de partícula del principio activo afecta la superficie del área disponible para la disolución. Además de la disolución, el tamaño de partícula juega un papel muy importante en la irritación potencial del sistema dosificado. Esta consideración es importante cuando se produce irritación excesiva y subsecuente lagrimeo con la pérdida de la dosis instilada. Se recomienda que el tamaño de partícula sea menor a 10 milimicras para minimizar la irritación ocular.

W. Doden y W. Baker indican que las partículas mayores a 50 micras son capaces de causar una irritación mecánica significativa en el ojo. Además, la aplicación de cantidades excesivas de bases hidrocarbonadas en ojos operados producen una entrada de globulos visibles de la base en la cámara anterior, y en un caso se reportó que un glóbulo de petrolato persistió inoculado por un período de 3 años.

Entre los métodos utilizados para determinar el tamaño de partícula de una forma general, se encuentra el de tamización, el microscópico, el de sedimentación por la acción de la gravedad o de la centrífuga, y los de difusión y adsorción.

Las diluciones de productos farmacéuticos, preparadas para aplicarlas a las delicadas membranas del organismo, deben regularse de tal forma que, tanto su pH com su presión osmótica sea aproximadamente del mismo valor que las de los fluidos del organismo, aunque bajo algunas condiciones pueden tolerarse variaciones bastante amplias.

Regulando el pH de las disoluciones preparadas para inyectar por vía parenteral o para usos oftálmicos, pueden hacerse menos irritantes, más estables, y en algunos casos también fisiológicamente más activas. La disolución 0.36 M de Ácido Bórico se emplea a menudo como disolvente de medicamentos oftálmicos, debido a su acción ácido suave y a su débil capacidad amortiguadora o reguladora. Las disoluciones isotónicas no producen hinchazón ni contracción en los tejidos con los que se ponen en contacto y no ocasionan molestias cuando son aplicadas a los ojos, a la nariz, a la corriente sanguínea o a otros tejidos del cuerpo.

El pH del fluido lacrimal es alrededor de 7.4 con un margen de 7 a 8 o algo superior. El líquido conjuntivo puro es, quizá, más ácido que el lacrimal, que es el que se utiliza corrientemente para las medidas de pH, debido a que el pH de este líquido aumenta con rapidez cuando se toma la muestra para analizarla, por causa de la pérdida del CO_2 disuelto en él.

Según Martín y Mims (9), el pH es uno de los factores más importantes en la preparación de disoluciones que se han de instilar dentro de la cavidad conjuntiva. Sin embargo, McCowan y Husa (10) encontraron que el ajuste de pH de una disolución de sulfato de Zinc era más importante que el del pH para reducir la irritación en el ojo de un conejo. Riegelman y Vaughn (11) señalaron que los factores importantes en la preparación de disoluciones oftálmicas son: El pH, la tonicidad, la estabilidad, la viscosidad, la selección adecuada del agente de conservación, y la esterilidad, dando mayor importancia a la esterilidad.

Friedenwald, Hughes y Herrman (12) afirmaron que el pH de las disoluciones que han de incorporarse dentro del ojo podían variar desde 4.5 hasta 11.5 sin producir molestias o daño; Evidentemente esto sería cierto en el caso en que su capacidad amortiguadora se mantuviese baja. Martín y Mims encontraron que el regulador de fosfatos de Sørensen producía irritación en los ojos de un gran número de individuos, si se empleaba fuera del intervalo de pH de 6.5 a 8, mientras que una disolución de ácido bórico de pH 5 no producía molestia alguna en los ojos de los mismos individuos. Martín y Mims llegaron a la conclusión de que no podía establecerse de una forma rigurosa un intervalo de pH de no irritación, ya que dicho intervalo depende más bien del amortiguador empleado.

Hosford y Hicks (13) establecen que el líquido lacri-
mal posee un elevado grado de capacidad amortiguadora, resis-
tiendo una dilución 1:15, con agua neutra destilada sin que se
advierta una alteración del pH.

ISOTONICIDAD

Una de las primeras publicaciones sobre la determinación del punto de congelación del líquido ocular y de la sangre fué la de Lumiere y Chevrotier (15), en las cuales se dan los valores de -0.56° y -0.80°C para éstos dos fluidos, los cuales corresponden al punto de congelación de una disolución de NaCl de 0.97 g/100 ml y 1.5 g/100 ml, respectivamente.

Estos valores de Lumiere y Chevrotier hasta que en 1947 Lund, Nielsen, y Pedersen-Bjergaard (16), al hacer la corrección correspondiente al incremento de la contracción producido por la separación de agua en forma de hielo; obtuvieron un valor de -0.52° para el punto de congelación de la sangre humana y para una disolución de 0.90 g/100 ml de NaCl. También Krogh, Lund, y Pedersen-Bjergaard encontraron que el punto de congelación de las lágrimas no era -0.80° , como anteriormente se creía, sino -0.52 , es decir el mismo valor que el de la sangre. Por tanto, una disolución de NaCl 0.90 g/100 ml se consideró que es isotónica con la sangre y el líquido lagrimal, y el empleo de éste único valor simplifica mucho los cálculos de isotonicidad. Lund y colaboradores revisaron los resultados de un gran número de investigadores que habían determinado,

el punto de congelación de la sangre humana, y encontraron valores que varían desde -0.49 a -0.62°C , empleando métodos -- muy rigurosos, en los que se realizan las correcciones correspondientes al agua separada en forma de hielo, o también se -- aplican medidas termoeléctricas para los incrementos de la presión de vapor, consiguiendo en esta forma un valor aproximado de -0.52° . Finalmente, y como consecuencia de estas investigaciones, se ha generalizado en farmacia el empleo de la disolución isotónica de NaCl 0.90 g/100 ml, la cual tiene un punto de congelación aproximado de -0.52°C .

MÉTODOS PARA AJUSTAR LA TONICIDAD Y EL pH

Existen varios métodos para ajustar la isotonicidad, calculando la cantidad de NaCl, glucosa y otras sustancias que pueden añadirse a las disoluciones para hacerlas isotónicas.

Estos métodos se dividen en dos clases:

CLASE I.- En estos métodos se añade NaCl o alguna otra sustancia a la disolución del medicamento para que su punto de congelación descienda hasta -0.52° , transformándola de este modo en isotónica con los líquidos biológicos. En esta clase están incluidos el método crioscópico y el del equivalente del cloruro de sodio.

CLASE II.- En estos métodos se añade agua al medicamento, en cantidad suficiente para formar una disolución isotónica, y después de esta preparación se lleva hasta su volumen final, con otra disolución isotónica. Dentro de esta clase - están incluidos el método de White-Vincent y el de Sprowls.

METODOS DE LA CLASE I.

METODO CRIOSCOPICO.- En este método se emplean tablas del descenso molar del punto de congelación del medicamento a una concentración aproximadamente isotónica con la sangre y el líquido lacrimal. Los descensos del punto de congelación que no han sido determinados, pueden calcularse a partir de consideraciones prácticas, conociendo el peso molecular del medicamento y el valor de L_{iso} de la clase iónica de la que se trate.

L_{iso} es el descenso molar del punto de congelación del medicamento, a una concentración aproximadamente isotónica con la sangre y el líquido lacrimal.

$$L_{iso} = \frac{\text{Descenso del punto de congelación.}}{\text{Concentración isotónica.}}$$

METODO DEL EQUIVALENTE EN CLORURO DE SODIO.- El equivalente en cloruro de sodio de un medicamento, es la cantidad de cloruro de sodio que tiene el mismo efecto osmótico a Ig., u otra unidad de peso, del medicamento. Los equivalentes de NaCl para un gran número de medicamentos se encuentran listados en tablas.

Cuando se desee encontrar el equivalente de NaCl de un medicamento nuevo, este puede calcularse a partir del valor L_{iso} o del descenso del punto de congelación del medicamento.

MÉTODOS DE LA CLASE II.

EL MÉTODO DE WHITE-VINCENT.- En los métodos de la clase II para ajustar la isotonicidad se añade agua a los medicamentos hasta alcanzar una disolución isotónica, y luego se completa el volumen final con un diluyente isotónico y amortiguado.

MÉTODO DE SPROWLS.- El método de Sprowls viene a ser una simplificación del método de White-Vincent. Sprowls comprobó que la ecuación $V = wEIII.1$, podría emplearse para construir una tabla de valores de V [Volumen en ml. de disolución isotónica], cuando se fija arbitrariamente el peso W del medicamento. Sprowls eligió como peso del medicamento 0.3g., o sea, la cantidad de medicamento que se precisa disolver en una onza fluida para que resulte una disolución de 1 g./100 ml. El volumen V de disolución isotónica que puede prepararse mezclando 0.3 g. del medicamento con suficiente cantidad de agua, puede calcularse para aquellos medicamentos corrientemente usados en forma de disoluciones oftálmicas y parenterales. El método descrito por Sprowls fue discutido por Martín y Sprowls en varias publicaciones, y en la actualidad se encuentra en la

farmacopea nacional de los Estados Unidos (U.S.P.) X V I pág.- 827. Hammarlund y Pedersen-Bjergaard (17) hicieron una modificación de la tabla original, en la cual se da el volumen, en mililitros de disolución isotónica, que corresponde a 0.3 g -- del medicamento, o sea la cantidad para que una onza fluida de una disolución 1 g/100 ml. Finalmente, la cantidad inicial de la disolución isotónica se lleva hasta un volumen determinado, mediante el diluyente que se desee isotónica o isotónico-amortiguador.

Para medicamentos nuevos, cuyos valores no se encuentran en tablas, las disoluciones isotónicas pueden prepararse por el método de Sprowls, si se calcula el valor L_{iso} como se indicó anteriormente.

VEHICULOS MAS USADOS EN PRODUCTOS OFTALMICOS:

SOLUCIONES.- Las soluciones oftálmicas emplean como principales vehículos, los siguientes:

- 1.- Soluciones de ácido bórico al 1.9 % (pH 4.8).
- 2.- Solución de fosfatos Sørensen (pH 6.8)
- 3.- Soluciones matrices de Gifford.
- 4.- Soluciones de acetato de sodio y ácido bórico.

El vehículo ideal para las soluciones acuosas de medicamentos oftálmicos es aquel que asegure estabilidad química, efectividad terapéutica y que no sea irritante al ojo. Las soluciones amortiguadoras, ajustadas a la isotonicidad, cumplen con estos requisitos añadiendo agua estéril para ajustarlos a un nivel de isotonicidad igual al del principio activo.

Riegelman y Vaugh [11] investigaron la importancia que tienen los amortiguadores en las soluciones oftálmicas y enumeran tres razones para ajustar las soluciones oftálmicas a un pH específico.

1.- *Disminuir la irritación o reducir el dolor, produciendo de esta manera una mayor comodidad.*

2.- *Asegurar la estabilidad química del principio activo.*

3.- *Mejorar la actividad terapéutica.*

Los autores señalan que debe usarse una solución de ácido bórico al 2% (pH 4.8) como vehículo para los medicamentos oftálmicos, si han de calentarse en autoclave a una presión de 15 lb. y 122°C durante 15 minutos debido a que el principio activo puede sufrir hidrólisis catalizada por la liberación lenta de los iones hidroxilo del envase de vidrio. Este fenómeno es más notable en las altas temperaturas de esterilización del producto terminado.

Hind y Goyan (18) dividen en dos grupos a la mayoría de los principios activos que se emplean en oftálmicos:

1.- *Los que se han de disolver en solución de ácido bórico pH 4.8.*

2.- *Los que deben de disolverse en solución de fosfatos Sørensen modificada, pH 6.8.*

Las soluciones de ácido bórico isotónicas con las lá-

grimas contienen 1.9% de ácido bórico; pero a la solución de Sørensen se añade 0.48% de cloruro de sodio para hacerla isotónica.

Solución de ácido bórico:

Acido bórico cristalizado ----- 19 g.
 Agua estéril-----1000 ml.

Recomiendan los autores usar esta solución para las siguientes sales:

Cocaína	Fenacaina	Fenilefrina	Zinc
Dionina	Nupercaina	Pantocaína	Neostigmina
Metilcaina	Optoquina	Procaina	Sintropan

Esta solución de ácido bórico (pH 4.8), suministra estabilidad, acción rápida e irritación mínima a todas las sales en ella disueltas, posiblemente con la excepción de las sales de zinc, que no dejan de ser irritantes para el ojo.

Soluciones de fosfatos Sørensen.

Solución de fosfato monosódico;

、 Fosfato monosódico anhídrido----- 8.00 g.
 Agua destilada c.b.p.-----1000 ml.

Solución de fosfato disódico

Fosfato disódico anhidro-----	9.47 g.
Agua destilada c.b.p.-----	1000 ml.

Como el fosfato monosódico se expende en forma monohidratada, deben agregarse 9.208 g. en vez de 8.0 g. de la forma anhidra.

Soluciones reguladoras de Sørensen.

Sol. de fosfato monosódico (ml.)	Sol. de fosfato disódico (ml.)	pH de la solución estabilizadora que resulta.	NaCl para hacerla isotónica (g.)
90	10	5.91	0.52
80	20	6.24	0.51
70	30	6.47	0.50
60	40	6.64	0.49
50	50	6.81	0.48
40	60	6.98	0.46
30	70	7.17	0.45
20	80	7.38	0.44
10	90	7.73	0.43
5	95	8.04	0.42

Los autores recomiendan usar una solución de pH 6.8- para las siguientes bases:

Atropina	Eucatropina	Nafazolina	Pilocarpina
Efedrina	Homatropina	Escopolamina	

Las soluciones de fluoresceína sódica (pH 9.0) deben prepararse en agua estéril. Todos los principios activos muy alcalinos, deben prepararse sin amortiguadores.

Las soluciones de Gifford (19) se basan en las investigaciones de Atkins y Pantin (20) que constan de una solución de ácido bórico y una de carbonato de sodio. Combinando la -- primera con pequeñas cantidades de la segunda, se obtienen soluciones de diverso pH para diferentes circunstancias, que sirven como disolventes en la preparación de colirios.

Soluciones matrices de Gifford.

Solución ácida:

Acido bórico-----	12.4 g.
Cloruro de potasio-----	7.4 g.
Agua destilada-----	1000 ml.

Solución alcalina:

Carbonato de sodio anhidro-----	21.2 g.
Agua destilada-----	1000 ml.

Las soluciones matrices se preparan con cuidado y se envasan en frascos de vidrio duro, se guardan en un lugar frío.

la solución de ácido bórico es mas pròpensa a la contaminación por hongos: Se emplean de preferencia cristales de ácido bórico y se procura conservar el carbonato de sodio en su estado - anhidro para que surta un buen efecto.

Soluciones reguladoras de Gifford.

Solución acida ml.	Solución alcalina ml.	pH de la solución resultante.	Número de la solución.
30	0.00	5.0	Acida # 1
30	0.05	6.0	Acida # 2
30	0.10	6.2	
30	0.15	6.4	
30	0.20	6.6	
30	0.30	6.8	
30	0.60	7.0	
30	1.00	7.2	
30	1.50	7.4	Alcalina # 1
30	2.00	7.6	
30	3.00	7.8	
30	4.00	8.0	Alcalina # 2
30	8.00	8.6	

Las soluciones reguladoras de Gifford ya no se recomiendan como vehiculos para la preparación de soluciones oftálmicas porque son hipertónicas respecto al líquido lacrimal. --

Sin embargo, puesto que los ojos tienen la propiedad de adaptarse a una amplia tonicidad en la que está regulado el pH, tolera concentraciones de cloruro de sodio de 0.5 a 1.8%.

Algunos investigadores, Neuwald, Soehring, Klingmüller (21) sugirieron uso de un amortiguador de acetato de sodio y ácido bórico como vehículo para las soluciones oftálmicas. Se preparan dos soluciones concentradas isotónicas, se esterilizan en autoclave, se colocan en envases de vidrio duro y se guardan en lugar fresco. Estas soluciones no deberán conservarse más de tres meses.

Las mezclas de volúmenes determinados de estas soluciones concentradas proporcionan soluciones de diferentes valores de pH.

Solución de acetato de sodio.

Sol. alcalina concentrada pH 7.6
 de acetato de sodio $3H_2O$ N.F.----- 20 g.
 Agua esteril c.b.p.-----1000 ml.

Solución de ácido bórico.

Solución ácida concentrada de
 ácido bórico cristalizado
 con pH aproximado de 5.----- 19 g.
 Agua esteril c.b.p.-----1000 ml.

Ambas soluciones concentradas son isotónicas: la solución de 2% de acetato de sodio corresponde a una solución -- 0.9% de cloruro de sodio, la solución 1.9% de ácido bórico es también isotónica.

Este amortiguador abarca un amplio campo de compatibilidades y su capacidad amortiguadora es 10% mayor que la solución amortiguadora de fosfatos.

Soluciones amortiguadoras de Acetato de sodio y ácido bórico.

Solución de acetato de sodio ml.	Solución de ácido bórico ml.	pH de la solución resultante.
0	100	5
5	95	5.7
10	90	6.05
20	80	6.3
30	70	6.5
40	60	6.65
50	50	6.75
60	40	6.85
70	30	6.95
80	20	7.1
90	10	7.25
100	5	7.4
100	0	7.6

Algunos vehículos de alto peso molecular son adicionados a las soluciones oftálmicas para aumentar su viscosidad, como polietilenglicol, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. El vehículo más representativo es la metilcelulosa (4000 cp.).

