



**COMPORTAMIENTO VISCOELÁSTICO DE DISOLUCIONES Y TABLETAS
HIDRATADAS DE HIDROXIPROPILMETIL CELULOSA, CARBOXIMETIL
CELULOSA SÓDICA Y SUS MEZCLAS**

**VISCOELASTIC BEHAVIOR OF SOLUTIONS AND HYDRATED TABLETS OF
INDIVIDUAL HYDROXYPROPYLMETHYLCELLULOSE, SODIUM
CARBOXYMETHYLCELLULOSE AND THEIR MIXTURES**

M. de L. Garzón^{1*}, A. Tecante², M. Ramírez-Gilly² y J. Palacios³

¹ Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco,
Calzada del Hueso 1100, Villa Quietud, Coyoacán, 04960, México.

² Departamento de Alimentos y Biotecnología, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México,
Cd. Universitaria, D.F., 04510, México

³ Departamento de Fisicoquímica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México,
Cd. Universitaria, D.F., 04510, México.

Recibido 1 de Julio 2009; Aceptado 2 de Octubre 2009

Resumen

Las propiedades reológicas de los polímeros hidrofílicos con los cuales se elaboran medicamentos orales sólidos, podrían afectar la cinética de liberación del fármaco una vez que se encuentren en contacto con los fluidos gastrointestinales. La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y la carboximetilcelulosa sódica (CMCNa) son ampliamente utilizadas en la elaboración de tabletas, por lo cual se estudiaron sus propiedades viscoelásticas a diferentes pH's, a partir de disoluciones y tabletas hidratadas de los polímeros individuales y de sus mezclas. Se observaron diferencias en el comportamiento viscoelástico entre las disoluciones y las tabletas, el cual fue dependiente del pH y de la proporción de los componentes. A pH 1.3 se observaron las mayores diferencias. En ningún caso se detectó la formación de geles verdaderos.

Palabras clave: celulosa, polímeros hidrofílicos, geles, tabletas, viscoelasticidad.

Abstract

The rheological properties of hydrophilic pharmaceutical polymers used for oral solid dosage forms could have an effect on the kinetics of drug release when they come in contact with gastrointestinal fluids. Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) and sodium carboxymethylcellulose (CMCNa) are common ingredients of pharmaceutical drug tablets. Therefore, the viscoelastic behavior of solutions and hydrated tablets of the individual polymers and their mixtures was studied at different pHs. The viscoelastic behavior of solutions and tablets was different, but it was pH dependent. At pH 1.3 the largest differences were observed. Gelation was not observed in any of the examined samples.

Keywords: cellulose, hydrophilic polymers, gels, tablets, viscoelasticity.

1. Introducción

Son muchos los polímeros naturales y sintéticos que se utilizan como soportes para la liberación controlada de fármacos. Esta liberación depende de varios factores: la composición de la matriz, la forma de prepararla, las propiedades del fármaco y las propiedades del polímero o los polímeros que forman la matriz (Körner y col., 2009). En relación con estas últimas, las principales son: el peso molecular, el grado de hidrofiliidad,

entrecruzamiento y sustitución, la resistencia de las cadenas poliméricas a la cizalla, y la conformación que adoptan en el medio acuoso (Körner y col., 2009; Viridén y col., 2009). Todas estas características, definen o inciden de alguna manera en el comportamiento viscoelástico del polímero, y por ende, cualquier cambio en las mismas modificará dicho comportamiento. Además en el caso de preparaciones sólidas, como tabletas, tienen impacto en el hinchamiento y la erosión de las mismas (Mahaguna y col., 2003).

* Autor para la correspondencia. E-mail: lgarzon@correo.xoc.uam.mx
Tel/FAX: (55) 54 83 72 68

El efecto de las propiedades reológicas de las matrices poliméricas, usadas en la liberación de fármacos, ha sido objeto de estudio desde hace mucho tiempo (Walker y Wells, 1982). Adeyeye y col. (2002) han observado una mayor liberación de acetato de hidrocortisona cuando se reduce la viscosidad de cremas tópicas a base de carboximetilcelulosa de sodio (CMCNa) y celulosa microcristalina. Jones y col. (2001) concluyen que formulaciones semisólidas bioadhesivas a base de hidroxietilcelulosa, polivinilpirrolidona y policarbófilo, con un alto módulo de almacenamiento y $\tan \delta < 1$, son adecuadas para una liberación más lenta de tetraciclina. Díez-Sales y col. (2007) presentan correlaciones entre el coeficiente de difusión de aciclovir y la viscosidad compleja de disoluciones y geles de quitosano y polietilenglicol. Asimismo, señalan que en los geles existe una alta correlación de tipo ley de potencia inversa entre la velocidad de liberación y G' , mientras que en las disoluciones, la mejor correlación se presenta con G'' . Observaciones similares han sido reportadas para la liberación de aciclovir en mezclas de ácido hialurónico y poloxámeros (Mayol y col., 2008) y de paracetamol en geles de carbopol (Bonacucina y col., 2006).

Revisiones disponibles en la literatura (Miller-Chou y Koenig, 2003; Narasimhan y Peppas, 1997), muestran que se han hecho muchos estudios para comprender, y se han desarrollado diferentes modelos, para describir los detalles físicos involucrados en la disolución de un polímero. En el caso de matrices sólidas de uso farmacéutico, presentadas generalmente en forma de tabletas pequeñas, el proceso de erosión-disolución, y su efecto sobre la velocidad de liberación del fármaco contenido en ellas, es muy complejo. El esquema general postula que cuando la matriz sólida se pone en contacto con un medio acuoso ocurre un hinchamiento provocado por la hidratación parcial de la matriz. Esto conduce a la formación de un estrato exterior de muy alta viscosidad llamado "capa de gel". El espesor de esta capa aumenta conforme la matriz se hidrata, y la capa va rodeando a la parte sólida interna de la matriz aún no hidratada. Existe entonces, un frente de hidratación e hinchamiento que avanza conforme ocurre la hidratación, creando una interfase no estacionaria con la parte sólida de la matriz.