Las soluciones de metilcelulosa pueden ser empleadas para:

- 1.- Incrementar la respuesta terapéutica.
- 2.- Reemplazar secreciones lacrimales deficientes - en mujeres postmenopausicas y algunos hombres mayores de 50 -- años.
- 3.- Antes de la tonometría, con 0.1% de sulfato de epinefrina adicionado a la solución de metilcelulosa.
- 4.- Como un lubricante protector en la postnucleación del ojo para la prótesis.
- 5.- Como un medicamento protector para varios estados patológicos de la córnea.
- 6.- Para aliviar molestias en la unión de queratitis, en distrofia endotelial-epitelial.

Uno de los inconvenientes de la metilcelulosa es que

al esterilizar la solución en autoclave es insoluble y al enfriarse puede formar partículas o glomerulos de metilcelulosa no disueltos, forma además costras en los párpados, su esterilización por filtración es difícil. Por lo que se recomienda el uso del filtro de membrana 0.45 μ .

El alcohol polivinílico, se cree, sea superior a la metilcelulosa para prolongar el tiempo de contacto y reducir la tensión superficial sin interferir con la regeneración del epitelio corneal, dando un satisfactorio sistema óptico. Es compatible con muchos de los ingredientes oftálmicos usuales, puede ser filtrado a través de una membrana de 0.22 μ y puede ser esterilizado en autoclave sin coagulación.

UNGÜENTOS:

Kostenbauder y Martin (22) despues de consultar con varios dermatologos, agruparon los ungüentos en tres clases:

1.- Constituida por los ungüentos medicinales comunes, tal como el ungüento amoniacal de mercurio y el ungüento de ácido bórico.

2.- Está representada por aquellos ungüentos de naturaleza blanda, pero suficientemente tensos para permanecer en el sitio de aplicación.

3.- La constituyen los unguentos protectores, tal como la pasta de Óxido de zinc, la cual es lo bastante dura y tensa para resistir por un tiempo razonable en el sitio de humedad en las áreas ulceradas. Los unguentos oftálmicos están ubicados dentro de las dos primeras clases.

Las bases para la clasificación anterior pueden dividirse en cuatro clases generales que son:

a) Bases hidrocarbonadas.- Estas, conocidas como bases oleaginosas para unguentos, son representadas por el petrolato blanco y el unguento blanco. En ellas únicamente pueden adicionarse pequeñas cantidades de un componente acuoso. Sirven para mantener medicamentos que van a estar un tiempo -- prolongado en contacto con la piel y actúan como una preparación oclusiva. Las bases de este tipo son usadas principalmente, por sus efectos emolientes y de difícil lavado.

b) Bases de absorción.- Esta clase de bases puede ser dividida en dos subclases, la primera lo constituyen aquellas bases que permiten la incorporación de soluciones acuosas con la consecuente formación de una emulsión agua en aceite, w/o, están representadas por el petrolato hidrofílico y lanolina anhidra. La segunda subclase consiste de emulsiones agua en aceite que permiten la incorporación de cantidades considerables de soluciones acuosas, están representadas por lanolina y el Cold Cream.

c) Bases removibles con agua.- Así como las bases son emulsiones aceite en agua, por ejemplo, ungüentos hidrofílicos que frecuentemente son llamados cremas. Algunos medicamentos pueden ser más efectivos en esas bases que en las bases hidrocarbonadas. Otra ventaja de este tipo de base es que puede ser diluida con agua y favorecer la absorción de descargas serosas en condiciones dermatológicas.

d) Bases solubles en agua.- Este grupo es llamado bases para ungüentos no grasos. Está formada por constituyentes solubles en agua. El ungüento de polietilenglicol representa este grupo. Este tipo de bases ofrecen muchas ventajas como las del grupo c) pero no contienen sustancias insolubles en agua, como petrolato, lanolina anhidra y ceras. A este ungüento de polietilenglicol se le puede adicionar alcohol estearílico para que el agua, o soluciones acuosas puedan ser incorporadas con la finalidad de minimizar el reblandecimiento. Este tipo de bases puede, en algunos casos, ser irritantes para los tejidos que se encuentran inflamados.

Con el objeto de ilustrar la evaluación de semisólidos oftálmicos, a continuación se exponen los cambios estructurales que experimentan con un corte las bases de petrolato - blanco y lanolina anhidra.

Petrolato blanco.- No obstante el extenso uso del pe

petrolato blanco, mucho permanece sin conocerse acerca de su composición. Franks (23) hace resaltar la necesidad de conocer los problemas del análisis de este material.

La variación de lote a lote del petrolato blanco puede ser debida a varios factores. Esos incluyen:

- a) El tipo de aceite crudo inicial.
- b) La extensión por la cual los aceites volátiles son removidos durante la destilación.
- c) Cualquier refinamiento hecho antes del rocío ceroso.
- d) El tipo de proceso usado para reblandecer el petrolato crudo antes de refinarlo de acuerdo a las especificaciones de la U.S.P. por filtración.

Schutle y Kassem (24) separaron el petrolato dentro de sus formas parafina cíclica, n e iso. Sus experimentos -- muestran que las propiedades reológicas del petrolato son determinadas por el radio de cada uno de sus constituyentes, los mejores petrolatos farmacéuticos poseen un bajo contenido de n-parafinas. Durante el esfuerzo mecánico, el derrumbamiento de las iso parafinas es mas bajo que el de las n-parafinas. -- Schutle y Kassem afirman que la razón principal por la cual es

to ocurre es debida a que las iso parafinas forman una estructura de gel finamente cristalizada la cual es menos susceptible para ser destruida por fuerzas mecanicas que una estructura cristalizada en cadenas grandes. Al disminuir el tamaño -- cristalino, la viscosidad del petrolato se incrementa.

Lanolina Anhídra.- Debido a que lanolina es un producto de síntesis animal, muestra una cantidad indefinida de -- variaciones debidas a las diferencias en herencia, desarrollo embrionario y edad del animal, así como el tiempo de corte, -- edad y condiciones de almacenaje de esa grasa y variaciones en su proceso.

Lanolina anhidra una vez purificada contiene, aproximadamente, 96% de ésteres, 2% de alcoholes libres, 1% de ácidos grasos libres y 1% de hidrocarburos. Los alcoholes que resultan de la saponificación de los ésteres de lanolina, así como los alcoholes libres, pueden ser clasificados como alifáticos, terpenoides o esteroides. Los alifáticos comprenden cerca del 23% del total de los alcoholes. La mayoría de esos son -- normales (C_{18}/C_{26}) o ramificados (C_{17}/C_{26}) en forma de silla.- Los alcoholes terpenoides principalmente el lanosterol y el -- dihidrolanosterol constituyen cerca del 35% de los alcoholes -- de lanolina. Los esteroides (En su mayor parte colesterol) constituyen cerca del 30% de los alcoholes en lanolina. El 20% de los alcoholes restantes permanece aun sin ser clasificados.

Weitkamp (25) formó los metilésteres de los ácidos grasos de lanolina, fraccionandolos por destilación a vacío, e identificó 32 ácidos.

La tabla siguiente resume sus resultados:

Serie	Formula estructural	n
Normal	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{2n}-\text{COOH}$	4 a 12 ind.
2-Hidroxil	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{2n-1}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{COOH}$	6, 7
ante iso	$\text{C}_2\text{H}_5-\underset{\text{CH}}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_{2n}-\text{COOH}$	2 a 13 ind.
iso	$\text{CH}_3-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_{2n}-\text{COOH}$	3 a 11 ind.

Como en el caso del petrolato, se dificulta visualizar que ocurre cuando lanolina anhidra es cortada mecánicamente. Esto es algún alineamiento de la larga cadena de moléculas, en la dirección de corte y alguna ruptura de las ligaduras débiles a altas velocidades de corte. Una especulación adicional es obstruida por la constitución desconocida y compleja de lanolina.

K.C. Swan, M.D. (26) y R. Fride, M.D. establecieron que de los aceites y ungüentos grasos no todos pueden poseer aplicación para oftálmicos. Los vehículos no permiten mezclarse con las secreciones conjuntivales y no se adhieren uniformemente a las superficies serosas de la conjuntiva y de la cór-

nea. Esto impide que el unguento tenga actividad como una capa protectora sobre el bulbo ocular cuando tal protección es deseada.

Swan recomienda el uso de jaleas como unguentos oftálmicos, así como el uso de suspensiones de agentes medicinales en bases de gel. Friede establece que un mucilago acuoso o grasa libre es la base mas adecuada para los unguentos oftálmicos. El utilizó bases preparadas de alginatos, una mezcla de carbohidratos solubles y turgentes, metilcelulosa, carboximetilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica por ser no antigénicos y no irritantes para la piel y mucosa humana.

"PRESERVATIVOS O CONSERVADORES"

La preparación de soluciones oftálmicas comprende la disolución del medicamento en vehículos acuosos, el cual en algunos casos, puede o no ser un agente amortiguador. El propósito de la solución amortiguadora es prevenir un incremento en el pH causado por la liberación lenta de iones hidroxilo por el vidrio. Así el pH puede afectar la solubilidad y la estabilidad del principio activo.

De acuerdo a Anderson y a Foster (27), el agente antimicrobial ideal debe poseer las siguientes propiedades:

a) Ser compatible con otros ingredientes en la formulación.

b) Tener una amplia actividad bacteriostática, preferentemente bactericida.

c) No tener toxicidad o causar irritación a los tejidos oculares.

d) Ser capaz de soportar la esterilización por calor, así como un prolongado almacenaje.

e) No mostrar absorción (o mínima) en el tapón de hule.

f) Tener un tiempo de esterilización menor a una hora, como lo propuso Kohn et. al. (28).

Kohn establece que para una sustancia antibacterial-que tiene un tiempo de esterilización mayor a una hora puede ser arbitrariamente considerada de baja actividad para ser usada como preservativo en dosis múltiples. Una característica adicional del preservativo es que no altere el pH y la toxicidad de las preparaciones oftálmicas.

Sustancias antimicrobianas usadas en soluciones oftálmicas:

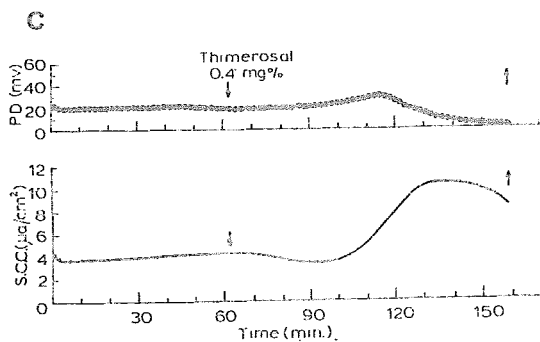
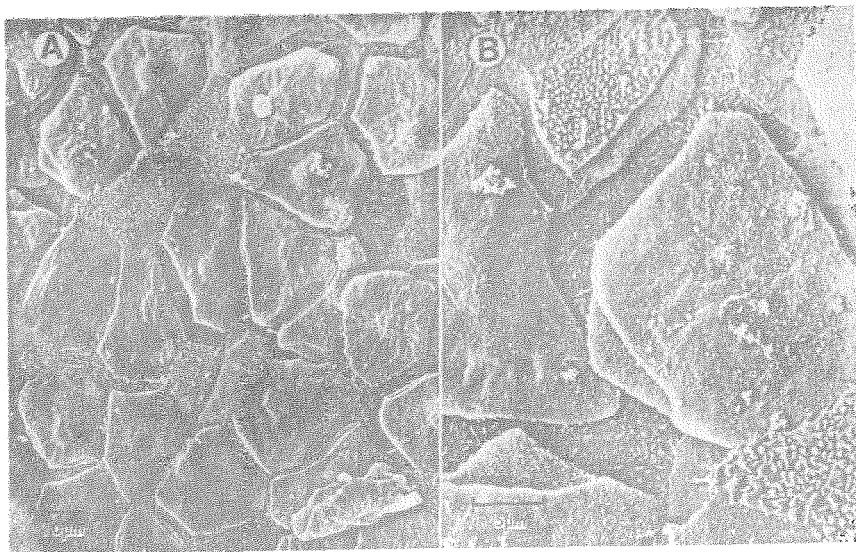
a) Compuestos de mercurio.- Los compuestos de mercurio mas populares como preservativos en soluciones oftálmicas son, acetato fenil mercurico, nitrato fenil mercurico y tímerosal. Klein et. al. consideró el tímerosalato (0.005%), -- acetato fenilmercurico (0.005%) y nitrato fenilmercurico - - (0.005%) como sustancias seguras para su uso.

Riegelman et. al. establece que el nitrato fenilmercurico es un agente bacteriostático adecuado, el cual no puede ser usado en concentraciones mayores que 1:10000 en soluciones

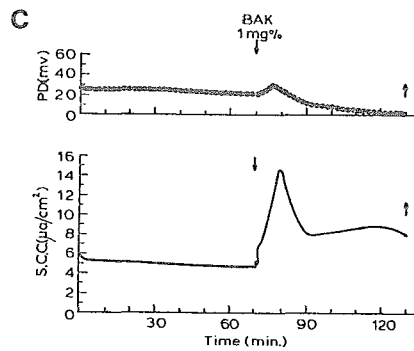
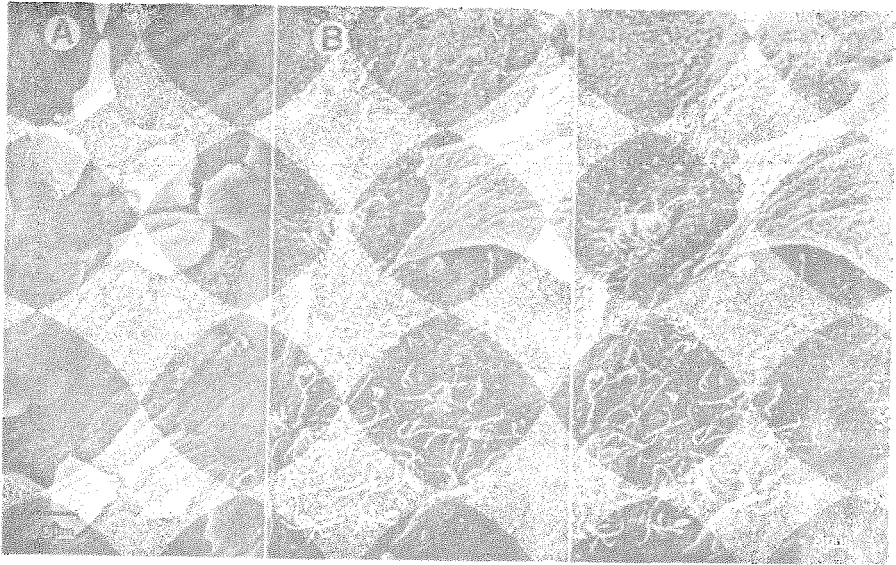
oftálmicas ya que la presencia de haluros lo precipita en forma de haluro fenilmercuríco, el cual es insoluble. Brown et. al. establece que cuando las soluciones son formuladas adecuadamente pueden ser preservadas adecuadamente con timerosal. -- Por otra parte Kohn et. al. (28) considera al timerosal 1:5000 como de baja actividad, ya que en sus experimentos, tarda seis horas en destruir el organismo de prueba, P aeruginosa. El nitrato fenilmercuríco también tarda seis horas para esterilizar la solución de prueba. Foster (27) señala que las soluciones para los ojos pueden ser contaminadas con microorganismos (mohos, hongos, bacterias, virus). Establece, además, que esas soluciones pueden ser esterilizadas inmediatamente y de una manera similar a las soluciones parenterales conteniendo también un bacteriostático o un bactericida eficientes. La Farmacopea Australiana especifica el uso de acetato fenilmercuríco al 0.002% entre otros preservativos. Lawrence no recomienda el uso de compuestos de mercurio como preservativos muy adecuados.

b) Cloruro de benzalconio.- Un gran número de autores indican que el cloruro de benzalconio es un preservativo efectivo para soluciones oftálmicas. Lawrence (29) en siete pruebas comunmente usadas para compuestos químicos usados como preservativos establece que el cloruro de benzalconio es el más efectivo contra P aeruginosa y Proteus. Riegelman et. al. (30) mostró que el cloruro de benzalconio en una concentración

de 1:5000 produce una rápida actividad-bactericida contra *P aeruginosa*. Sin embargo establece que este compuesto esta restringido a la concentración señalada, puesto que su uso crónico es irritante al ojo. El trabajo de Kohn concuerda con el de Riegelman en la rapidez de acción del cloruro de benzalconio contra *P aeruginosa*. Consideran adecuado formular el cloruro de benzalconio como el más efectivo preservativo para oftálmicos. Klein et. al. opina de otra manera y no recomienda el uso de compuestos cuaternarios de amonio porque producen efectos en la córnea. Sin embargo, Anderson establece que tanto la Farmacopea Australiana y el Código Farmacéutico Británico recomiendan el cloruro de benzalconio como un agente adecuado para ser usado como preservativo en las soluciones oftálmicas. La Farmacopea Australiana también incluye el edetato disódico siempre que el cloruro de benzalconio sea usado en la formulación para incrementar su actividad antipseudomonal. El cloruro de benzalconio siendo un compuesto cuaternario de amonio es menos activo contra organismos Gram(-) que contra bacterias Gram (+). El EDTA fue mostrado por MacGregor y Elliker para reducir la resistencia de *P aeruginosa* en compuestos cuaternarios de amonio. En 1965 Brown y Richards demostraron que la actividad del sulfato de polimixina B, diacetato de clorexhidina, y cloruro de benzalconio contra pseudomonas fue incrementada por la adición de EDTA a la solución. Esta siendo postulado que el EDTA es sinérgico con esos agentes antimicrobianos. La actividad antimicrobial del EDTA esta asociada con la elimi



Influencia de 0.4 mg/100 ml. de timerosal adicionado en A 60 min. sobre el epitelio. A y B, influencia sobre la superficie morfológica. C, influencia sobre el potencial corneal (PD) y el transporte del ION (SCC). Córnea fija da a 160 min. para A y B.



Figs 1 A y 1 B. Influencia de 1 mg/100 ml. de cloruro de benzalconio sobre el epitelio. A, baja potencia del cloruro de benzalconio vista en un tratamiento de 60 - min. B, pareja a gran poder de A. se nota los alargados microvellos y la ausencia de micropliegues.

nación de Mg y/o Ca de la membrana citoplásmica, (Russell et al.).

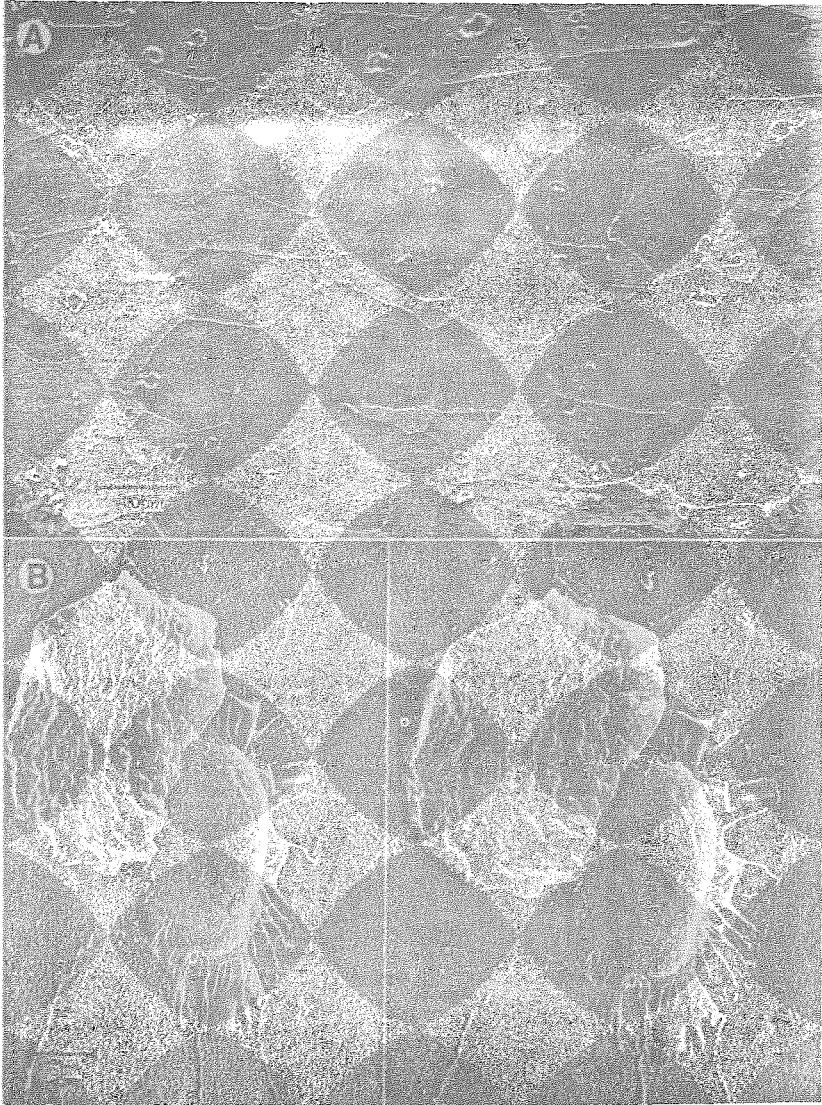
En un experimento interesante Adair et. al. demostró que la P aeruginosa es capaz de multiplicarse en mínimas soluciones salinas conteniendo varias concentraciones del cloruro de benzalconio comercialmente preparado en el cual el acetato de amonio estuvo presente como sol. amortiguadora la cual sirve como una fuente de nitrógeno. Las soluciones salinas mínimas con cloruro de benzalconio pero sin acetato de amonio no mantienen el crecimiento de P. aeruginosa. Cuando es adicionado sulfato de amonio al cloruro de benzalconio puro, la solución mantiene el crecimiento de organismos sensitivos y resistentes al cloruro de benzalconio. Adair experimentó que la regulación seguida de la presencia de acetato de amonio en cloruro de benzalconio comercial mantiene el crecimiento de bacterias con lo cual se puede introducir el riesgo de infecciones severas.

Adair et. al. (32) hace la observación de que la adición de EDTA a compuestos cuaternarios de amonio definitivamente prevee el crecimiento de P. aeruginosa resistente a compuestos cuaternarios de amonio. Las células resistentes a los compuestos cuaternarios de amonio no lo son respecto a los compuestos mercuriales.

c) Clorobutanol.- Klein et. al. (33) considera el-

clorobutanol como un preservativo seguro a una concentración de 0.8% (en solución saturada). Riegelman et. al. (30) indica que el clorobutanol no puede tener una adecuada velocidad de acción para muchos usos oftálmicos, sin embargo se usa como preservativo secundario. Por otro lado Kohn et. al. (28) establece que el clorobutanol al 0.5% requiere de un período de contacto de 12 hrs. para esterilizar la solución de prueba. Brown y Norton (34) establecen que el clorobutanol es un agente efectivo para destruir cultivos de *Pseudomonas* y *Proteus* durante tiempos de contacto prolongados (usualmente varias horas). Puede establecerse que el clorobutanol cuando es calentado hidroliza al HCl, produciendo una disminución en el pH de la solución resultante. A temperatura alta también se observa esta acción, pero a menor velocidad.

d) Clorexhidina.- Este compuesto fue descrito previamente en 1954 por Davies et. al. como un potente compuesto antimicrobial. El modo de acción de este compuesto es descrito por Hugo y Longworth (35), la clorexhidina reacciona con la célula, causando una desorientación de la membrana lipoprotéica. El resultado es que la membrana no crece y no cumple su función como una barrera osmótica. De acuerdo a Anderson, el Código Farmacéutico Británico y el Formulario Farmacéutico Australiano APF reconocen al acetato de clorexhidina (así como otros compuestos) como preservativo para soluciones oftálmicas. Desafortunadamente este compuesto es incompatible con algunos-



Efecto de 100 mg/100 ml. de Clorobutanol sobre la morfología epitelial después de 1 hr. de exposición. A, note la prominencia de las arrugas intercelulares indicadas por las puntas de las flechas las cuales son características de la segunda exposición de la capa celular. B, pareja de dos superficies restantes.

de los ingredientes activos de las soluciones oftálmicas, como fue demostrado por Humberstone. El compuesto causa un precipitado cuando está en contacto con iones sulfato. La clorexhidina no está listada como preservativo adecuado por la U.S.P. -- XVI.

e) Parabenos.- Aalto et. al. (36) mostró que los metil, etil, propil, y butil ésteres del ácido p-hidroxibenzoico son efectivos a bajas concentraciones contra hongos y bacterias Gram (+) y menos efectivos contra bacterias Gram (-). Mostró que los ésteres son más fungistáticos que fungicidas y sugiere el uso de combinaciones para alcanzar concentraciones mucho más altas en soluciones acuosas. Los p-hidroxibenzoatos son igualmente efectivos contra microorganismos en soluciones ácidas o neutras en el rango de pH de 4 a 7.

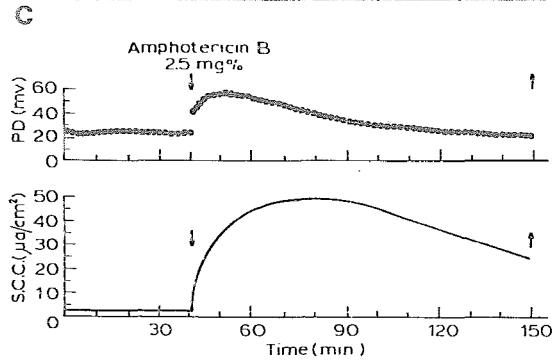
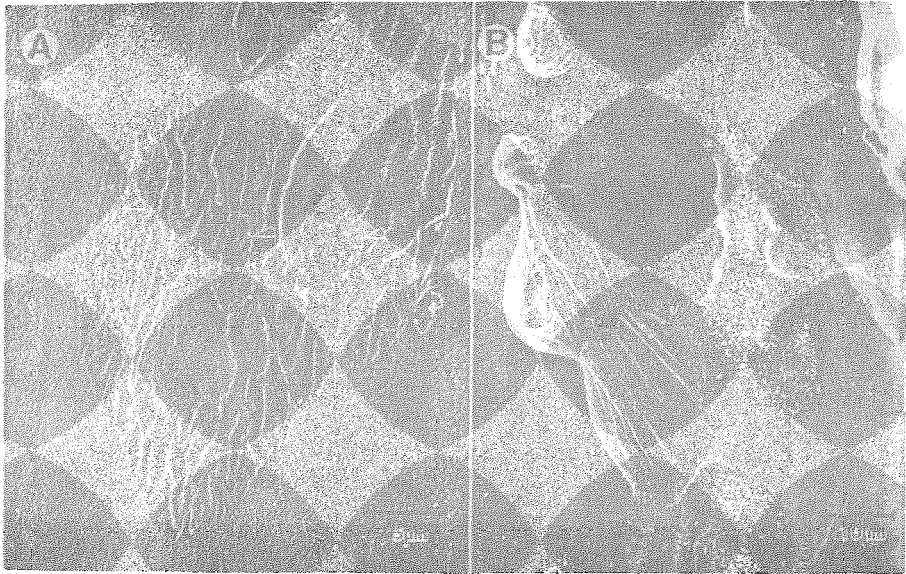
Hugo y Foster (37) encontraron una especie de P. aeruginosa resistente obtenida de un ojo humano infectado, cultivada en solución de ésteres del ácido p-hidroxibenzoico sin previa adaptación. Montgomery y Halsall no coinciden con el descubrimiento de Hugo y Foster estableciendo que las concentraciones usadas fueron insuficientes (metil 0.02% + propil 0.001%). Se basan en que con 0.008% (concentración total de éster), la combinación es bacteriostáticamente mínima y probablemente bactericida. Foster señala que 0.008% (metil-propil, 2:1) de concentración total del éster es bacteriostática para-

P. aeruginosa. Para producir una actividad bactericida, es necesario tener una combinación total de 0.2% de parabenos y a esta concentración, los esteres son irritantes al ojo. La Farmacopea Australiana especifica el uso de 0.1% de p-hidroxibenzoatos. Anderson indica que los esteres de p-hidroxibenzoato deben ser considerados insatisfactorios y no los recomienda como preservativos de soluciones oftálmicas.

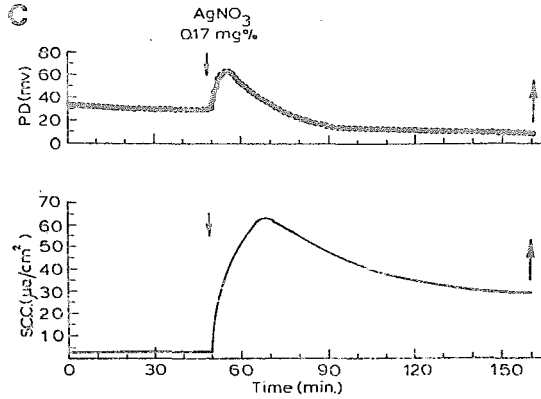
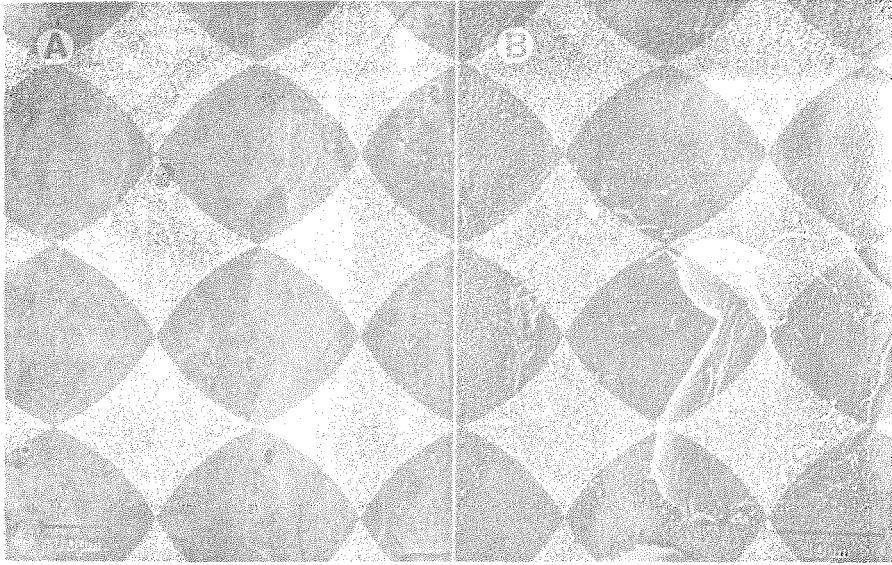
Brown y Norton (34) indican que la P. aeruginosa tiene la capacidad de utilizar los p-hidroxibenzoatos como una fuente de carbono, y excluye su uso como preservativos oftálmicos.

f) Clorocresol.- Klein et. al. (33) establece que las soluciones al 0.1% de este agente son seguras pero causando dolor a los ojos. Brown y Norton (34), en su lista de preservativos adecuados recomiendan el clorocresol al 0.05%. De acuerdo a Russell y colaboradores (31), el clorobutanol debe ser excluido del Código Farmacéutico Británico.

g) Alcoholes.- Brewer et. al. (38) ensayo 43 soluciones oftálmicas conteniendo alcohol feniletílico y mostró que dos tienen un mínimo crecimiento en siete días y son estériles en 14 días. 25 soluciones sin alcohol feniletílico son establecidas para contener P. aeruginosa viable. Aconseja el uso de este alcohol como preservativo. De acuerdo a Brown y -



Efecto de Amfotericina B sobre el epitelio, A, superficie morfológica después de 45 min. de tratamiento con 0.25 mg/100 ml. de amfotericina B. la cabeza de las flechas sobre los anillos indican, posiblemente orificios transmembrana. B, superficie morfológica de la córnea tratada con 2.5 mg/100 ml. de amfotericina B como se muestra en C.C., estimulación del epitelio en el potencial corneal (PD) y en el transporte del ION por amfotericina B. Córnea, fijada a 150 min.



Influencia de 0.17 mg/100 ml. de AgNO_3 sobre el epitelio. A, superficie morfológica que acompaña a la córnea fijada de acuerdo al pico respuesta del transporte del ION. B, una modificación de la superficie es encontrada cuando la córnea es fijada a 150 min - Enc. C, Estimulación del potencial corneal (PD) y -- transporte de ION por AgNO_3 .

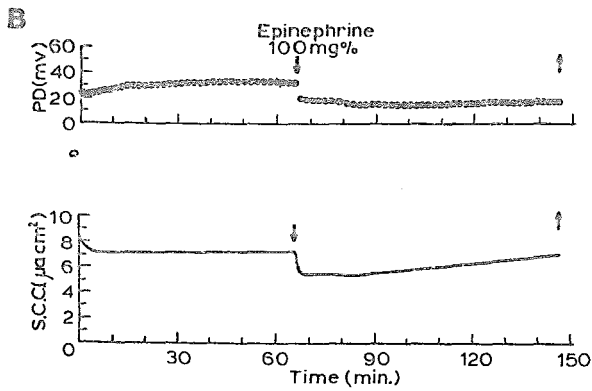
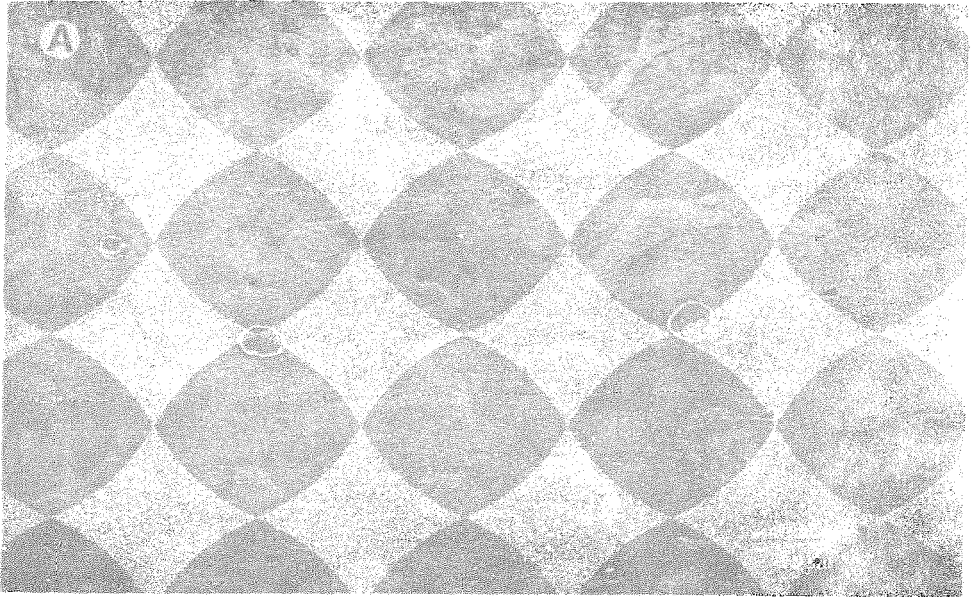
Norton (34), se ofrecen evidencias con poco apoyo para el uso de este alcohol como preservativo oftálmico.

h) Alcohol feniletílico.- Grote y Woods (39) establecen que el alcohol feniletílico no es irritante en los ojos de conejos. En una solución 0.3% no destruye la acción antiséptica natural de la lisozima normalmente presente en el flujo lacrimal. Una solución al 0.3% tiene una tensión superficial ligeramente menor que la del agua y así seguirá una mejor penetración de la solución oftálmica. El agua de rosas (la cual contiene alcohol natural feniletílico) es usada en sus preparaciones oftálmicas.

i) Combinación de preservativos.- Kvanne reportó que después del uso de tetracaína al 0.05% y al 0.01% con compuestos cuaternarios de amonio, cloruro de benzalconio, cloruro de cetil piridinio y bromuro de cetrímonio no reportaron alergia sensibilizante por un período de 3 años. Establece que la buena estabilidad química y solubilidad en agua son las ventajas de esta combinación.