La forma en que el proceso de erosión-disolución se ve afectado por las propiedades reológicas de la matriz, no es del todo evidente aún. Los estudios de las propiedades viscoelásticas llevados a cabo directamente en tabletas hidratadas, son escasos. Yoon y Lim (2009) determinaron que la erosión de matrices de almidón pregelatinizado disminuye cuando se tienen valores grandes de módulos de almacenamiento, retrasando en consecuencia, la liberación de teofilina. Algunos autores (Körner y col., 2009) plantean la existencia

de un valor umbral de viscosidad, en la superficie de la capa de gel. De este modo, aquella parte de la capa cuya viscosidad sea inferior a dicho umbral, será rápidamente erosionada y arrancada de la matriz. El valor umbral de viscosidad, corresponde a una concentración crítica de polímero, C_s , en la interfase entre el medio acuoso y la capa de gel. Dado que la liberación es un fenómeno cinético, C_s se ha incluido en un modelo de transferencia de masa para describir su velocidad. Sin embargo, tales autores no han proporcionado evidencia experimental clara que demuestre la validez de este razonamiento, aunque han identificado que la viscosidad juega un papel importante en matrices de dextrana, HPMC y óxido de polietileno.

En el caso de sistemas a base de HPMC y CMCNa, se ha reportado (Bonferoni y col., 1992 y 1995) que en matrices erosionables, la disolución de CMCNa de alta viscosidad, se ve seriamente afectada por el pH del medio, lo cual podría modificar de forma importante la liberación del fármaco. Otros autores (Michailova y col., 2000), han intentado explicar el proceso de erosión-disolución de tabletas hidratadas de HPMC/CMCNa, en términos del espectro de relajación obtenido a partir de la variación de los módulos de almacenamiento (G') y pérdida (G'') con respecto a la frecuencia. Entre su principal conclusión, se destaca que el tiempo de relajación promedio controla la velocidad de hidratación, y que dicha velocidad y la viscosidad, guardan una relación de proporcionalidad inversa. Sin embargo, no hacen comentario alguno sobre el efecto de los módulos dinámicos.

Un paso previo en el estudio de la liberación de fármacos contenidos en matrices poliméricas, es la determinación de las propiedades reológicas de los polímeros que las constituyen, antes de examinar la entrega de un fármaco en particular (Talukdar y col., 1996; Jones y col., 2003). Por otro lado, los polímeros derivados de la celulosa, son ampliamente usados en las industrias de alimentos y farmacéutica, principalmente por sus propiedades espesantes y gelificantes. Algunos de ellos, como la HPMC y la CMCNa han encontrado un uso importante como aglutinantes en la preparación de tabletas para la entrega de fármacos. Su popularidad se debe a que son materiales no tóxicos, de fácil manejo y compactación, relativamente baratos, estables, disponibles en varios grados de viscosidad y de sustitución, capaces de acomodar altos niveles de fármaco, y de uso permitido en aplicaciones farmacéuticas (Michailova y col., 2000; Mahaguna y col., 2003; United States Pharmacopeia, 2008; European Pharmacopoeia, 2008; Viridén y col., 2009). Por ello, el objetivo de este trabajo fue analizar las propiedades viscoelásticas de disoluciones de HPMC, de CMCNa y sus mezclas, a diferentes pH's, así como de las tabletas hidratadas elaboradas con estos mismos componentes, para comprender de qué manera se modifica el

comportamiento de estos polímeros cuando se encuentran en diferentes condiciones de hidratación.

2. Materiales y métodos

2.1 Polímeros y disoluciones amortiguadoras

HPMC 90SH-4000 (Shin-Etsu Chemical Co. Ltd., Japón): Grado de sustitución $-\text{OCH}_3 = 1.9$ (29%), $-\text{CH}_2(\text{OH})\text{CHCH}_3 = 0.25$ (9%), peso molecular 270 000 g/mol, viscosidad de disolución acuosa 2% a 20 °C = 4000 mPa·s, proporcionados por el fabricante. Viscosidad intrínseca 7.79 dL/g, volumen hidrodinámico 3.5×10^{-18} cm³/molécula y humedad 4.8% (United States Pharmacopoeia, 2005). CMCNa (Amtek, México): Grado de sustitución $-\text{OCH}_2\text{COONa} = 0.83$, peso molecular 850 000 g/mol, viscosidad de disolución acuosa 1% = 2500 mPa·s, proporcionados por el fabricante. Viscosidad intrínseca 62.9 dL/g, volumen hidrodinámico 8.9×10^{-17} cm³/molécula, humedad 5.3% (United States Pharmacopoeia, 2005). Disoluciones amortiguadoras: 0.2 M de biftalato de potasio-HCl (pH 1.3 y 3.0). Disoluciones amortiguadoras: 0.2 M de fosfato mono sódico-fosfato disódico (pH 5.0 y 7.0).

2.2 Preparación de los medios hidratados

Se prepararon disoluciones acuosas con 2% p/p de cada uno de los polímeros por separado y de mezclas HPMC/CMCNa, con 1% de cada componente, en amortiguadores 0.2 M a pH's de 1.3, 3.0, 5.0 y 7.0. El polvo se dispersó lentamente a temperatura ambiente ($\approx 23 \pm 2$ °C) en forma de lluvia fina con agitación magnética constante y las dispersiones se dejaron reposar durante 20 h para lograr la hidratación completa del polímero. Se ajustó el peso con el amortiguador para compensar las pérdidas por evaporación y se centrifugaron a 3000 rpm hasta eliminar las burbujas de aire. Se dejaron reposar durante 20 h a temperatura ambiente evitando la evaporación.

Se prepararon tabletas con cada polímero por separado y con sus mezclas, en proporciones HPMC/CMCNa de 80/20, 50/50 y 20/80. Se comprimieron 100 mg de polvo a 800 psi mediante un cilíndrico hidráulico (Enerpac RC154, Butler, Wisconsin, USA) con punzones de 10 mm de diámetro, en una prensa instrumentada con un manómetro digital (Transcat Modelo 23300P, Rochester, New York, USA). A cada tableta se le adicionó 0.8 mL de disolución amortiguadora a los diferentes pH's: 1.3, 3.0, 5.0 y 7.0 y se dejó hidratar durante 12 h en un recipiente de plástico (24 x 12 mm) herméticamente cerrado y en reposo. Este tiempo permitió la hidratación completa y evitó la sinéresis y deformación de la tableta. Considerando el peso seco de los polímeros, la concentración final (% p/p) en las tabletas hidratadas fue 10.6 para HPMC, 10.5 para CMCNa, y de 8.7/2.3, 5.6/5.6,

2.3/8.7 para las mezclas HPMC/CMCNa correspondientes a las proporciones 80/20, 50/50 y 20/80, respectivamente.

2.3 Pruebas reológicas

Los ensayos se hicieron a 37 ± 0.1 °C en un reómetro ARES-RFS III (TA Instruments, New Jersey, USA). Las disoluciones fueron examinadas en una geometría de cono y placa (ángulo = 0.1 rad, diámetro = 25 mm). Las repeticiones de tres muestras, produjeron coeficientes de variación (CV) menores de 5%. Las tabletas hidratadas se examinaron en una geometría de placas paralelas de 7.9 mm de diámetro con una separación de 3 mm. Se dejó relajar la muestra durante 2 min antes de iniciar la prueba. Se cubrió el borde de ambas geometrías con aceite mineral para evitar la evaporación de disolvente. Se realizaron varias repeticiones y se seleccionaron las pruebas cuyo CV fue menor de 10%. En todos los casos se presentan los resultados correspondientes a los valores promedio.

En las disoluciones y las tabletas primero se determinó la región de viscoelasticidad lineal sobre un intervalo de deformación de 0.1 a 100% a una frecuencia constante de 6.28 rad/s. Dentro de la zona de respuesta lineal se realizaron pruebas oscilatorias con una deformación constante de 10%, en un intervalo de frecuencia de 0.1 a 100 rad/s, registrando la variación de G' , G'' (Pa) y $\tan \delta$. En las disoluciones también se determinó la viscosidad aparente (Pa·s) mediante la aplicación de cizalla circular en el intervalo de 0.1 a 100 s⁻¹.

2.4 Análisis estadístico

El análisis estadístico se hizo por medio del programa Stata/SE 10.0 para Windows. Para determinar la diferencia estadística significativa entre valores se hizo un análisis de varianza de una vía y la prueba de intervalo múltiple de Tukey. Las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas para $p < 0.05$.

3. Resultados y discusión

3.1 Comportamiento viscoelástico de disoluciones individuales de HPMC y CMCNa

La Fig. 1(a) muestra que las disoluciones con 2% de HPMC se comportaron como disoluciones poliméricas típicas. Sin embargo, el hecho de que a pH 1.3 los módulos dinámicos fueron menores que a pH 5.0, sugiere que en condiciones muy ácidas el polímero pudo haber sufrido una hidrólisis parcial. Esto no ocurrió a pH's más altos, y a pH 3.0 y 7.0 los módulos (no mostrados) fueron esencialmente iguales a los de pH 5.0.