Neal L. Burstein y Stephen D. Klyce (40) investigaron los efectos de algunos componentes de las preparaciones oftálmicas en córneas aisladas de conejo, estudiándolas por control continuo electrofisiológico, seguido por fijación y registrados en un microscopio electrónico. Encontraron que el clo-

ruro de benzalconio (0.001%), tимерosal (0.0004%) y anfotericina B (0.0025%) incrementa el transporte, con lo que decrece la resistencia epitelial. El nitrato de plata (0.00017%) simula un transporte con leve daño de la morfología celular. El clorobutanol (0.1%) produce una casi completa pérdida de la capa de células en forma de escamas.



Efecto de 100 mg/100 ml. de epinefrina sobre el epitelio. A, Prominente núcleo (punta de flechas) en la capa superficial corneal indica una contracción anormal. B, - El potencial corneal (PD), el transporte del ión - - (SCC), el PD/scc (R) son abatidos por esta concentración de epinefrina adicionada a 60 min. preparación fijada por registro de microscopio electrónico (SEM) a 150 min.

PRUEBA DE IRRITABILIDAD EN CONEJOS.

Las pruebas de irritación ocular son realizadas no solamente en preparaciones oftálmicas sino también para preparaciones cosméticas y algunas preparaciones de aplicación tópica que pueden introducirse accidentalmente en el ojo.

El medicamento es instilado en un saco conjuntival de 3 conejos en cantidades DD 0.1 ml ó 0.1 g. El otro ojo permanece intratado y sirve de control. Se efectúan observaciones inmediatamente y 1hr, 2hr, 4hr, 24hr, 48hr y 72 hr posteriores a la instilación.

El grado de irritación ocular es registrado por el método de Draize (40) el cual registra el grado de irritación de la córnea (opacidad y área comprendida) con un registro de 0 a 4; iris con un registro de 0 a 2; conjuntiva (enrojecimiento de 0 a 3, quemosis de 0 a 4, descarga de 0 a 3).

Se han efectuado modificaciones a la prueba de irritabilidad propuesta por Draize y las más recientes aceptadas por el Federal Regist (1972) se encuentran resumidas en la tabla siguiente: Guía propuesta por el Federal Regist. para

pruebas de irritación ocular.

Substancia de Prueba	Grupo I (5 Animales)	Grupo II (3 Animales)
Líquidos	0.1 ml/Vol.	0.1 ml/Vol.
Pasta, Espuma	50 mg/w	50 mg/w
Sólidos	50 mg/w	50 mg/w
Polvos, Gránulos o Escamas.	0.1 ml/v.	0.1 ml/v.
Aerosoles, Contenedores Presurizados.	0.1 ml/v.	0.1 ml/v.
Exposición	5 min.	24 hr.

TRATAMIENTO:

Para el grupo I, lavar durante 2 min. con 800 ml de agua inmediatamente después de los 5 min. de exposición, en un periodo de 1 hr. despues de lavar.

Para el grupo II, lavar durante 2 min. con 300 ml. de agua seguido inmediatamente de las primeras 24 hr. de exposición, en un periodo de 1 hr. después de la instilación.

CAPITULO I

B I B L I O G R A F I A

- 1.- L. Testut y Laterjet. *Compendio de anatomía descriptiva*. Salvat Editores 1968.
- 2.- B.H. Houssay. *Fisiología Humana*. Editorial El Ateneo, 4a. Ed., 1975.
- 5.- D.W. Sabiston. *Drugs* 14 (1977), 207-212.
- 6.- Murray S. Cooper. *Quality Control in the Pharmaceutical Industry* 1972, Vol. I. Ed. Academic Press.
- 9.- F.N. Martin and J.L. Mims. *Arch. Ophthalmol* 44, 561, 1950.
- 10.- J.R. Mc. Cowan and W.J. Husa. *J. Am. Pharm. Assoc. Sci.* Ed. 45, 474, 1956.
- 11.- S. Riegelman and D.G. Vaughn. *J. Am. Pharm. Assoc. Sci.* Ed. 19, 474, 1958.



19, 474, 1958.

- 12.- J.S. Friedenwald, W. F. Hughes and H. Herrman. Arch. OPHTHALMOL. 31, 279, 1944
- 13.- G. N. Oxford y A.M. Hicks. Arch. OPHTHALMOL. 13, 14, 1935
17, 797, 1937.
- 14.- F.M. Goyan y D. Reck. J. Am. Assoc. Sci. Ed. 44, 43, 1955.
- 15.- A. Lumiere and J. Chevrotier: Bull Sci Pharmacol. 20, 711
1913.
- 16.- C. G. Lund, P. Nielsen and K. Pedergaard. The Preparation
of isosmotic with Blood, Tears, and Tissue. Danish Pharma
copoeia Comission Vol. 2, 1947.
- 17.- E. R. Hammarlund y K. Pedersen-Bjergaard. J. Am. Pharm. -
Assoc. Pract. Ed. 19, 38, 1958.
- 18.- Hind and Goyan. J. Am. Pharm. Assoc. Ed. 36, 33, 1947.
- 19.- Gifford. Arch. OPHTHALMOL., 13, 78, 1935.
- 20.- Atkins and Pantin. Biochem. Jour. 20, 102, 1926.
- 21.- Neuwald, Soehring, Klingmüller. Pharmazeutische Zeitung
102, 40, 1957. 103, 12, 9158.
- 22.- Kostenbauder, H.B., and Martin, A.N., J. Am. Pharm. Assoc
Sci. Ed., 43, 401, 1954.
- 23.- Franks, A.J. Soap, Perfumery Cosmetics, March and April,
1964.

- 24.- Schulze, K.E., and Kassem M.A., *Pharm. Acta Helv.*, 38, - 358 (1963).
- 25.- Weitkamp, A. W. *J. Am. Chem.* 67, 447 (1945).
- 26.- K.C. Swan and R. Frude. *Arch OPTHALMOL*, 41, 253, 1949.
- 27.- Foster, J.H.S. (1964). *Pharm. J.* 192, 429.
- 28.- Kohn, S.R., Gershenfeld, L., and Barr, M. (1963). *J. Pharm. Sci.* 52, 967-974.
- 29.- Lawrence, C.A. (1955). *J. Amer. Pharm., Sci. Ed.* 44, 457 464.
- 30.- Riegelman, S., Vaughn, D.G., Jr., and Okumoto, M. (1956) *J. Amer. PHARM. ASS., Sci. Ed.* 45, 93-98.
- 31.- Russell, A.D., Jenkins, J., and Harrison, I.H. (1967) - *Advan. Appl. Microbiol.* 9.
- 32.- Adair, F.W., Geflic, S.G., and Gelzer, J. (1969). *Appl.- Microbiol.* 18, 299-302.
- 33.- Klein, M., Millwood, E.G., and Walther, W.W. (1954). *J.- Pharm. Pharmacol.* 6, 725-732.
- 34.- Brown, M.R.W., and Norton, D.A. (1965). *J. Soc Cosmet. - Chem.* 16, 369-387.
- 35.- Hugo, W.B., and Longworth, A.R. (1964). *J. Pharm. Pharma col.* 16, 655-662.
- 36.- Aalto, T.R., Firman, M.C., and Rigler, N.E. (1953). *J. -*

- Amer. Pharm. Ass. 42, 449-457.
- 37.- Hugo, W.B. and Foster, J.H.S. (1964). J. Pharm. Pharmacol. 16, 209.
- 38.- Brewer, J.H. Goldstein. S.W., and Me. Laughlin. C.B. - (1953). J. Amer Pharm. Ass. Sci. Ed. 42, 584.
- 39.- Grote, I.W., and Woods, M. (1955). J. Amer Pharm. Ass.- 44, 9-11.
- 40.- Draize, J.H., Woodard, G. and Calvery, H.O. J. Pharmacol. Exp. Ther. 82: 377-390, 1944.

CAPITULO II

VEHICULOS SEMISOLIDOS NO ACUOSOS Y NO IRRITANTES
PARA POSIBLE USO OFTALMICO

Es reconocido, generalmente, que una seria desventaja de las soluciones acuosas oftálmicas es su pobre biodisponibilidad, resultando de ello una reducción en el tiempo de contacto del medicamento con la superficie de absorción en el globo ocular. Esta disminución en el tiempo es debida a la pérdida que experimenta el medicamento por el drenaje, así como de la disolución del mismo por las lágrimas y el reflejo de lacrimación (1-3).

Numerosas variaciones de los tradicionales vehículos oftálmicos son tendientes a mejorar la biodisponibilidad de -- nuevos materiales en bruto, los cuales permitan al farmacéutico variar la formulación para obtener los efectos terapéuticos deseados y obtener un semisólido que sea conveniente y confortable para el paciente. Resultado de estas variaciones, se pueden citar a los geles.

Un gel es un sistema semisólido o sólido de dos componentes, por lo menos, que consiste en una masa condensada --

que contiene un líquido interpenetrado y encerrado en la misma. Cuando este sistema coherente es muy rico en la fase líquida - se le suele denominar jalea.

Los geles pueden ser catalogados, bien como sistemas de dos fases o bien como de una sola fase. La masa del gel puede estar constituida por flóculos o conjuntos de pequeñas partículas, más bien que de grandes moléculas.

Unos geles pueden contener como fase líquida agua y por esto, se les llama hidrogeles, mientras que los que consisten de un líquido orgánico se les denomina organogeles.

"CLASIFICACION DE LOS SOPORTES O VEHICULOS SEMISOLIDOS"

I.- ORGANÓGELES

EJEMPLOS

- | | |
|--------------------------------------|---|
| a) Tipo hidrocarbonado | Vaselina, gel de aceite mineral polietileno. |
| b) Grasas animales y -
vegetales. | Manteca de cerdo, aceites vegetales hidrogenados, manteca de cacao. |
| c) Soportes jabón-grasa | Gel de estearato de aluminio -- aceite mineral. |
| d) Organogeles hidrófilos | Soportes carbowax, unguento de polietilenglicol. |

2.- HIDROGELES.

- | | |
|----------------------------|---|
| a) Hidrogeles orgánicos. | Pasta de pectina, jalea de goma de tragacanto. |
| b) Hidrogeles inorgánicos. | Gel de bentonita, geles de silicato magnésico aluminio coloidal |

3.- SEMISOLIDOS TIPO EMULSION.

a) Soportes emulsionados.-

I.- Agua en aceite (absorción).

Vaselina hidrófila, lanolina,

II.- Aceite en agua.

Soporte anhidro tween.

b) Soportes emulsionados.

I.- Agua en aceite

Lanolina anhidra, unguento de agua de rosas.

II.- Aceite en agua

Ungüento hidrófilo.

SINERESIS Y TURGENCIA. - Cuando a un gel se le deja en reposo durante algún tiempo, muchas veces se contrae por sí misma y expulsa algo de su líquido; este fenómeno conocido por *sinéresis*, se cree que es debido a un continuo engrosamiento de la matriz o estructura fibrosa de la gel con el consiguiente efecto de exprimición.

El término denominado "sangría" o "exudación", es utilizado para denominar al fenómeno de liberación de aceite o de agua de los soportes de los ungüentos, generalmente es consecuencia de una estructura deficiente del gel más que de la contracción que implica la *sinéresis*.

El fenómeno opuesto a la *sinéresis* es la *turgencia*, en la cual el gel toma mayor cantidad del líquido y aumenta de volumen. Cuando los geles toman líquido exterior sin experimentar un incremento apreciable de volumen, se le denomina *inhibición*. Únicamente aquellos líquidos capaces de solvatar a un gel dan lugar a la *turgencia*.

Recientemente la gelificación de varios solventes no polares de nuevos materiales farmacéuticos son reportados para tener aplicación como bases tipo oleaginosas (4). La versatilidad y aplicabilidad de recientes materiales farmacéuticos ofrecen nuevas oportunidades para la formulación de bases oleaginosas. La estabilidad de esas bases, en algunos casos, mejora su

actividad debido a la liberación del medicamento incorporado en la base.

Raymond W. y Charles H. Becker (5) investigaron un polímero no emulsificable de alto peso molecular, estearato de sodio grado alimenticio y un tipo de sílica micronizada fundida, los cuales son gelificados con diferentes solventes no polares y comparados con dos vehículos tradicionales, como lo son el petrolato blanco y el aceite hidrocarbonado en combinación con un gel ceroso.

Sus investigaciones están conducidas a desarrollar bases para ungüentos oftálmicos, libres de agua que puedan mantener su consistencia hasta el momento de su aplicación.

La descripción de estas bases, así como su modo de preparación se describen a continuación en la tabla I:

T A B L A - I .

BASE	PORCIENTO	METODO DE PREPARACION
1.- Petrolato blanco -		
2.- Aceite hidrocarbonado, combinación de gel cerosa.		
3.- Sílica fundida micronizada.	12.0	

BASE	PORCIENTO	METODO DE PREPARACION
Alcohol hexadecílico	86.0	
Alcohol estearílico U.S.P.	2.0	A.
4.- Polímero no emulsifi- cable peso molecular 8003	10.0	B.
Aceite mineral lige- ro U.S.P.	90.0	
5.- Estearato de sodio - grado alimenticio.	10.0	C.
Alcohol hexadecílico	90.0	

PREPARACION DE LAS BASES:

Método A.- El vehículo líquido es puesto en un vaso y calentado en un baño de agua con agitación a 90°C. La matriz del polímero o sólido es adicionada con agitación continua y calentando hasta obtener una dispersión homogénea o una gelación, el semisólido resultante es enfriado a temperatura ambiente.

Método B.- El vehículo es calentado a 110-120°C en un vaso. La matriz y todas las modificaciones son adicionadas al vehículo con una agitación moderada hasta lograr una completa dispersión o disolución. La mezcla se continua agitando y se vierte en forma de capa delgada sobre una hoja de aluminio colocada sobre un baño de hielo-acetona con temperatura aproximada de 5°C hasta obtener la gelificación.

Método C.- La matriz es suspendida o disuelta en pequeñas cantidades de agua destilada caliente (85-90°C). Esta mezcla es entonces adicionada al vehículo previamente calentado en una cápsula de evaporación y, la combinación vehículo-mezcla es calentada hasta que toda el agua es removida por evaporación. El material resultante es posteriormente, enfriado a temperatura ambiente, pulverizado finalmente con una espátula hasta obtener pequeñas partículas semisólida.

Los nuevos materiales introducidos como agentes gelificantes en los diferentes vehículos fueron investigados en estudios preliminares para determinar si los productos gelados pueden ser aplicados como bases para ungüentos oftálmicos. Las bases listadas en la tabla I son escogidas como un resultado de diversas pruebas, entre las que se encuentra:

PRUEBA DE CONSISTENCIA.- La determinación de la temperatura a la cual la base empieza a reblandecerse es acompañada por inmersión de las tres cuartas partes de un frasco de boca ancha de 10 ml. conteniendo aproximadamente 3 g. de la base en sayada en un baño maría de temperatura controlada. Un balón de acero inoxidable de 1.1 g. es colocado en la superficie de la base. Cuando el punto de apoyo del balón es cubierto completamente por el ungüento, la temperatura es registrada y denominada como temperatura del punto de consistencia. La temperatura de consistencia o puntos de reblandecimiento de las bases almacenadas en viales de vidrio tipo I decrecen en el siguiente orden: Base 5 < Base 2 < Base 4 < Base 1 < Base 3.

PRUEBA DE ABSORCIÓN DE AGUA.- En ella el "número de agua" es empleado como un parámetro que permite la determinación del porciento de agua absorbida por una base dada. Se pesan aproximadamente 0.01 g. de la base y se coloca en una cápsula de evaporación; se calienta a una temperatura tal que la base empiece a reblandarse. Cantidades de 0.5 ml. de agua des-

tilada comienzan a adicionarse con agitación fuerte. La base es retirada y enfriada a temperatura ambiente. Este procedimiento se continúa hasta que el agua es expulsada de la base después del enfriamiento. La relación de la cantidad de agua absorbida por cantidad de base es usada para el cálculo del número de agua de acuerdo a la ecuación I:

$$\text{Número de agua} = \frac{\text{ml. de agua absorbida}}{\text{g. de base usada}}$$

Los números de agua calculados indican el grado de absorción acuosa de las bases, así como la liberación del fármaco de la base. Los valores obtenidos para las diferentes bases decrecen en la siguiente forma:

Base 3 < Base 5 < Base 2 < Base 4 < Base 1. La base 3 decrece su capacidad de absorción de agua después del almacenaje inicial de 40-50°C. Las bases restantes incrementan o mantienen su capacidad de absorción después de ser almacenadas a las diversas temperaturas que indica la tabla II.