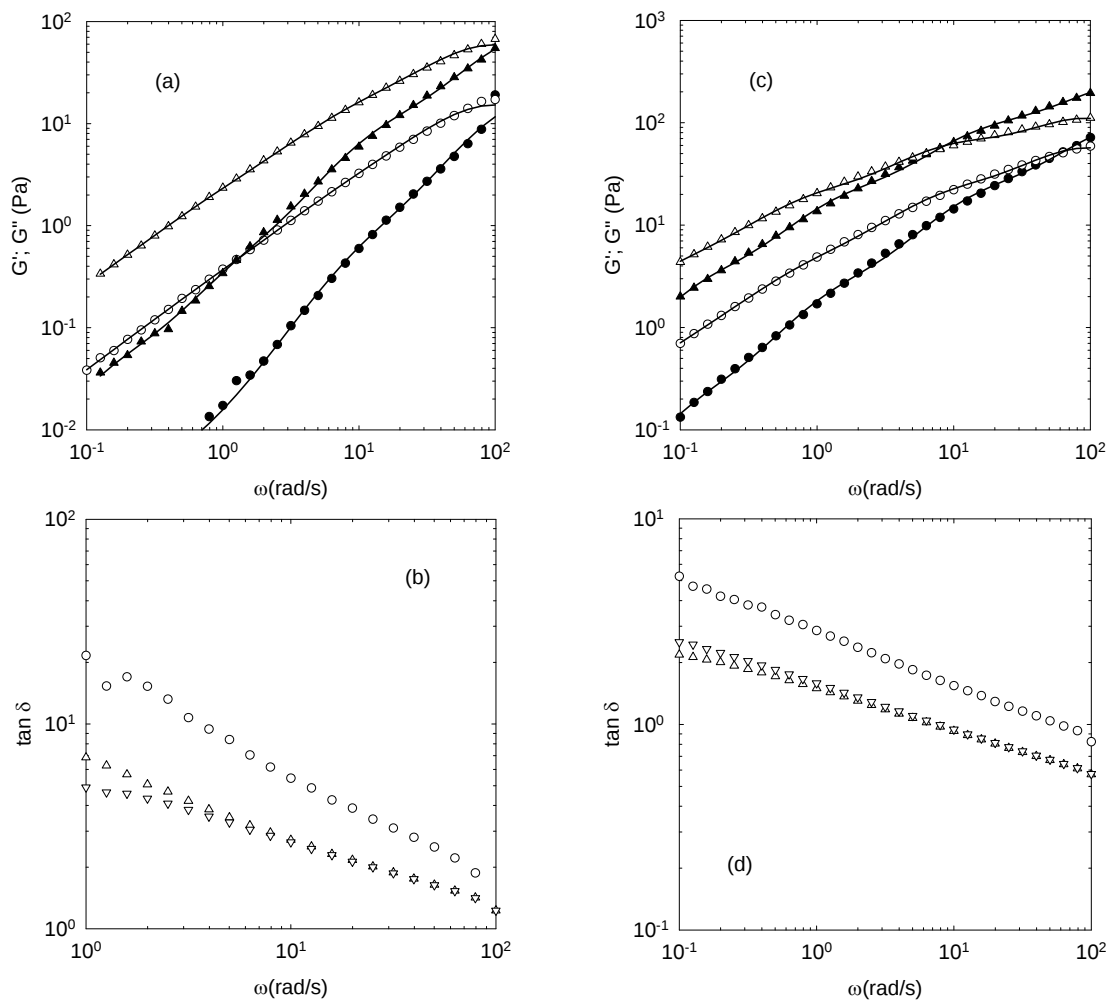


Fig. 1. Variación de G' (símbolos negros), G'' (símbolos blancos) y $\tan \delta$ con la frecuencia para HPMC 2% (a, b) y CMCNa 2% (c, d), a pH 1.3 (círculos), 5.0 (triángulos) y 7.0 (triángulos invertidos). La deformación fue 7% (CMCNa, pH 7.0), 30% (HPMC, pH 1.3) y 10% en todos los otros casos. Las líneas continuas son regresiones del modelo generalizado de Maxwell con cuatro elementos cuyos valores se muestran en la Tabla 1.

La Fig. 1(b) muestra la variación de la $\tan \delta$ con la frecuencia, para estas mismas disoluciones. La $\tan \delta$ disminuyó moderadamente con el aumento de la frecuencia sin llegar a ser 1. Este comportamiento muestra mayores características elásticas a pH 5.0 y 7.0 que a pH 1.3. La similitud entre pH 5.0 y 7.0 indica que en este intervalo no hubo efecto del pH sobre el comportamiento viscoelástico de las disoluciones. Lo mismo ocurrió para pH 3.0 (datos no mostrados).

En la Fig. 1(c) se muestra el comportamiento de G' y G'' con la frecuencia para las disoluciones con 2% de CMCNa. Los módulos de estas disoluciones fueron notablemente mayores que los de HPMC para un mismo pH. Los módulos dinámicos de las disoluciones de CMCNa a pH 3.0, 5.0 y 7.0 no fueron estadísticamente diferentes ($p < 0.05$) y su punto de cruce fue, respectivamente, 9.40, 7.06 y 7.75 rad/s. A frecuencias menores de 7 rad/s, el comportamiento viscoso predominó ligeramente sobre el elástico, mientras que por arriba

de esta frecuencia el comportamiento se invirtió. A pH 1.3 los módulos dinámicos fueron significativamente menores que a 3.0, 5.0 y 7.0, con el punto de cruce de los módulos a 58.4 rad/s. De esta forma, a pH's mayores, el comportamiento tendió más al de una red entrecruzada con el punto de cruce alejándose de 100 rad/s, con mayor predominio de G' sobre G'' a altas frecuencias. Este efecto probablemente se deba a la protonación de los grupos hidroxilo, y quizá también a la menor solubilidad del polímero, debido a su baja ionización a ese pH. La CMCNa es un polielectrolito aniónico con un pKa de 4.3 (Brandrup e Immergut, 1975, The Merck Index, 2001) cuyo grado de disociación varía con el pH del medio: 16.6%, 83.4% y 99.8% a pH 3.0, 5.0 y pH 7.0, respectivamente.

A pH 5.0, la CMCNa se encuentra más cerca de la electroneutralidad y probablemente se incrementen las uniones intermoleculares mostrando una estructura menos relajada, en la cual el entrecruzamiento e interacción entre las cadenas

poliméricas es mayor, por lo que aumentan los valores de G' y G'' , especialmente el primero, haciendo que la frecuencia para la cual $\tan \delta = 1$ se desplace hacia valores más bajos (Fig. 1(d)). Esto ya ha sido sugerido en estudios similares (Bonferoni y col., 1995), lo que parece indicar que la principal interacción entre las cadenas del polímero aniónico, la constituyen los grupos hidroxilo formadores de puentes de hidrógeno, más abundantes que los grupos carboxilo. En cada unidad de anhidroglucosa para el tipo de CMCNa utilizado en este trabajo, la proporción es de 2 a 0.83.

Las líneas continuas en las Figs. 1(a) y 1(c) muestran las correlaciones del modelo de Maxwell generalizado para G' y G'' , dadas por:

$$G'(\omega) = \sum_n \frac{G_i \lambda_i^2 \omega^2}{1 + \lambda_i^2 \omega^2} \quad (1)$$

$$G''(\omega) = \sum_n \frac{G_i \lambda_i \omega}{1 + \lambda_i^2 \omega^2} \quad (2)$$

Los valores de λ_i y G_i se muestran en la Tabla 1. Cuatro elementos ($n = 4$) de este modelo, fueron suficientes para describir con precisión el comportamiento de las disoluciones de HPMC 2% y CMCNa 2%, a los diferentes pH's. Los tiempos de relajación fueron independientes del pH para ambos polisacáridos, y estuvieron en el intervalo 0.01 a 10 s, e incluyeron el inverso de las frecuencias de cruce de los módulos obtenidas experimentalmente. Sin embargo, la CMCNa mostró módulos elásticos mayores. Estos resultados confirman el carácter fluido viscoelástico de la disolución de ambos polímeros, y la mayor viscoelasticidad de la CMCNa. De acuerdo con los criterios señalados en la literatura (Ferry, 1980), ninguno de los polímeros mostró el comportamiento reológico de un gel.