T A B L A - I I

Números de agua de las bases almacenadas en contenedores de vidrio tipo I, a diferentes intervalos de tiempo y temperaturas seleccionadas.

BASE No.	SEMANAS	0°	TEMPERATURAS DE ALMACENAJES		
			30°	40°	50°
1	0 ^a	17.0 ^b	17.0	17.0	17.0
	2	19.0	15.0	12.6	16.2
	4	16.9	15.4	13.5	15.4
	12	16.7	15.6	21.0	16.4
	24	15.0	22.0	20.0	18.0
2	0	24.8	24.8	24.8	24.8
	2	20.6	20.7	20.7	19.2
	4	18.6	17.2	14.5	20.6
	12	18.7	18.6	15.0	16.8
	24	20.0	20.9	16.7	16.7
3	0	76.8	76.8	76.8	76.8
	2	33.6	78.0	68.0	77.8
	4	32.8	64.5	54.5	72.0
	12	35.0	41.7	37.3	20.0
	24	49.2	39.2	37.2	20.0
4	0	21.0	21.0	21.0	21.0
	2	18.5	16.4	19.2	20.8
	4	16.3	16.3	18.1	16.8
	12	16.7	16.1	23.8	16.9
	24	18.5	17.1	20.1	10.6
5	0	42.6	42.6	42.6	42.6
	2	46.6	40.8	47.8	43.8
	4	48.7	54.9	48.0	38.8
	12	48.9	50.0	49.0	32.3
	24	50.1	50.0	54.0	34.1

a) = Tiempo cero, definido como el período de 24 hrs. necesario para preparar la prueba de la base para ungüentos inicial.

b) = Indica que todos los valores tienen una variación de + 3.

El incremento en la absorción de agua de las bases 1, 2 y 4 se muestran independientes de la temperatura a la cual fueron almacenadas. Es posible que la base sea alterada ligeramente en su arreglo físico molecular cuando es sometida a diversas temperaturas, o algunas impurezas en la base pueden causar emulsificación ligera. La tendencia a la emulsificación puede causar un incremento en la absorción de agua por la base en un tiempo prolognado.

Para comparar la velocidad de liberación de las diferentes bases, se incorporó un principio activo, frecuentemente usado en productos oftálmicos, el cloruro de pilocarpina, el cual es pulverizado finamente y adicionado a cada una de las bases en proporción del 4% por cada 30 g. de base utilizada, encontrándose que el orden de liberación de las bases es el siguiente: Base 3 < Base 5 < Base 4 < Base 2 < Base 1.

Considerando los parámetros experimentales, determinación de la temperatura de reblandecimiento, absorción de agua, estudios de viscosidad y velocidad de liberación del principio activo, Raymond W.J. y Ch. H. Becker concluyen que la BASE 4 es la que muestra las mejores propiedades, sin embargo, su investigación esta limitada a ciertos parámetros en vitro, los cuales pueden ser usados para obtener una base selecta para uso en ungüentos oftálmicos.

Tellini, N. (6) en sus experimentos, investiga la irritación y tolerancia de un determinado número de vehículos, de composición química y características físicas diferentes.

El mayor número de las bases semisólidas empleadas son hidrogeles orgánicas, preparadas con diferentes hidrocoloides. Una atención especial es dedicada a geles conteniendo polímeros de carboxivinilo, en vista de sus propiedades biológicas y físicoquímicas favorables (7,8). Dos bases anhidras, solubles en agua conteniendo polímeros de carboxivinilo, son recientemente propuestas para posible uso oftálmico (9), las cuales también son ensayadas.

Vehículos tipo emulsión e hidrogeles inorgánicas, no se consideran en vista de su compleja estructura y difícil esterilización, o de posibles efectos nocivos debido a la presencia de agentes de superficie activa.

La preparación de los vehículos listados en la tabla III son preparados por uno de los siguientes métodos:

Método A.- El polímero es adicionado en agua a temperatura ambiente con agitación hasta lograr la homogeneidad de la gel.

Método B.- El polímero es adicionado en el vehículo -

líquido con agitación. La mezcla es mantenida a 5°C durante toda la noche, después de lo cual resulta una gelación completa.

Método C.- El polímero es adicionado con agitación en el vehículo líquido, la dispersión es neutralizada con una base apropiada hasta producir la gel.

Método D.- Un gel homogéneo resulta de la adición de la sal de sodio del polímero, preparado como se indica en (12); en agua a temperatura ambiente con agitación.

Método E.- La dispersión del polímero en el vehículo líquido es calentada con agitación a 85-95°C y neutralizada -- con la amina para producir el organogel.

Los vehículos oleaginosos 3 y 4 (tabla V) son preparados por fusión de los componentes, y se procede a enfriar la mezcla abajo de la temperatura ambiente con agitación.

Las bases listadas en la tabla IV son preparadas por adición a los vehículos (100 g) de la cantidad requerida de -- principio activo, las bases son pulverizadas en un molino giratorio dos veces para obtener una dispersión homogénea de la -- sustancia. La cantidad de polímero de carboxivinilo y disopropenolamina son modificadas y comparadas con las indicadas para el gel 9 en orden para conferir a las bases terminadas las ade

cuadas propiedades reológicas las cuales son aproximadamente -
equivalentes para el gel 9 (fig. 1).

TABLA - III

COMPOSICION, METODOS DE PREPARACION Y DATOS DE IRRITACION OCULAR DE LOS HIDROGELES (1-13) Y DE LAS BASES ANHIDRAS SOLUBLES EN AGUA (14-15)

BASE	COMPOSICION, % w/w	METODO DE PREPARACION (a) Y NOTAS	CLASIFICACION DE LA IRRITACION CONJUNTIVAL							
			A ENROJECIMIENTO		B QUEMOSIS		C PERIDIDA		A + B + C	
			5 min.	60 min.	5'	60'	5'	60'	5'	60'
1	Hidroxipropilcelulosa 3.00 Agua destilada 97.00	A	1	0	0	0	1	0	2 (MILL)	0 (NI)
2	Carboximetilcelulosa sodica 3.00 Agua destilada 97.00	A	0	0	0	0	0	0	0 (NI)	0 (NI)
3	Carboximetilcelulosa sodica 2.00 Polietylenglicol 200. 24.50 Polietylenglicol 400. 24.50 Agua destilada 49.00	B	2	3	1	2	2	1	5 (MGL)	6 (SI)
4	Polímero Carboxivinilico 0.30 Hidróxido de sodio 0.14 Agua destilada 99.56	C	0	0	0	0	0	0	0 (NI)	0 (NI)
5	Sal sodica del polímero Carboxivinilico 2.00 Agua destilada 98.00	D	1	0	0	0	1	0	2 (MILL)	0 (NI)
6	Polímero Carboxivinilico 0.30 Trietanol amina 0.54 Agua destilada 99.16	C	0	0	0	0	0	0	0 (NI)	0 (NI)
7		C	0	1	0	0	0	0	0 (NI)	1 (MINI)

TABLA - III

COMPOSICION, METODOS DE PREPARACION Y DATOS DE IRRITACION OCULAR DE LOS HIDROGELES (7-13) Y DE LAS BASEA ANHIDRAS SOLUBLES EN AGUA (14-15)

BASE	COMPOSICION, % w/w	METODO DE PREPARACION (a) Y NOTAS	CLASIFICACION DE LA IRRITACION CONJUNTA							
			A		B		C		A + B + C	
			ENROJECIMIENTO	QUEMOSIS	PERDIDA					
			5 m.in.	60 m.in.	5'	60'	5'	60'	5'	60'
8	Polímero Carboxivinílico 0.30 Diisopropanolamina 0.16 Agua destilada 99.54	C pH=53	0	1	0	0	1	0	1 (MinI)	1 (MinI)
9	Polímero Carboxivinílico 0.30 Diisopropanolamina 0.48 Agua destilada 99.22	C	0	0	0	0	0	0	0 (NI)	0 (NI)
10	Metil p-Hidroxiben	C	0	1	0	0	0	0	0 (NI)	1 (MinI)
11	Polímero Carboxivinílico 0.30 Diisopropanolamina 0.95 Agua destilada 98.75	C	1	1	0	0	1	1	2 (MILL)	2 (MILL)
12	Polímero Carboxivinílico 0.30 Polioxietilenglicol (15) 3.20 Cocoamina 96.50 Agua destilada	C	2	3	2	4	2	1	6 (SI)	8 (EL)
13	Polímero Carboxivinílico 0.30 Polioxietilenglicol (15) 1.60 cocoamina 0.07 Hidroxido de sodio 98.03 Agua destilada	C	1	2	1	3	1	1	3 (MILL)	6 (SI)

TABLA - III
(CONTINUACION)

COMPOSICION, METODOS DE PREPARACION Y DATOS DE IRRITACION OCULAR DE LOS HIDROGELES
(1-13) Y DE LAS BASES ANHIDRAS SOLUBLES EN AGUA (14-15)

BASE	COMPOSICION, % w/w	METODO DE PREPARACION (a) Y NOTAS	CLASIFICACION DE LA IRRITACION CONJUNTIVAL							
			A		B		C		A + B + C	
			5 min.	60 min.	5'	60'	5'	60'	5'	60'
14	Polímero Carboxivinílico 1.36 Polioxietilenglicol (15) 0.57 cocoamina 68.83 Polioxietilenglicol 1400 29.24 Polioxietilenglicol 1200	C	2	3	1	1	3	2	5 (MOL)	6 (SI)
15	Polímero Carboxivinílico 1.50 Polioxietilenglicol (15) 0.53 cocoamina 1.44 Alcohol Hexadecílico 38.40 Polietilenglicol 200 58.12 Polietilenglicol 400	E c.6. Ref. 5	2	2	1	1	3	1	6 (SI)	4 (MOL)

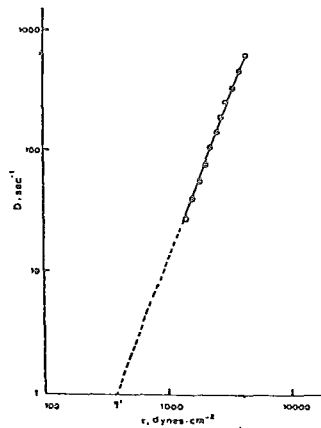
TABLA - IV

DATOS DE COMPOSICION E IRRITACION DEL OJO POR VEHICULOS EXPLORATORIOS EN LA GEL 9

BASE NO.	COMPOSICION, % w/w	CLASIFICACION DE LA IRRITACION CONJUNTIVAL							
		A		B		C		A + B + C	
		ENROJECIMIENTO	QUEMOSIS	PERDIDA	A + B + C	5 min.	60 min.	5'	60'
5(a)	Polímero Carboxivinílico 0.50 Diisopropanolamina 0.80 Formocortal (c) 0.05 Agua destilada 98.65	0	0	0	0	0	0	0(NI)	0(NI)

- (a) El vehículo es opaco, debido a la presencia de droga suspendida.
- (b) 11 β -Hidroxi-6 α -Metilpregn-4-Ena3, 20 Diona.
- (c) 3-(2 cloroetoxi)-6-Formil9 α Fluoropregna-3-5-Dieno-11 β, 16 α, 17, 21,-Tetra-
 [20- Ona 2] Acetato 16 α, 17 α Acetonido.

REOGRAMA BILOGARITMICO DE LA GEL 9



(FIGURA - 7)

BASES PARA EVALUACION:

A.- Los primeros tres vehiculos de la tabla III son geles derivados de celulosa. De acuerdo con los reportes de los oftalmólogos, los geles de goma de celulosa son deseables como bases de ungüentos. La preparación y propiedades farmacéuticas favorables de algunos ungüentos oftálmicos preparados con carboximetilcelulosa sódica son reportados por Goldstein (10). Los resultados presentes confirman las buenas propiedades de los vehiculos de celulosa; las bases 1 y 2 son prácticamente carentes de propiedades irritantes. La adición de polietilenglicoles a la gel 2, da una base (gel 3), que produce de moderadas a severas irritaciones con enrojecimiento e hincha-

zón durante el tiempo de observación (1 hr.).

Las bases 4 y 13 son geles acuosos donde el agente gelificante es en todos los casos el mismo polímero de carboxivínilo, el cual es neutralizado con diferentes agentes a un pH neutro (7.0 ± 0.1). En las bases 8 y 11 el agente neutralizante (diisopropanolamina) es adicionado en pequeñas o grandes cantidades respecto a lo requerido para la neutralización, dando -- así una gel moderadamente acídica (pH 5.3) y alcalino (pH 8.4) respectivamente. El pH 8.4 de la base II produce una mayor -- irritación que a pH menor de la gel 8.

Los agentes neutralizantes son todos satisfactorios -- en el punto normal biológico, excepto polioxietilencocoamina, -- que produce una gel muy irritante (gel 12). Las propiedades -- irritantes se reducen cuando la cocoamina es reemplazada en -- parte con hidróxido de sodio, como en la base 3. La cocoamina -- es ensayada puesto que es recomendada por los fabricantes del -- polímero carboxivinílico como un agente neutralizante en casos -- particulares (11), y esta siendo introducido por otros autores (9) en bases anhidras solubles en agua (bases 14, 15), las bases 7 y 10 contienen disuelto parahidroxibenzoato de metilo en una proporción de 0.1%. Este preservativo es adicionado para verificar si confiere propiedades irritantes a los vehículos. -- Perozzi (12) estableció que los ésteres del ácido parahidroxibenzoico son intolerables por la conjuntiva. Realmente, las ge

les presevadas son más irritantes, pero solamente en un grado mínimo con los comparados con los vehículos originales, geles 6 y 9.

Las bases anhidras solubles en agua (11, 13) son reportadas y ensayadas de acuerdo a sus propiedades físicas favorables (9), así como su estabilidad, pH, lubricantes, etc. como los indicados en la tabla III esos vehículos exhiben propiedades moderadas o severas de irritación produciendo principalmente una lacrimación y enrojecimiento prolongados estos efectos adversos son debidos probablemente a la presencia de polioxietilencocoamina (11), es palpable que estos materiales deben ser excluidos lo más posible en la formulación de vehículos oftálmicos.

De todos los geles listados en la tabla III, los menos irritantes son 2, 4, 6 y 9 (carboximetilcelulosa, polímero carboxivinílico neutralizado con hidroxido de sodio, trietanolamina y diisopropanolamina respectivamente).

El primer vehículo es descartado de acuerdo a sus propiedades físicas desfavorables (mínima claridad, untabilidad - porcentaje grande de sólidos mezclados). De las tres geles restantes la número 9 es seleccionada porque en su formulación se basan gran variedad de vehículos medicamentosos, con excelentes características físicas y biológicas, algunos de los

vehículos explorados derivados de la base 9 se encuentran en la tabla IV, con datos de sus propiedades irritantes las cuales son prácticamente inexistentes en todos los casos.

Esto sería categóricamente fuera de las proporciones en que el polímero carboxivinílico y de diisopropanolamina en los geles, fueron variados con respecto a los indicados para la base 9 (tabla III), para mantener las óptimas características reológicas y pH en presencia del principio activo adicionado.

BASES DE REFERENCIA:

B.- Las propiedades irritantes de parafina amarilla suave B. P. (petrolato amarillo), de lanolina (BP) y de dos -- vehículos oftálmicos oleaginosos, uno de los cuales es oficial (ungüento oftálmico BP) es ensayado por la misma técnica para las bases en las tablas III y IV, para obtener datos comparativos.

Los resultados obtenidos junto con la composición de los vehículos, se encuentran en la tabla-V. La parafina suave y lanolina son ensayados por su preferencia en la formulación de ungüentos oftálmicos comerciales y oficiales.

Estos materiales no están exentos de propiedades --

irritantes y como el unguento otálmico BP, el cual esta compuesto principalmente de parafina suave.

Los unguentos otálmicos propuestos por Vander Wyk y Granston (14), número 3 en la tabla-V produce menos irritación.

TABLA - V
 "COMPOSICION Y DATOS DE IRRITACION DE BASES DE REFERENCIA"

BASE No.	COMPOSICION % w/w.	CLASIFICACION DE LA IRRITACION CONJUNTIVAL								
		ENROJECIMIENTO				QUEMOSIS		PERDIDA		A+B+C
		5 min.	60 min	5'	60'	5'	60'	5'	60'	
1	Parafina amarilla (BP).	1	2	0	0	0	2	1	4	
2	Lanolina (BP)	2	2	0	0	0	1	2	3	
3(a)	Miristato de iso- propilo 66.6									
	Lanolina 16.7	1	2	2	2	1	0	2	0	
	Alcohol cetili- co 16.7									
4	Unguento oftálmico (BP) 5.0									
	Parafina amarilla suave 80.0									
	Lanolina 10.0	1	2	0	0	1	2	2	4	
	Parafina Líquida 5.0									

(a) - Cf. ref. 16

Los resultados anteriores pueden ser posiblemente relacionados con las propiedades reológicas de los vehículos. Realmente los vehículos 1, 2 y 3 en la tabla-V exhiben un tipo de flujo plástico, en el cual la base 3 es menos irritante, compuesta principalmente de miristato de isopropilo (66.6%) y los geles acuosos de carboxivinilo muestran un flujo pseudoplástico. Algunos reogramas típicos (curvas superiores) y de esas bases determinadas a 30°C a velocidad baja de corte se muestran en la (fig. 2).

(FIGURA - 2)

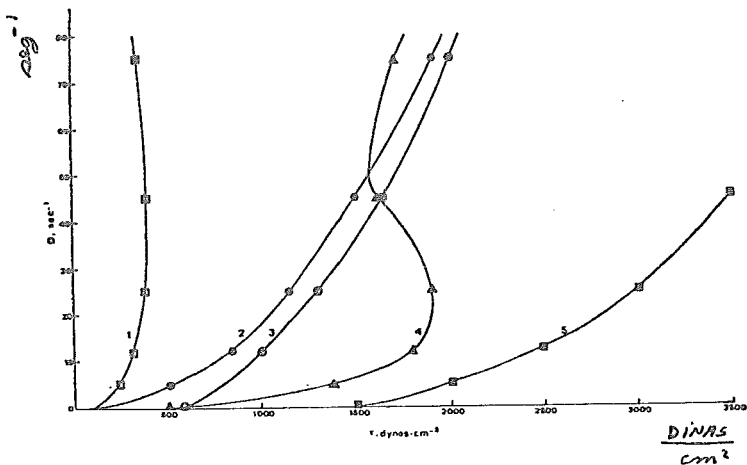


Fig. 2.- Reogramas (curvas superiores) a bajas velocidades de corte, determinadas a 30°, de la base N° 3, tabla III (1); gel N° 9 de Carboxivinilo, Tab I (2); parafina amarilla - suave (3); base N° 4, Tab. III (4); lanolina anhidra (5). Los primeros dos vehículos parecen exhibir flujo pseudo-plástico, mientras que los otros muestran un tipo de flujo plástico.

Los datos reológicos para la parafina suave (petrolato) y para lanolina son basados de acuerdo con los reportados por Boyland (15, 16).

Tellini N. basado en sus experimentos evidenció la ausencia de propiedades irritantes y la buena tolerancia de algunos geles acuosos preparados con un polímero de carboxivinilo en comparación con unos pocos materiales tradicionales grasos, vehículos oleaginosos y bases anhidras solubles en agua; concluyendo que una gel acuosa (número 9 en la tabla III) provee-

un excelente punto de partida para la preparación de vehículos para productos otálmicos comunes.

REGISTRO CONJUNTIVAL Y DESCRIPCION DE LA IRRITACION:

A.- Enrojecimiento (se refiere a la conjuntiva palpebral y -
bulbar, excluyendo la córnea y el iris).

Vasos Normales -----	0
Vasos Inyectados Superior a lo Normal-----	1
Más difundido, color rojo intenso, Vasos individuales no discernibles fácilmente.-----	2
Rojo Fuerte Difundido.-----	3

B.- Quemosis.

Sin inflamación-----	0
Alguna inflamación superior a lo normal (incluye membrana nictitante).-----	1
Inflamación Obvia con Parcial Inversión de los Párpados-----	2
Inflamación con Párpados Parcialmente Cerrados-----	3
Inflamación con Párpados semi a Totalmente Cerrados-----	4

C.- Pérdida o Descarga.

Sin Pérdida-----	0
Alguna Cantidad Diferente a la Normal (no incluye peque-	

ñas Cantidades Observadas en el Canto Interior de Anima-
les Normales).-----1

Pérdida con Humectación de los Párpados y Pestañas-----2

Pérdida con Humectación de los Párpados, Pestañas y Area
Considerable Alrededor de los Ojos-----3

Registro (A + B + C).-----Total Máximo=10

0-----No Irritante----- (NI).

1-----Mínima Irritación----- (Mín. I)

2-3-----Suavemente Irritante----- (Mil. I)

4-5-----Moderadamente Irritante----- (Mo. I)

6-7-----Severamente Irritante----- (S I)

8-10-----Extremadamente Irritante----- (E I)

CAPITULO II

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Muller W.H., Deadorff D.L., J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 45, 334; 1956.
- 2.- Luenberger, P.M.; Arch Ophthalmol, 186, 73, 1973
- 3.- "Ophthalmology Prescription Handbook", Ind. Ed. E. J. Browning Medical Publications, Tustin, Calif. 1968.
- 4.- "Atlas Cosmetic Formulary-Cold Creams and Clearing Products", Atlas Chemical Industries, Wilmington, Del, 1969, pp. 1-8.
- 5.- Raymond W. Jurgens Jr. and Charles H. Becker. J. Pharm. Sci., 63, 443, 1974
- 6.- N. Tellini,, II farmaco, Ed. Prat., 33, 434, 1978.
- 7.- Schrenzel M., Pharm. Acta. Helv., 39, 546; 1964
- 8.- Giroux J., Schrenzel M., Pharm. Acta Helv., 39, 615; 1694
- 9.- Newton D. W., Becker C. H., Torosiain G., J Pharm Sci. 62, 1538 ; 1973.
- 10.- Goldstein S.W., J. Amer Pharm. Assoc. Pract. Ed., 13, 710; 1952

- 11.- "Carbopol Water-Soluble Resins", Service Bulletin GC-36, B. F. Goodrich Chemical Co., Cleveland, Ohio, USA, p.p. - 8-9.
- 12.- Perotti A. G., *II Farmaco*, Ed. Prat., 25, 651; 1970
- 13.- Casadio S., "Tecnologia Farmaceutica", II Ed. Cisolpino - Goliandica, Milano, 1972, p. 1311.
- 14.- Vander Wyk R. W., Granston A. E., *J. Amer. Pharm. Assoc. - Sci. Ed.*, 47, 193; 1958
- 15.- Boyland J.C., *J. Pharm Sci.*, 55, 710; 1966.
- 16.- Boyland J.C., *J. Pharm Sci.*, 56, 1164; 1967.

CAPITULO III

"INFLUENCIA DE ANESTESICOS LOCALES SOBRE LA BIODISPONIBILIDAD
DE PRODUCTOS OFTALMICOS EN CONEJOS ALBINOS"

La biodisponibilidad de fármacos está influenciada, entre otros factores, por la viscosidad del vehículo, el pH, el volumen de la dosis instilada, el lagrimeo, así como por el drenaje que experimenta el fármaco en el ojo.

La viscosidad del vehículo (1-5) retarda la instilación de la solución en el drenaje, suponiendo que no influye en el lagrimeo. Estos intentos para minimizar la pérdida del fármaco, sin embargo, no están bien basados o fundamentados en información relacionada con la producción de lágrimas y/o movimiento dinámico del fluido, ni tampoco en observaciones clínicas para improvisar una respuesta biológica particular.

El pH del vehículo está considerado como un parámetro importante para la difusión pasiva de compuestos ionizables en y a través de la cornea (6).

J. W. Sieg y J. R. Robinson en sus estudios tendientes a la pilocarpina señalan que la hipótesis del pH de parti-

ción predice que la penetración máxima ocurre cuando un alcaloide está presente en la membrana como base libre neutra. Esta forma es mas soluble en lípidos que las especies ionizables por lo que penetrará rápidamente en los tejidos lipofílicos -- así como en el epitelio corneal. Puesto que el epitelio es la primera barrera corneal y los compuestos muestran marcado aumento en la penetración corneal cuando el pH del vehículo es aumentado, alcanzando un máximo a valores de pH correspondientes a sus pK_a .

Basados en el pK_I para la pilocarpina (7.15) y en estudios previos (7-11) se concluye que la penetración corneal aumenta cuando el pH de la dosis es aumentado. Ramer y Gasset (7) observan un incremento del doble cuando el pH del vehículo es aumentado de 5 a 8 y atribuyen tal incremento a un predominio de la base libre en el pH mayor.

La pérdida que experimenta un fármaco vía drenaje es un serio problema que acompaña la instilación de un medicamento dentro del ojo. Esta pérdida es proporcional al volumen instilado y puede tener una gran influencia sobre la actividad biológica de un fármaco dado, el cual es removido del área ocular, disminuyendo la cantidad disponible para ejercer un efecto local por medio de la absorción.

Concentraciones altas de fármaco en el fluido lacri-

mal son requeridas para que en pocos minutos después de la instilación se alcance la máxima actividad biológica.

Variando la viscosidad de soluciones, suspensiones y emulsiones, con sólidos de liberación sistemática, tales como los lentes de contacto (7-12), son métodos comunes intentados para reducir, o evitar, los problemas de la velocidad de drenaje y, por lo tanto, incrementar el tiempo de contacto corneal. El volumen instilado puede influir en la cantidad y velocidad de pérdida del fármaco en los aparatos de drenaje.

La adición de anestésicos locales en las formulaciones oftálmicas, principalmente soluciones, suspensiones, emulsiones y en menor grado en inyectables y ungüentos, es con la finalidad de disminuir la pérdida del fármaco por mecanismos - reflejos del ojo, (lacrimación, drenaje) permitiendo al mismo tiempo una reducción del volúmen que debe ser instilado para - asegurar una máxima actividad biológica del fármaco.

Mishima et al. (13) reporta que el volumen normal de lacrimación en los humanos es de aproximadamente 7 μ l y con - condiciones extremas puede alcanzar un valor cercano a los 3 μ l - en ambos casos el individuo permanece sin parpadear. Si se efectúa el parpadeo, el ojo humano puede expeler un volumen - promedio de 10 μ l (14). Los goteros usados en las preparaciones oftálmicas comerciales descargan aproximadamente 50-75 μ l. Cuan

do este volumen es instilado, la acción refleja del parpadeo - da lugar a que una porción de este volumen sea absorbida y la otra porción sea derramada sobre las mejillas.

De este modo, cuando el volumen de la dosis instilada es incrementado, el volumen de la solución perdida por medio - del drenaje y por derramamiento sobre las mejillas se incremen - ta. Esto sugiere que el volumen óptimo del fármaco en solución para ser instilado en el ojo no necesariamente debe de ser al - to, ya que al ser incrementado éste, también se incrementa el - volumen derramado, con lo cual un porcentaje del fármaco se -- pierde. Otro factor adicional, que complica la situación es el efecto del fluido lacrimal retornable sobre la concentración y cantidad de fármaco sobrante en el ojo.

Asignado un valor de 16%/min. a la constante de velo - cidad del fluido lacrimal retornable, resulta que el volumen - del fluido precorneal en el ojo (lacrimal sobrante instilado) - es pequeño, favoreciendo la concentración residual del fármaco. Así, la velocidad del fluido lacrimal retornable favorece un -- gran volumen instilado por exageración de la biodisponibilidad de los fármacos oftálmicos.

En sus experimentos S.S. Chral y T.F. Patnon (25) am - plian una combinación de pentobarbital sódico y fenobarbital - sódico para mantener los niveles de anestesia. Una dosis de -

33 mg. de pentobarbital sódico y 100 mg. de fenobarbital sódico /Kg. de peso corporal son suficientes, en la mayoría de los casos, para mantener anestesiados a los conejos por un período de 8-12 hrs. Con estos niveles de fármaco, la anestesia ocurre en un lapso de 15-30 min. Las dosis son aplicadas por vía intraperitoneal.

Entre las observaciones realizadas por estos autores-tenemos:

VOLUMEN DEL FLUIDO LACRIMAL.- Tomando en cuenta que el globo ocular del conejo es un poco más pequeño que el del humano, y que el primero posee un tercer párpado, la membrana nictitante, la cual ocupa algo del área del ojo, se puede explicar porqué el volumen del fluido lacrimal del conejo es menor, en proporción, que en los humanos. 7.5 μ l en el conejo y 7 μ l en el humano (13).

VELOCIDAD DEL FLUIDO LACRIMAL RETORNABLE.- La velocidad del fluido lacrimal retornable en los conejos es, aproximadamente la mitad del mostrado por los humanos (16%/min. en humanos y 7.1%/min. en conejos). Tomando en cuenta el hecho de que los conejos parpadean poco y además, la velocidad de evaporación de las lagrimas puede esperarse más alta en los conejos que en los humanos, es de esperarse que los conejos posean una gran velocidad del fluido lacrimal retornable.

La ausencia, o reducción en la velocidad de retorno - en animales anestesiados es mostrada por los resultados de las técnicas de muestreo y no muestreo, las cuales miden los cambios de concentración.

ESTUDIOS DEL DRENAJE.- Los movimientos que experimenta una solución instilada en conejos puede ser descrita como una expresión de velocidad de primer orden, la cual contiene los términos de volumen dependiente y volumen independiente. El término volumen dependiente sugiere que un movimiento simple gravitacional de la solución no es el principal mecanismo para remover el fluido.

APLICACION PRACTICA DE LOS RESULTADOS EN TERAPIA CLINICA.- De los resultados obtenidos por Sukhbir S. Chral y colaboradores, tomando en cuenta el volumen lacrimal, la velocidad de retorno del fluido lacrimal, así como el drenaje de las soluciones instiladas, es posible determinar un volumen óptimo para la instilación de fármacos en el ojo de conejos. Este volumen óptimo asegura una cantidad máxima de fármaco en el ojo con un período máximo de tiempo y, con una pérdida mínima del fármaco.

Otras consideraciones importantes que resultan de estos estudios son:

1.- El parpadeo frecuente, así como la acción reflejo producidas por la instilación del fármaco en el fluido lacri-
mal es minimizado con el uso de los anéstésicos, ya que en los casos contrarios se observa que un rápido parpadeo expulsa la solución del ojo, con una subsecuente pérdida del fármaco.

2.- La aplicación repetida de gotas, del mismo o de diferentes fármacos, es descartada tomando en cuenta la constante de velocidad de drenaje, según la cual establece que cuando una gota es seguida de una segunda, la velocidad de pérdida del fármaco en la solución es rápida y proporcional al volumen de la solución presente. Cuando dos fármacos están involucrados, el primero de ellos es más rápidamente eliminado del ojo, comparado con el segundo, y dicha pérdida esta en función de los volúmenes instilados, así como del tiempo entre las dos dosis.

3.- La sugestión de lavar el ojo con solución salina-normal o sol. amortiguadora previa a la instilación del fármaco (15, 16) de vista en forma ligera. El factor tiempo entre el lavado del ojo y la instilación de la solución influye grandemente en la velocidad de drenaje, puesto que el volumen de la solución de lavado puede permanecer en el ojo por un período grande de tiempo.

DETERMINACION DE VOLUMEN LACRIMAL POR LA TECNICA DE MUESTREO.- Cuando un volumen conocido V_i , a una concentración C_0 (peso/ μL), de tecnecio es instilada en el ojo, la solución tiende a ser diluida por el fluido lacrimal, dando una nueva concentración C . De esta concentración C es posible calcular el volumen del fluido lacrimal V_l , por medio de las ecuaciones 1 ó 1a.

$$V_l = V_i \left(\frac{C_0}{C} \right) - V_i \quad \text{1}$$

$$V_l = V_i \left(\frac{C_0}{C} + 1 \right) \quad \text{1a}$$

Las suposiciones en este método son, que se efectúa una mezcla completa y que no hay pérdida de la solución no mezclada. Esas dos suposiciones aseguran que el volumen instilado sea lo más pequeño posible.

DETERMINACION DEL FLUIDO LACRIMAL Y DE LA CONSTANTE DE VELOCIDAD DE RETORNO.- La eliminación de una dosis aplicada de medicamento o de una sustancia rastreadora seguida de la instilación en el ojo puede ser descrita por la siguiente ecuación.

$$-\frac{dc}{dt} = K(c) = \frac{F}{V_l}(c) \quad (2)$$

Donde K es la constante de velocidad de primer orden.

para el descenso en la concentración del rastreador, F es la velocidad de retorno del fluido lacrimal, V_l es el volumen lacrimal. Esta ecuación asume que la pérdida de fármaco aplicado se produce únicamente a través del retorno normal del fluido lacrimal. La integración y reareglo de la ecuación 2 nos da:

$$\log C_0 - \log C = - \frac{F}{2.303 V_l} (t) \text{ ----- (3)}$$

Sin embargo, una gráfica del log. del cambio en la concentración del rastreador VS tiempo es una relación lineal. La pendiente de la recta es la constante de velocidad, K , para el descenso en la concentración del rastreador, la cual cuando se multiplica por V_l da la velocidad de retorno (F). En la técnica de muestreo, debe recordarse que la constante de velocidad de la muestra es grande con respecto a la constante de velocidad de retorno, mientras que para la técnica de no muestreo, la cantidad de actividad puede ser sustituida por la concentración en la ecuación 3.

VOLUMEN REMANENTE DE LA DOSIS INSTILADA.- Después de instilar una gota de solución en el ojo, el volumen a varios tiempos superiores a 6 min. se puede calcular. La suposición en las siguientes derivadas es que puede ocurrir un descuido en el volumen de entrada de fluido lacrimal en los primeros 6 min. posteriores a la instilación de la solución ya que este -

volumen es pequeño en comparación con el volumen de la solución rastreadora instilada.

En la instilación de un volumen de solución rastreadora en el ojo, la concentración varía sobre la dilución, de acuerdo a una forma reordenada de la ecuación 1 o 1a.

$$C_0 V_i = C (V_i + V_l) \quad \text{-----} \quad (4)$$

ó

$$\frac{C_0}{C} = \frac{V_i + V_l}{V_i} \quad \text{-----} \quad (4a)$$

La cantidad de sustancia rastreadora remanente a un tiempo determinado esta dada por:

$$A = C V_r \quad \text{-----} \quad (5)$$

Donde A es la cantidad de fármaco y V_r es el volumen remanente. Sustituyendo C de la ecuación 1a en la ecuación 5 nos da:

$$A = \frac{V_i + C_0}{V_i + V_l} (V_r) \quad \text{-----} \quad (6)$$

Y puesto que $V_i C_0$ es igual A_0 , una puede sustituirse por $V_i C_0$ en la ecuación 6 que reordenada queda:

$$V_r = \frac{A}{A_0} (V_i + V_l) \quad \text{-----} \quad (7)$$

Y a tiempo cero:

$$Vr = Vi + Vl = Vo \quad \text{-----} \quad (8)$$

En este estudio una original y subsecuente radioactividad es usada para representar la cantidad original del rastreador A_0 , así como la cantidad de rastreador remanente A .