3.2 Comportamiento viscoso de disoluciones individuales de HPMC y CMCNa

La Fig. 2 muestra la variación de la viscosidad aparente (η), en función de la velocidad de deformación de las disoluciones de HPMC 2% para los diferentes pH's, así como la variación de la viscosidad compleja ($|\eta^*|$), en función de la frecuencia de oscilación. Ambas viscosidades fueron prácticamente constantes en el intervalo de 0.1 a 1.0 s^{-1} , y posteriormente mostraron una transición suave hacia una zona de tipo ley de potencia. A pH 1.3 ambas viscosidades fueron aproximadamente seis veces menores que las de pH 3.0. La extensión de la zona de transición desde la viscosidad a velocidad de deformación nula (η_0), hacia la región de ley de potencia, ha sido asociada con la distribución de pesos moleculares de los polímeros; conforme la distribución de pesos moleculares es más amplia, la región de transición es también más amplia y desplazada hacia valores menores de velocidad de deformación (Graessley, 1974). El comportamiento mostrado en la Fig. 2 sugiere una amplia distribución

de pesos moleculares para la HPMC comercial, tal como se ha reportado (Rowe, 1980). La viscosidad aparente a pH 5.0 y 7.0 (datos no mostrados) fue prácticamente la misma que a pH 3.0. Las líneas continuas en la Fig. 2 muestran la correlación de la viscosidad aparente con el modelo de Cross, despreciando η_∞ , dado por (Barnes y col., 1989):

$$\eta = \frac{\eta_0}{1 + (k\dot{\gamma})^m} \quad (3)$$

con $\eta_0 = 0.382$ Pa·s, $k = 0.00485$ s y $m = 0.631$ ($r = 0.996$) para pH 1.3 y $\eta_0 = 2.60$ Pa·s, $k = 0.0332$ s y $m = 0.604$ ($r = 0.9997$) para pH 3.0. La enorme diferencia entre η_0 para ambos pH's podría confirmar una posible hidrólisis del polímero a pH 1.3. Los parámetros m y k de este modelo toman en cuenta las desviaciones del comportamiento newtoniano. Para η_0 y k constantes, el aumento de m hace más larga la zona newtoniana y η tiende a η_0 , mientras que cuando m disminuye, la extensión de la zona newtoniana se reduce haciendo que η tienda a η_0 a velocidades de deformación cada vez más pequeñas, es decir, que el comportamiento no newtoniano aparezca para velocidades de deformación cada vez más pequeñas (e.g. $< 10^{-2} s^{-1}$). Cuando $m = 0$, lo cual carece de sentido, $\eta = 0.5\eta_0$. Por otro lado, para η_0 y m constantes, el aumento de k provoca un efecto similar a la disminución de m , mientras que cuando k disminuye la zona de comportamiento newtoniano se alarga. Cuando $k = 0$, lo cual tampoco tiene sentido, $\eta = \eta_0$.

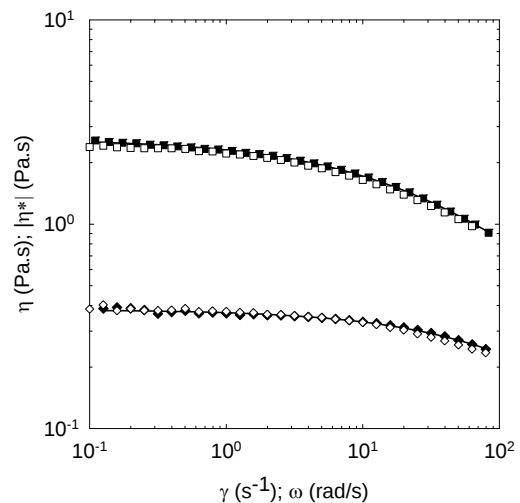


Fig. 2. Variación de la viscosidad aparente, η , (símbolos negros) y de la viscosidad compleja, $|\eta^*|$, (símbolos blancos) con la velocidad de deformación y la frecuencia, respectivamente, de las disoluciones con 2% de HPMC a pH 1.3 (diamantes) y pH 3.0 (cuadros). Las líneas continuas son regresiones del modelo de Cross cuyos parámetros se incluyen en el texto.

Tabla 1. Parámetros del modelo de Maxwell generalizado para HPMC y CMC. Los tiempos de relajación correspondientes a $\omega(G' = G'')$ experimental se indican en negritas.

HPMC 2%	pH 1.3		pH 3.0		pH 5.0		pH 7.0	
Parámetros	G' (Pa)	G'' (Pa)	G' (Pa)	G'' (Pa)	G' (Pa)	G'' (Pa)	G' (Pa)	G'' (Pa)
λ_1 (s)		0.0104		0.01		0.01		0.01
λ_2 (s)		0.10		0.10		0.0926		0.10
λ_3 (s)		1.0		1.0		0.858		1.0
λ_4 (s)		10.0		10.0		7.94		10.0
G ₁ (Pa)	26.0	31.0	84.5	114	85.0	116	86.3	113
G ₂ (Pa)	0.792	0.528	9.84	8.45	10.9	9.42	9.61	8.74
G ₃ (Pa)	0.00417	0.0289	0.283	0.421	0.456	0.598	0.474	0.563
G ₄ (Pa)	0.00366	0.000581	0.0110	0.00480	0.0536	0.284	0.154	0.0791
r ²	0.9132	0.9900	0.9987	0.9930	0.9987	0.9933	0.9984	0.9935

CMC 2%	pH 1.3		pH 3.0		pH 5.0		pH 7.0	
Parámetros	G' (Pa)	G'' (Pa)	G' (Pa)	G'' (Pa)	G' (Pa)	G'' (Pa)	G' (Pa)	G'' (Pa)
λ_1 (s)		0.0171		0.01		0.01		0.01
λ_2 (s)		0.10		0.106		0.142		0.129
λ_3 (s)		1.00		1.00		1.00		1.00
λ_4 (s)		10.0		10.0		10.0		10.0
G ₁ (Pa)	54.2	90.3	165	186	186	204	177	195
G ₂ (Pa)	22.7	23.2	68.4	68.7	74.4	79.4	74.6	77.0
G ₃ (Pa)	2.72	2.90	15.3	16.5	20.2	20.7	18.7	19.3
G ₄ (Pa)	0.229	0.161	2.98	2.61	3.55	2.75	2.90	2.67
r ²	0.9926	0.9952	0.9985	0.9970	0.9915	0.9962	0.9947	0.9965

Tabla 2. Parámetros del modelo de Cross para las disoluciones con 2% de CMC.

pH	η_0 (Pa·s)	k (s)	m	r ²
1.3	9.72	0.490	0.612	0.9941
3.0	68.1	2.34	0.693	0.9950
5.0	121	5.46	0.675	0.9978
7.0	71	2.20	0.698	0.9996

En la Fig. 2 también se observa que la viscosidad compleja es igual a la aparente, tanto a pH 1.3 como a pH 3.0, en todo el intervalo de velocidad de deformación y frecuencia. Esto indica que la regla de Cox-Merz (Bird y col., 1987), Ec. (4), es aplicable al comportamiento en cizalla estacionaria y no estacionaria como sucede con disoluciones poliméricas isotrópicas comunes.

$$\eta(\dot{\gamma}) = |\eta^*(\omega)|_{\omega=\dot{\gamma}} = \eta'(\omega) \left[1 + \left(\frac{\eta''}{\eta'} \right)^2 \right]^{0.5} \quad (4)$$

La Fig. 3 muestra la variación de la viscosidad aparente, η , con la velocidad de deformación de las disoluciones con 2% de CMCNa para diferentes pH's. Los valores de η_0 en estos sistemas fueron aproximadamente diez veces superiores a los de las disoluciones de HPMC, debido al mayor peso molecular de la CMCNa. Los resultados corresponden con el comportamiento típico de una disolución polimérica de un polielectrolito con asociaciones intermoleculares

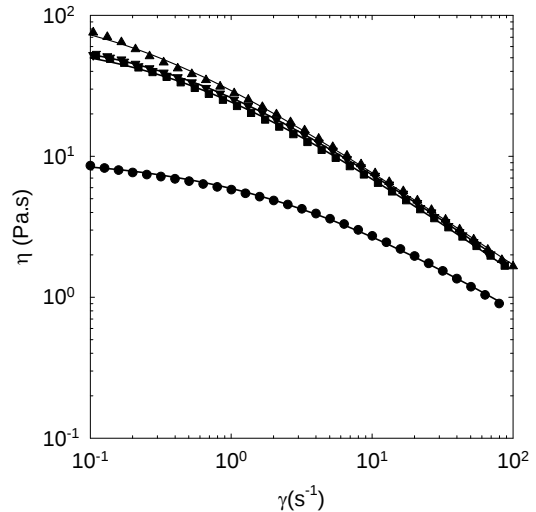


Fig. 3. Variación de la viscosidad aparente (η) con la velocidad de deformación de las disoluciones con 2% de CMCNa a pH 1.3 (círculos), 3.0 (cuadros), 5.0 (triángulos) y 7.0 (triángulos invertidos). Las líneas continuas son regresiones del modelo de Cross cuyos valores se muestran en la Tabla 2.

débiles, donde predominan los puentes de hidrógeno y no las atracciones electrostáticas, a pesar del carácter iónico de la CMCNa. Las líneas continuas en la Fig. 3 muestran la correlación de la viscosidad aparente con el modelo de Cross, despreciando η_∞ , dado por la Ec. (3) y con los valores de los paráme-

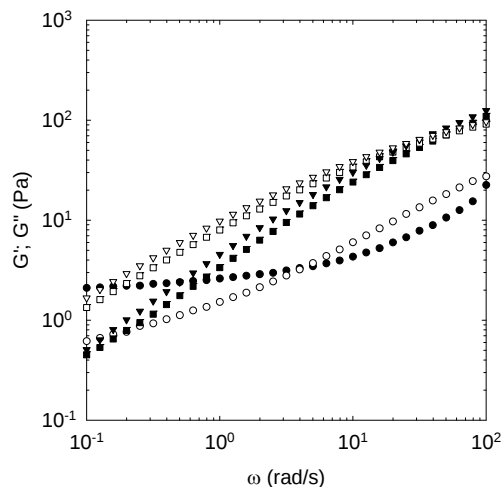


Fig. 4. Variación de G' (símbolos negros) y G'' (símbolos blancos) con la frecuencia en las mezclas HPMC 1% con CMCNa 1% a pH 1.3 (círculos), 3.0 (cuadros) y 7.0 (triángulos invertidos).

tros mostrados en la Tabla 2. Estas disoluciones no siguieron la regla de Cox-Merz, Ec. (4), ya que en todos los pH's, la viscosidad compleja, $|\eta^*|$, no fue igual a η . Esto confirma que estas disoluciones mostraron mayor grado de entrecruzamiento que las de HPMC.

3.3 Mezcla de HPMC 1% y CMCNa 1%

La Fig. 4 muestra la variación de G' y G'' con la frecuencia para la mezcla de HPMC 1% y CMCNa 1% a pH 1.3, 3.0 y 7.0. Como en el caso de los polímeros individuales, a pH 1.3 los módulos fueron menores que a los otros pH's. Entre pH 3.0 a 7.0 los módulos dinámicos no mostraron diferencia significativa ($p < 0.05$) lo que revela que, en ese intervalo, el pH no tuvo efecto sobre el comportamiento viscoelástico de las mezclas. Como en el caso de los polímeros individuales, las mezclas también mostraron un comportamiento característico de disoluciones entrecruzadas en las cuales el módulo de pérdida fue superior al de almacenamiento, y ambos fueron dependientes de la frecuencia.

El punto de cruce ($G' = G''$) para pH 3.0, 5.0 y 7.0 ocurrió aproximadamente a 35 rad/s. Sin embargo, para pH 1.3 se presentó alrededor de 4 rad/s. Por debajo de esta frecuencia, G' fue poco dependiente de la misma y mayor que G'' , el cual mostró una mayor grado de dependencia con respecto a la frecuencia. Este comportamiento sugiere la presencia de un gel débil dado que no existe una gran separación entre los dos módulos. En esta zona podría formarse una red incipiente, quizá interpenetrada entre ambos polímeros, con la CMCNa protonada debido al bajo pH. Sin embargo, es necesario investigar más este comportamiento

para complementar la información reológica. Por arriba de 4 rad/s, la relación de G' con respecto a la frecuencia aumentó y este módulo fue ligeramente menor que G'' , el cual también mostró una mayor dependencia con la frecuencia. Este comportamiento sugiere la presencia de una disolución en la cual hay un cierto grado de interacción entre ambos polímeros, pero visiblemente menor que aquella presente a bajas frecuencias. En las mezclas, el cruce de los módulos dinámicos ocurrió a valores de oscilación menores que en las disoluciones de los polímeros individuales, tanto en concentraciones de 2% (Fig. 1) como de 1% (datos no mostrados). Dentro del intervalo de frecuencias de los experimentos, las disoluciones de CMCNa mostraron este cruce, pero las de HPMC no. Esto indica un mayor carácter viscoso de la HPMC, mientras que la CMCNa, tiene un mayor carácter elástico que se manifestó en las mezclas. El que no haya habido diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los módulos dinámicos a pH 3.0 y 7.0 podría ser debido a una inhibición parcial de las asociaciones entre las cadenas de CMCNa cuando se entremezclan con las de HPMC, las cuales son de peso molecular más pequeño, más hidrofóbicas, con un volumen hidrodinámico veinticinco veces menor, y sin grupos ionizables, lo que disminuiría la densidad de entrecruzamiento de la CMCNa.