DETERMINACION DE LA CONSTANTE DE VELOCIDAD DE DRENAJE POR LA TECNICA DE NO MUESTREO.- Después de la instilación de una cantidad conocida de un isotopo en solución en el ojo, viene un descenso en su correspondiente actividad con una disminución en el volumen de la solución en el ojo. Es posible obtener la constante de velocidad describiendo las relaciones entre la velocidad de drenaje y el volumen de la solución presente, como se muestra en la siguiente derivación.

La cantidad de rastreador presente en la solución instilada puede ser calculada con la ecuación 9:

$$A_0 = ViCo \quad \text{-----} \quad (9)$$

Donde Co es la concentración de la sustancia rastreadora en la solución instilada. La ecuación diferencial para el cambio en la cantidad de rastreador con respecto al tiempo es esta dada por:

$$\frac{dA}{dt} = -\frac{CdVi}{dt} + \frac{Vidc}{dt} \quad \text{-----} \quad (10)$$

La ecuación 10 es derivada tomando en cuenta la base de que el cambio en la cantidad de fármaco es debida a continuas entradas y salidas del fluido lacrimal, lo cual produce un cambio en la concentración del rastreador.

Una solución completa a la ecuación 10 produce una serie de ecuaciones complejas. Para simplificar el tratamiento y seguir la solución, se asume que la velocidad de entrada del fluido lacrimal es suficientemente pequeño para ser despreciado para los primeros 5 min. posteriores a la instilación, -- el término es $\frac{dc}{dt}$ es cero y la ecuación 10 se reduce a:

$$\frac{dA}{dt} = C \frac{dVi}{dt} \quad \text{-----} \quad (11)$$

Sustituyendo a C nos da:

$$\frac{dA}{dt} = \frac{A}{V} \frac{dVi}{dt} \quad \text{-----} \quad (12)$$

o

$$\frac{dA}{A} = \frac{dVi}{V} \quad \text{-----} \quad (13)$$

La cual establece que la cantidad fraccional del rastreador remanente es igual a la fracción de volumen remanente-institilado.

Así, ya es posible examinar las relaciones entre la -

velocidad de drenaje y el volumen presente. Una relación de primer orden entre el volumen presente y la velocidad de drenaje es establecida:

$$\frac{dV_i}{dt} = -K_v V_i \quad \text{-----} \quad (14)$$

Para producir:

$$V_k - V_l = V_i e^{-k_v t} \quad \text{-----} \quad (15)$$

La cual relaciona los cambios en volumen con respecto al tiempo.

Boberg-Ans (17) observan la influencia de la inyección retrobulbar de anestésicos en humanos sobre la sensibilidad corneal y producción de lagrimas. Sus hallazgos se aproximan para verificar los resultados de T. F. Patton y J. R. Robinson, considerando la dependencia de los efectos de los anestésicos locales en la producción de lágrimas. Sus resultados, sin embargo, no pueden ser considerados cuantitativamente debido a las diferencias en el procedimiento experimental, la similitud cualitativa del efecto presenta validéz al usar con ojos en sus estudios. Boberg-Ans no intentan correlacionar los efectos de anestesia local sobre la producción de lágrimas con una posible influencia sobre la biodisponibilidad del fármaco aplicado tópicamente en el ojo.

Los anestésicos tópicos usados en forma crónica pueden inhibir la regeneración del epitelio corneal (18-19). En esos casos, tal uso puede por igual encauzar la reducción permanente en la agudeza visual (20). Además clínicamente la mayor efectividad de los anestésicos tópicos son esos que también son los más tóxicos sistemáticamente. (21).

Con el propósito de controlar el lagrimeo y/o drenaje de la solución instilada a través de medios químicos (22) se utilizan soluciones de cloruro de tetracaína, cloruro de proparcaína y cloruro de lidocaína, así como una solución de nitrato de pilocarpina en presencia de cloruro de tetracaína.

La penetración corneal de la pilocarpina puede ser descrita como una reacción de primer orden en la cual se efectúan pasos sucesivos de absorción y de eliminación. (23).

Representación de la penetración trascorneal de pilocarpina: V = volumen del Fármaco después de la instilación de la dosis, k = grado de eliminación del compuesto, KaE = constante de velocidad de absorción aparente en el epitelio, KeE = constante de velocidad de eliminación aparente del epitelio, KaS = constante de absorción aparente en el endotelio-estroma, KeS = constante de velocidad de eliminación del epitelio-estroma, $KaAH$ = constante de velocidad de absorción aparente en el humor acuoso y $KeAH$ = constante de velocidad de eliminación aparente del humor acuoso.

Cuando se tratan varios desordenes en el ojo con algunos fármacos de aplicación tópic, principalmente antibióticos, muchos oftalmólogos comienzan la terapia con una carga grande de dosis seguida por cantidades menores a intervalos regulares (24). N.L. Burstein y S.D. Klyce observan los efectos morfológicos que produce el cloramfenicol. (Fig. No. 4)

En el uso de anestésicos tópicos, la dosis inicial puede permitir que se reduzca significativamente con una pérdida mínima del fármaco en el sitio de acción.

La prueba de secreción básica es usada clínicamente para diferenciar la función de las "secreciones básicas" de las "secreciones reflejas". Los resultados reportados por T.F. Patton y J.R. Robinson (22) están referidas a la prueba de

Schirmer y a la prueba de secreción básica en conejos vista paralelamente con humanos.

Sin embargo, sus descubrimientos presentan serios problemas. Primero, la necesidad obvia para estandarizar la concentración tipo y posología de los anestésicos locales donde el grado de inhibición, producido por las lágrimas es una función de esas variables. Segundo, es la cuestión del mecanismo de la producción de las lágrimas por si mismas. La mayor premisa de la prueba de secreción básica es que la anestesia local puede inhibir a los secretores reflejos, por lo cual se permite una medida de la función de las secreciones básicas. Las secreciones básicas son sin embargo, una contribución aproximada al 50% del punto normal de lágrimas (25). Dentro de los límites cuantitativos de estas pruebas, la prueba de secreción básica en conejos supone, de una manera general, que un 60% de reducción es obtenido. Sin embargo, en conejos, con 5 gotas de cloruro de tetracaína, usando la técnica cuantitativa de dilución, se obtiene un 85% de reducción en la producción de lágrimas.

T.F. Patton y J.R. Robinson dan una serie de explicaciones para entender el mecanismo de producción de las lágrimas.

1.- El método Schirmer es, por el momento, bastante -

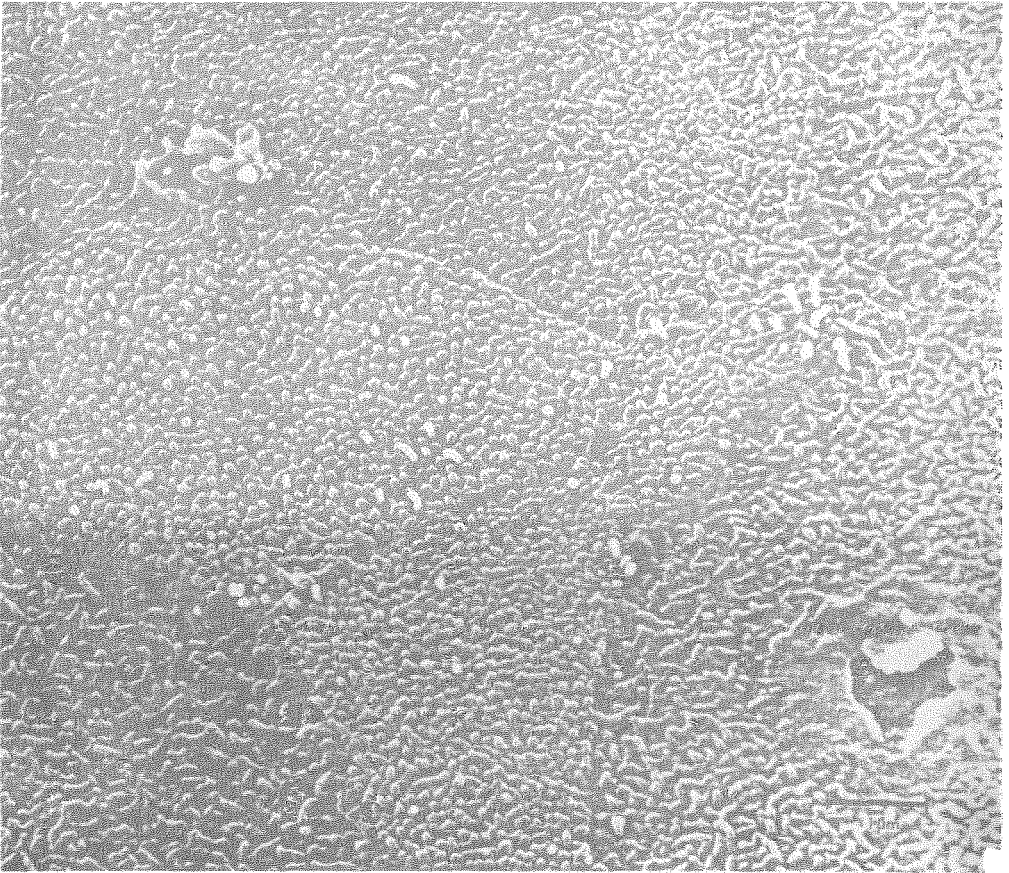


FIG. 4

Efecto del cloramfenicol sobre la estructura superficial del epitelio, note que la superficie presenta microbellos.

cualitativo y no es lo suficientemente preciso para hacer una proposición a cerca del drenaje y/o producción de lágrimas.

2.- La prueba de secreción básica no es muy usada para inhibir completamente las secreciones reflejas, por lo cual no da una medida segura de las secreciones básicas.

3.- Los anestésicos locales no disminuyen selectivamente a los secretores reflejos y, disminuyen la producción de lágrimas con un ajuste bajo.

4.- Los anestésicos locales impiden los reflejos de los músculos secretores, debido a los efectos que ejercen sobre los eferentes y abastecedores del nervio parasimpático. La razón por la cual los anestésicos no son capaces de impedir completamente las secreciones es la dificultad de llegar a todas las glándulas de secreción básica.

El descubrimiento de que es posible mejorar la biodisponibilidad de los productos oftálmicos por medio de una reducción química del lagrimeo y solución instilada en el ojo, el panorama de los anestésicos locales parece irse reduciendo.

Para ilustrar los efectos que ueden tener el lagrimeo y el drenaje, sobre la cantidad de droga instilada y disponible para la absorción, cálculos simples son realizados usando-

algunas aproximaciones. Para los primeros 5 min. después de la aplicación de un fármaco en solución, el drenaje constituye el factor primario, responsable para la eliminación del fármaco por la cavidad precorneal (26). En conejos, aproximadamente 5 min. postinstalación, el volumen total precorneal tiene un retorno al lagrimeo normal. El fluido lacrimal tiene una velocidad de $0.66 \mu\text{l}/\text{min.}$ que dividido por la velocidad de flujo lacrimal normal ($7.5 \mu\text{l}$) de la constante de velocidad de primer orden de 0.88 min.^{-1}

Después de la aplicación de 5 gotas al 0.5% de cloruro de tetracaina, la constante de velocidad es reducida a 0.013 min.^{-1}

N.L. Burstein y S.D. Klyce reportan que la tetracaina y otros anestésicos locales retardan la cicatrización de heridas (27). Luenberger (28) demuestra una pérdida de microbellos y microplacas en la córnea, así como un trastorno de las membranas celulares después de la aplicación repetida de tetracaina al 0.5% en conejos. Dosis única a esta concentración en conejos *in vivo* no produce un daño morfológico aparente (29) debido posiblemente a la dilución por las lágrimas. (fig. no. 5)

La pilocarpina, epinefrina y, cloramfenicol no producen un desprendimiento de células epiteliales durante la exposición continua a concentraciones diez veces menores que las aplicadas tópicamente.

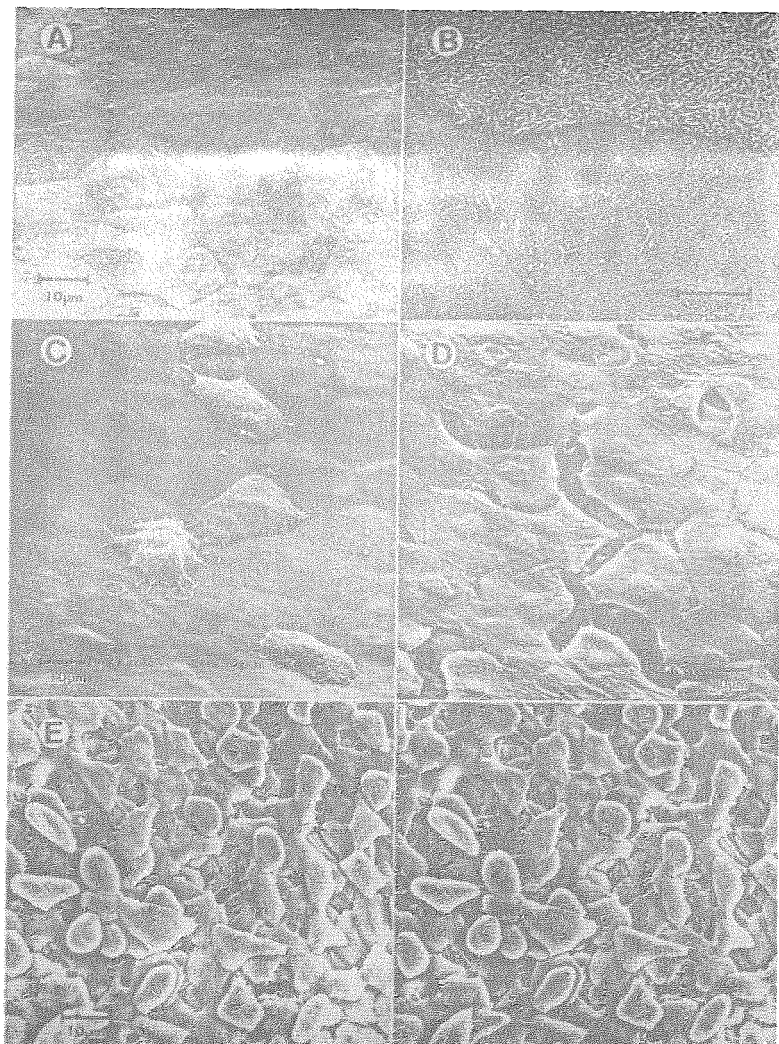


Fig. 5.- Influencia de tetracaina sobre la estructura de la superficie epitelial. A, en 0.5 mg/100 ml de detracaina durante 1 hr. la superficie es normal. B, en 5 mg/100 ml por 1 hr. aparecen modificaciones minimas. C, en 10 mg/100 ml. durante 1 hr., mas celulas superficiales estan ausentes y permanecen mas modificadas. D, en 50 mg/100 ml. Durante media hora la capa superficial esta siendo destruida y las uniones intercelulares de las capas profundas estan expuestas. E, en 50 mg/100 ml. Durante una hora las 2 ilustraciones muestran la total complicación del epitelio en una pérdida progresiva de las uniones intercelulares.

CAPITULO III
B I B L I O G R A F I A

- 1.- C.A. Adler, D.M. Maurice, and M.E. Paterson, *Exp. Eye Res*, 11, 34 (1971).
- 2.- S.M. Blaug and A.T. Canada. Jr. *Amer. J. Hosp. Pharm.*, 22, 662 (1965).
- 3.- J.S. Haas and D.L. Merrill, *Amer. J. Ophthalmol.*, 54, 21 - (1962).
- 4.- S. R. Waltman and T.C. Patrowicz., *Invest. Ophthalmol.*, - 9, 996 (1970).
- 5.- M. L. Linn and L.T. Jones, *Amer. J. Ophthalmol*, in press.
- 6.- K. C. Swan and N. G. White, *Amer. J. Ophthalmol.* 25, 1043- (1942)
- 7.- R.M. Ramer and A.R. Gasset, *Ann. Ophthalmol*, 7, 293 (1975)
- 8.- R.A. Anderson and J. B. Cowle, *Br. J. Ophthal Mol*, 52, 607 (1968).
- 9.- J. Boberg-Ans, K.V. Grove-Rasmussen, and E.R. Hammerlund, - *IBID*, 43, 670 (1059).
- 10.- S. Riegel man and D. G. Vaugh, *J. Am. Pharm. Assoc. Pract. Pharm. Ed.* 19, 474 (1958).

- 11.- G. Floyd, P.C. Kaonfeld, and J. E. Mc. Donald. *J. Am. Pharm. Assoc. Sci*, Ed. 42, 333 (1953).
- 12.- H.E. Kavfman, M.H. Votila, A.R. Gasset, T.O. Wood and E.D. Ellison, *Trnas, Amer. Acad. Ophthalmol, otol.*, 75, 361 -- (1971).
- 13.- S, Mishima. A. Gasset. S. D. Klyce, and J. L. Baum. *Invest Ophthalmol.*, 5, 264 (1966).
- 14.- J. C. Wright and G. E. Meger. *Arch. Opththalmol.*, 67, 564, (1962).
- 15.- J. Boberg-ans, K. F. Grove-Rasmussen, and E.R. Hammerlund, *Brit, J. Ophthalmol* 43, 670 (1959).
- 16.- E.S.N. Wang and E.R. Hammerlund, *J. Pharm. Sci.* 59, 1559- (1970).
- 17.- J. Boberg-Ans, *Brit. J. Ophthalmol* 39, 705 (1955).
- 18.- T. Gundersen and S.D. Leibman *Arch. Ophthalmol* 31, 29 (1944).
- 19.- W. G. Marr, R. Wood, L. Senterfit, and S. Siegelman, *Amer. J. Ophthalmol* 43, 606 (1957).
- 20.- D. L. Epstein and D. Paton, *N. Eng. J. Med.* 279, 396 (1968).
- 21.- J. Adriani and R. Zepernick. *J. Amer, Med. Ass.*, 188, 93- (1964).
- 22.- T. F. Patton and J. R. Robinson. *Journal of pharm. Sci.* - 64, 267 (1975).