Walker y Wells (1982) reportan que, las mezclas de HPMC-CMCNa, pueden formar uniones cruzadas mediante puentes de hidrógeno entre los grupos hidroxilo de los residuos de glucosa de la HPMC y los grupos carboxilo de la CMCNa. Estas uniones son más fuertes que los puentes de hidrógeno formados entre moléculas de la misma especie, lo que da lugar a un incremento en la viscosidad de la HPMC. Este efecto dependerá del número de grupos disponibles de acuerdo con la longitud de la cadena, el grado de sustitución y la naturaleza de los grupos hidroxialquílicos de la HPMC, alterando el grado de hidrofobicidad y la facilidad de acceso de los grupos hidroxilo. En la formación de este tipo de enlaces, el número de carboxilos ionizados de la CMCNa, será el factor limitante.

Con el fin de conocer si la viscoelasticidad de las disoluciones de las mezclas está determinada solamente por su composición, i.e. por las proporciones de ambos polímeros, se obtuvo la relación entre la tangente del ángulo de desfase calculada, $[\tan \delta(\omega)]_{MC}$, y la correspondiente experimental, $[\tan \delta(\omega)]_E$, según lo expresa la Ec. (8), con base en el razonamiento siguiente. Los módulos dinámicos calculados de la mezcla, $[G'(\omega)]_{MC}$, $[G''(\omega)]_{MC}$, son iguales a la suma de la fracción mol, X , de cada componente en la mezcla, multiplicada por su correspondiente módulo en la disolución individual, esto es:

$$[G'(\omega)]_{MC} = [G'(\omega)]_{HPMC} \cdot X_{HPMC} + [G'(\omega)]_{CMCNa} \cdot X_{CMCNa} \quad (5)$$

$$[G''(\omega)]_{MC} = [G''(\omega)]_{HPMC} \cdot X_{HPMC} + [G''(\omega)]_{CMCNa} \cdot X_{CMCNa} \quad (6)$$

Nótese que en estas ecuaciones, $[G'(\omega)]_{HPMC}$, $[G''(\omega)]_{HPMC}$, $[G'(\omega)]_{CMCNa}$ y $[G''(\omega)]_{CMCNa}$, son los módulos dinámicos experimentales. Entonces, la tangente del ángulo de desfase calculada para la mezcla está dada por

$$[\tan \delta(\omega)]_{MC} = \frac{[G''(\omega)]_{MC}}{[G'(\omega)]_{MC}} \quad (7)$$

Por lo tanto, si las únicas contribuciones a la viscoelasticidad de la mezcla, provienen de la proporción de cada polímero en la misma, se cumplirá que

$$\frac{[\tan \delta(\omega)]_{MC}}{[\tan \delta(\omega)]_E} = 1.0 \quad (8)$$

donde $[\tan \delta(\omega)]_E$ fue calculada a partir de los módulos dinámicos experimentales. Considerando que el error o incertidumbre en los valores de los módulos dinámicos fue máximo 5%, el análisis de propagación de error produce una incertidumbre máxima de 5.7% en el valor calculado de $[\tan \delta(\omega)]_E$. Por lo tanto valores de este cociente entre 0.94 y 1.06 quedarán dentro del error experimental. Si el cociente obtenido con la Ec. (8) es mayor o menor que estos valores implica que otros factores contribuyen al comportamiento viscoelástico de las mezclas. Al aplicar este razonamiento a 16 resultados correspondientes a los promedios de G' y G'' de las disoluciones y tabletas individuales de HPMC y CMCNa para los diferentes pH's, se obtuvo que $[\tan \delta(\omega)]_{MC}/[\tan \delta(\omega)]_E = 1.06$ con una desviación estándar de 0.0016, y por ello se consideró aplicable tanto a las disoluciones como a las tabletas hidratadas.

Las disoluciones de las mezclas de los polímeros a pH 3.0, 5.0 y 7.0, mostraron un efecto similar a bajas frecuencias con una relación $[\tan \delta(\omega)]_{MC}/[\tan \delta(\omega)]_E < 0.90$. Esto indica que la mezcla presenta algunas asociaciones adicionales a las esperadas por el número de moléculas presentes, aumentando el módulo viscoso, probablemente debido a la formación de puentes de hidrógeno entre los hidroxilos de la HPMC y los carboxilos de la CMCNa, interrumpiendo la continuidad del hidrogel y aumentando su deslizamiento (Walker y Wells, 1982).

3.4 Comportamiento viscoelástico de tabletas hidratadas individuales de HPMC y de CMCNa

En las tabletas hidratadas de HPMC la zona de viscoelasticidad lineal se extendió hasta 100% de deformación, mientras que en las de CMCNa hasta 20%. Esto indica que la estructura de las tabletas de

CMCNa es más sensible a la deformación. El barrido de frecuencia en las tabletas hidratadas de ambos polímeros mostró un comportamiento predominantemente elástico en todo el intervalo de frecuencia utilizada, sin ser un gel verdadero, es decir, en el cual los módulos dinámicos son independientes de la frecuencia y G' es muy superior a G'' (Ferry, 1980), ya que los valores de G' y G'' son del mismo orden de magnitud y dependen de la frecuencia. Este comportamiento es el esperado para un material cuya estructura microscópica tiene alta densidad de entrecruzamiento, es decir, mayor número de contactos intermoleculares por unidad de volumen (Fig. 5).