- 23.- J. W. Sieg and J. R. Robinson. *Journal of Pharm. Sci.* 65, 1816 (1976).
- 24.- "Ophthalmology Prescription Handbook", 2nd, ed., E.J. -
Browning Medical Publications, Tustin, Calif., 1968
- 25.- L. T. Jones, *Amer. J. Ophthalmol.*, 62, 47 (1966)
- 26.- S.S. Chrai, T.F. Patton, A. Mehta, and J. R. Robinson. *J. Pharm. Sci.* 62, 1112, (1973).
- 27.- Gudnerson, T., and Liebman, S.D.: *Arch. Ophthalmol.* 31: -
29, (1944).
- 28.- Lunberger, P.M.: *Arch. Ophthalmol.* 186, 73, (1973).
- 29.- Pfister, R.R., and Burstein, N.L.: *Invest. Ophthalmol*
15: 246, (1976).

CAPITULO IV
"COMENTARIOS"

Las diversas modificaciones sobre la naturaleza de los productos oftálmicos, están encaminadas a obtener un medicamento ideal, el cual tenga acción sobre el lagrimeo y el drenaje producidos como una acción refleja del globo ocular.

En el presente capítulo se exponen una serie de características fisicoquímicas que poseen los productos oftálmicos, mostrando los diversos efectos que pueden tener sobre el globo ocular.

VISCOSIDAD. Gran tiempo y esfuerzo son necesarios para determinar el vehículo líquido óptimo, en el cual se puedan incorporar fármacos para ser aplicados dentro del área ocular. Numerosos experimentos están basados sobre la premisa que una solución de alta viscosidad puede prolongar el tiempo de contacto del medicamento con los tejidos oculares ya que su acúmulo en gran cantidad puede ser absorbido dentro del área deseada.

Recientemente Alder et. al. (1) hacen la importante observación de que, soluciones con alta viscosidad no incremen-

tan en mucho el tiempo de contacto del medicamento con la córnea en los humanos y que únicamente poseen un pequeño efecto sobre la biodisponibilidad.

La influencia que puede tener la viscosidad de los productos oftálmicos sobre el tiempo de contacto y biodisponibilidad del fármaco en el globo ocular, puede ser entendida a partir de los tipos de flujo exhibidos por varios sistemas, como una apreciación cuando esos sistemas diferentes proceden de estudios realizados en humanos o en animales. Por ejemplo, el pestañeo de los conejos es considerablemente menor en frecuencia que en los humanos y, además, el pestañeo de los conejos posee un menor esfuerzo de corte sobre un sistema polímero.

Las propiedades de flujo de los sistemas dados pueden tener, en teoría, un efecto significativo sobre el comportamiento del sistema cuando es instilado dentro del ojo. Por medio del comportamiento de las propiedades de flujo de un sistema, es posible hacer afirmaciones categóricas respecto a esta actividad en el ojo, tal como conocer las posibles diferencias entre humanos y animales. Este tipo de información está administrada en la tabla I la cual muestra varios tipos de viscosidad y su conducta esperada en el ojo.

A pesar de las supuestas contradicciones en los estudios realizados por Hass y Merrill (2), Krishna y Brow (3), --

S.M. Blaug y A.T. Canada Jr., Linn y Jones [4], Bach et. al. - (5) y Waltman y Patrowice, se ve razonable suponer que una solución viscosa pueda prolongar el tiempo de contacto del medicamento con el ojo y proporcionar el potencial para hacer mayor la absorción del fármaco dentro del área deseada.

De los trabajos realizados en humanos (7,8) o en animales (4,5) concernientes a los estudios de alcohol plivinílico y metilcelulosa se observa que el tiempo de contacto no es proporcional a la biodisponibilidad del fármaco. La mayoría de los estudios en los que se comparan vehículos, obteniendo la superioridad de uno de ellos sobre los otros, basan sus conclusiones en la concentración más que en la viscosidad, considerando que tan pronto como dos vehículos exhiben las mismas propiedades de flujo, sus soluciones con la misma viscosidad deben mostrar el mismo drenaje en el ojo.

Cuando se efectúan cambios considerables en la velocidad de drenaje de las soluciones instiladas con alteraciones mínimas en la viscosidad de la misma, dichos cambios influyen significativamente en los niveles de fármaco en el humor acuoso.

Con los vehículos del alcohol polivinílico y metilcelulosa, las aproximaciones para obtener una viscosidad óptima de la solución, arrojan un resultado entre 12 y 15 cps. Incre

TABLA 1. VARIOS TIPOS DE VISCOSIDAD Y SU CONDUCTA ESPERADA EN EL OJO.

TIPO DE FLUJO	CARACTERISTICAS	EJEMPLO	EFFECTO OCULAR POTENCIAL
Newtoniano	Viscosidad constante a temperatura y presión- constantes; viscosidad independiente de la ve- locidad de corte.	Líquidos simples tal como agua y glicerina.	Pérdida por drenaje de la droga en solución la cual puede ser inversamente proporcional a la viscosidad; debido al corte indepen- diente el pestañeo puede no tener efecto so- bre la viscosidad y tales sistemas pueden comportarse igual en humanos que en conejos.
NO-Newtoniano	Se incrementa la fuer- za mas rapido a veloci- dades bajas de corte - que a velocidades al- tas; la viscosidad apa- rentemente decrece cuando la fuerza de corte - aumenta.	Dispersiones concen- tradas de pequeñas - partículas y solucio- nes de gran cadena - molecular.	Si el sistema produce deformación en el ojo este sistema puede ser pobre; en humanos, - si deforman las causas del pestañeo, el sis- tema puede ser ligero y escurrirse del ojo; en conejos, es posible que semeje un siste- ma Newtoniano.
Pseudoplástico			
Plástico	Semeja un sistema pseu- doplástico, pero la ve- locidad de corte no ad- quiere un valor finito hasta que la fuerza -- excede a cierto valor- dado.	Modelado de arcilla.	Este sistema puede ser aceptable mientras - no exceda al valor dado; en conejos, esto - puede ser cierto, pero en humanos el siste- ma es ligero como cuando en uno pseudoplas- tico el valor dado es excedido.
Dilatante	La oposición del pseu- doplástico; la fuerza- se incrementa mas alla de la velocidad de cor- te.	Arena de mar húmeda.	Si se produce pestañeo en los humanos por - deslizamiento, el sistema puede ser brumoso; este sistema tiene buen potencial en huma- nos, sin embargo las ventajas no pueden ser probadas en conejos.
Tixotrópico	Un reversible y no ins- tante decremento - en la viscosidad apa- rentemente sobre el corte;- el efecto se incremen- ta con la velocidad de corte; dependencia del tiempo, corte débil.	Magma de bentonita.	Probablemente no es un sistema deseable en- humanos y conejos ya que el sistema puede - adelgazarse con el tiempo.

mentos mayores a la viscosidad mencionada no reditaban ningún incremento proporcional en los niveles del fármaco, cuando éstos son rastreados.

Tiempo de contacto.- Además de las suspensiones oftálmicas acuosas o soluciones, existe otra posibilidad de administración, los sistemas ungüentos oftálmicos, los cuales son controlados por un balance positivo y negativo de sus propiedades físicoquímicas. Tocante al lado positivo existe la posibilidad de incrementar el tiempo de contacto de éste, en comparación con el que muestra una suspensión o una solución oftálmica. Además, para fármacos insolubles en agua, un modo de incrementar la concentración del fármaco en solución en el sistema de dosificación por medio del cambio a un vehículo oleaginoso, en el cual el fármaco sea soluble. Sin embargo, el lado negativo muestra que los sistemas ungüentos presentan problemas entre el vehículo oftálmico y las lágrimas, incluyendo el parámetro de partición adicional para el fármaco y la capa de lágrimas.

El tiempo de contacto de un sistema ungüento con el tejido precorneal es afectado, en forma considerable, por la viscosidad del vehículo así como por otras características físicas, en particular la miscibilidad con los fluidos oculares. Cuando el tiempo de contacto es incrementado por un aumento de viscosidad del vehículo del ungüento o por decremento

del grado de miscibilidad con las lágrimas, esos mismos parámetros presentan también problemas para la participación óptima y distribución del fármaco de la base del unguento a la humedad del ojo.

La ausencia de esta interferencia de partición influye sobre la cantidad de fármaco liberada del unguento y también afecta la cinética de distribución del fármaco, así como la velocidad de partición del fármaco desde el unguento al tejido precorneal. Con lo expresado anteriormente se ve razonable suponer que una emulsión tipo base de unguento puede ser ideal en vista de la gran superficie de contacto características del sistema. Sin embargo, los sistemas emulsiones también presentan problemas inherentes que involucran estabilidad, obtención de viscosidad adecuada y el efecto impredecible de surfactantes sobre el transporte corneal del fármaco, y más importante, sobre la integridad de la capa epitelial de la córnea.

La U.S.P. XVIII (9) requiere solamente que las bases oftálmicas estén libres de contaminación de microorganismos viables y partículas palpables no irritantes que permita una liberación efectiva del principio activo y que mantenga la actividad de los agentes durante su almacenaje.

Desafortunadamente las aplicaciones oftálmicas y las características de las bases anhidras, organogel y bases so-

lubles en agua no tienen mucho estudio. Sin embargo, las aplicaciones cosméticas son numerosas. Por otra parte, algunas industrias farmacéuticas recientemente recomiendan el uso de polímeros de polietilenglicol en bases solubles en agua y enfatizan la importancia de una buena apariencia cosmética combinada con una eficaz acción medicinal.

Tamaño de partícula.- El sitio primario de acción del fármaco en el ojo, es la córnea, aunque estudios recientes (10, 11) indican que la capa lacrimal precorneal es de naturaleza lipídica por lo que la mayoría de los fármacos contenidos en bases semisólidas, tienen una influencia, aunque sea pequeña, en la delgada capa precorneal de lágrimas.

Un estudio realizado sobre conejos indica que partículas mayores a 50 micras, son capaces de producir una significativa irritación mecánica en el ojo. Además, la aplicación excesiva de bases hidrocarbonadas en ojos recién operados reditaa una gran probabilidad de entrada de glóbulos visibles de la base, en la cámara anterior.

pH.- Concerniente al pH, se acepta como regla general, que la gran mayoría de los productos oftálmicos son, en promedio, 100 veces más estables a pH 5 que a pH 7.0, refiriéndose a las características de disociación del fármaco, la estabilidad relativa de la base libre y del catión.

Isotonicidad.- La isotonicidad es otro factor de importancia en los productos oftálmicos. Rosenberg (14) reporta que las lágrimas que se encuentran en contacto directo con la córnea son ligeramente hipertónicas. Una segunda fuente (15) indica un 0.93% en lugar del clásico 0.90% como el verdadero equivalente de NaCl de las lágrimas normales y sugiere que la irritación de los ojos ocurre únicamente cuando el equivalente de NaCl se encuentra en los extremos de 0.6% y 2.0% menor y mayor respectivamente.

Irritabilidad.- Las pruebas de irritación ocular, - en su mayor parte, implican el uso de animales, generalmente, - conejos albinos, así como observaciones periódicas de los ojos previa instilación del compuesto de prueba. El standard para esa prueba es la prueba de irritación de Draize (16).

Esterilidad.- El uso oftálmico de bases semisólidas requiere para su uso, que sean estériles. La córnea y la cámara anterior del ojo ofrecen un medio óptimo para el crecimiento de muchos tipos de microorganismos, puesto que dichos tejidos carecen de defensas de tipo inmunológico. Por lo tanto, es un requerimiento riguroso la esterilidad de los productos oftálmicos durante todos los pasos de su manufactura. No obstante el requisito anterior, diversos estudios (18, 19) sobre productos oftálmicos de uso comercial, indican que algunos de ellos se encuentran contaminados con microorganismos viables.

Volumen ideal de aplicación.- La selección de un volumen "ideal" para instilación de fármacos dentro del ojo requiere información acerca de las magnitudes que pueden poseer las constantes de velocidad para los fluidos lacrimales, como lo son el fluido lacrimal retornable y fluido lacrimal drenado. Estudios del fluido lacrimal retornable en los humanos está bien documentado (20, 22) pero en lo referente al estudio del volumen drenado, aparentemente, no está ampliamente investigado. No obstante de ser los conejos, los animales de mayor importancia en las investigaciones oftálmicas, ninguno de sus fluidos está lo suficientemente investigado, agudizándose de este modo el problema de la dinámica de lacrimación y fluido instilado. El reducido número de trabajos en esta área es algo sorprendente, donde esos fluidos dinámicos están apoyados en estudios de velocidad de liberación y disolución de las formas de dosis y fármacos, así como en el transporte y movimiento general de fármacos dentro del ojo.

En base a la recopilación realizada puede observarse que los vehículos oftálmicos no acuosos que poseen propiedades físicoquímicas favorables, tienen un alto grado de irritación en el ojo cuando son aplicados. Por otra parte, los vehículos que carecen de propiedades irritantes, no reúnen propiedades físicoquímicas favorables, resultando de ello un número muy limitado de vehículos oftálmicos no acuosos con propiedades óptimas para ser instilados en el globo ocular. Por lo tanto, se-

deduce que es necesario efectuar nuevos estudios para ampliar la gama disponible para este tipo de vehículos.

CAPITULO IV
B I B L I O G R A F I A

- 1.- C.A. Alder, D.M. Maurice y M.E. Paterson
Exp. Eye Res. 11, 34 (1971)
- 2.- J.S. Haas y Merrill,
Am. J. Ophthalmol., 54, 21 (1962)
- 3.- N. Krishna y F. Brow, *ibid*, 57, 99 (1964)
- 4.- S.M. Blaug y A.T. Canada Jr.,
Amer. J. Hosp. Pharm., 22, 662 (1965)
- 5.- F.C. Bach, G. Riddel, C. Miller, J.A. Martin y
J.D. Mullins, *ibid* 68, 659 (1970)
- 6.- S.R. Waltman y T.C. Patrowics,
Invest. Ophthalmol., 9, 966 (1970)
- 7.- W.H. Mueller y D.L. Deardorff.
J. Amer. Pharm. Ass. Sci Ed., 45, 334 (1956)
- 8.- F.C. Bach, J.B. Adam, H.C. McWhiter, y
J.E. Johnson. Amer. Ophthalmol. 4, 116 (1972)
- 9.- "The United States Pharmacopeia", 18 th rev. 810, 1970.
- 10.- H.I. Silverman, Drug Cosmet Ind., 107, 46, 150 (1970).

- 11.- G.E. Brauninger, D.O. Shah, and H.E. Kaufman Amer. J. -
Ophthalmol, 73, 132 (1972).
- 12.- B. Castillo, Arch. Soc. Oftalmol. Hisp-Amer, 24, 520 - -
(1964) Amer. J. Ophthalmol 60,975 (1965).
- 13.- H. Scheie. R. Brown and D.A. Norton. J. Soc. Cosmet. - -
Chem. 16, 369 (1965).
- 14.- S.F. Rosenberg, Bull. Parenteral Drug. Ass. 24, 94 - -
(1970).

INDICE

	PAG.
Introducción -----	1
Generalidades	
Anatomía del ojo -----	4
Fisiología del Ojo -----	15
CAPITULO I	
Productos Oftálmicos -----	23
Esterilización -----	30
Reología -----	32
Tamaño de Partícula -----	34
pH -----	35
Isotonicidad -----	38
Vehículos más Usados en productos oftálmicos -----	44
Preservativos -----	60
Prueba de irritabilidad en conejos -----	76
Bibliografía -----	78
CAPITULO II	
Vehículos semisólidos no acuosos y no irritantes para posible uso oftálmico -----	82
Clasificación de los Vehículos semisólidos -----	84
Síneresis y Turgencia -----	85
Prueba de Consistencia -----	89
Prueba de Absorción de Agua -----	89
Bases para Evaluación -----	101
Bases de Referencia -----	104
Bibliografía -----	111

CAPITULO III

<i>Influencia de Anestésicos locales sobre la Biodisponibilidad de productos oftálmicos en conejos albinos</i>	113
<i>Volumen de fluido lagrimal</i> -----	117
<i>Velocidad del fluido lagrimal retornable</i> -----	117
<i>La Técnica del muestreo</i> -----	120
<i>Determinación remanente de la dosis instilada</i> -----	121
<i>Determinación de la constante de velocidad de drenaje por la técnica de no muestreo</i> -----	123
<i>Bibliografía</i> -----	133

CAPITULO IV

COMENTARIOS

<i>Viscosidad</i> -----	136
<i>Tiempo de Contacto</i> -----	140
<i>Tamaño de Partícula</i> -----	142
<i>pH</i> -----	142
<i>Isotonicidad</i> -----	143
<i>Irritabilidad</i> -----	143
<i>Esterilidad</i> -----	143
<i>Volumen ideal de aplicación</i> -----	144
<i>Bibliografía</i> -----	146