Los módulos dinámicos de las tabletas de HPMC hidratadas a pH 1.3 fueron menores que los obtenidos a los otros pH's, lo que podría indicar una baja interacción intramolecular debido a la protonación de los grupos hidroxilo del polímero (Fig. 5(a)).

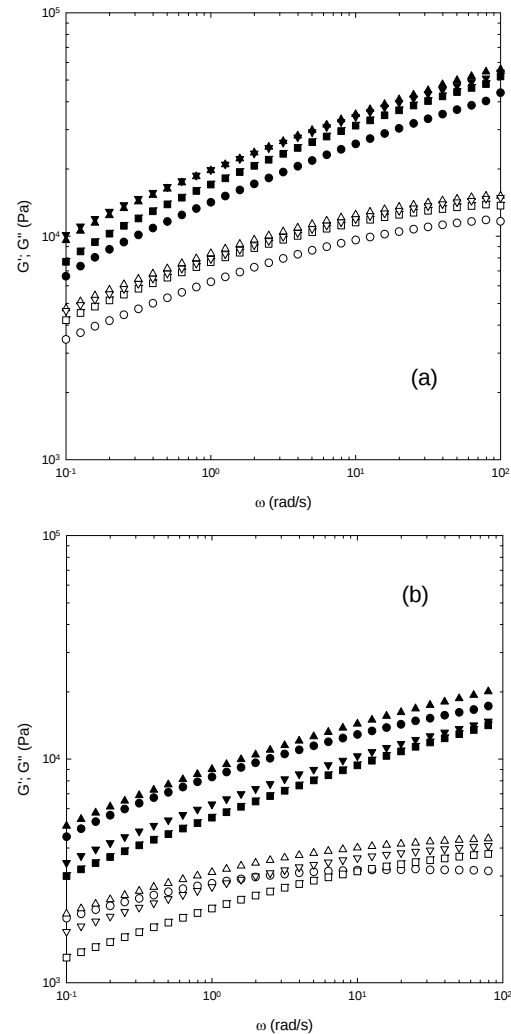


Fig. 5. Variación de G' (símbolos negros) y G'' (símbolos blancos) con la frecuencia en las tabletas hidratadas de (a): HPMC y (b): CMCNa a pH 1.3 (círculos), 3.0 (cuadros), 5.0 (triángulos) y 7.0 (triángulos invertidos).

En relación con los datos a pH 1.3, los módulos dinámicos a pH 3.0 se incrementaron 15% en promedio, mientras que a pH 5.0 y 7.0 el incremento mostrado fue de aproximadamente 60%, sin presentar diferencia significativa ($p < 0.05$) entre estos dos pH's.

El efecto del pH en el comportamiento de las tabletas hidratadas de CMCNa (Fig. 5(b)) es menos claro, ya que los módulos de almacenamiento a pH 1.3 y 5.0 no tuvieron diferencia significativa ($p < 0.05$) y fueron 60% superiores a los módulos de almacenamiento obtenidos a pH 3.0 y 7.0, entre los cuales tampoco existe diferencia significativa ($p < 0.05$). En el caso de los módulos de pérdida, aquellos a pH 3 fueron menores para frecuencias inferiores de 10 rad/s. Este comportamiento podría deberse a la naturaleza heterogénea de las tabletas hidratadas de CMCNa debida a los factores señalados líneas abajo. Los módulos G' y G'' de las tabletas hidratadas de HPMC (Fig. 5(a)) fueron notablemente mayores que los módulos de las tabletas hidratadas de CMCNa (Fig. 5b), al contrario de lo observado en las disoluciones al 2%. Esto sugiere que en un sistema mantenido en hidratación durante 12 h con baja proporción de agua, la solvatación de las cadenas de HPMC se lleva a cabo más fácilmente que en las de CMCNa. Este efecto puede explicarse considerando que en los hidrogeles del polielectrolito, las cargas fijas se encuentran rodeadas por un número igual de contra-iones, lo que hace que exista una distribución desigual de iones móviles tanto en el hidrogel como en la fase externa, ocasionando un incremento adicional en la presión osmótica de hinchamiento. El efecto provocado es similar al que el polímero tendría si estuviera recubierto por una membrana de Donan (Sáez y col., 2003), modificando el coeficiente de difusión de las moléculas de agua presentes en el sistema (Siepmann y col., 1999). Por otro lado, la estructura molecular del polímero determina su afinidad por el agua y afecta el hinchamiento. Los hidrogeles con grupos hidrofílicos, como la CMCNa, se hinchan en mayor grado que los que contienen grupos hidrofóbicos, como la HPMC (29% de metoxilos), debido a que colapsan en presencia de agua minimizando su interacción. Esto da como resultado hidrogeles menos hinchados y menos relajados (Mitchell y col., 1993, Sáez y col., 2003), impartiendo a las tabletas hidratadas de HPMC estudiadas en este trabajo, mayor viscoelasticidad que a las elaboradas con CMCNa.

Se ha reportado que hidrogeles con 22% p/p de HPMC (Methocel K4M Premium) no forman un gel verdadero, y presentan puntos de cruce ($G'' = G'$) en 0.08 y 0.23 rad/s a pH 1.0, y en 1.32 rad/s a pH 6.8, mientras que, tabletas hidratadas de CMCNa (Blanose 7H4FD) a la misma concentración, forman un gel físico fuerte de alto grado de entrecruzamiento, con una meseta de G' a bajas frecuencias y puntos de cruce en 2.4 rad/s a pH 1, y en 15.2 rad/s a pH 6.8 (Michailova y col., 2000).

Nuestros resultados utilizando materiales con similar grado de sustitución, pero menor viscosidad y concentración, no mostraron puntos de cruce en el intervalo de frecuencias estudiado.

3.5 Comportamiento viscoelástico de las tabletas hidratadas de mezclas HPMC y CMCNa

En general, el barrido de deformación de las tabletas hidratadas mostró que los módulos G' y G'' son constantes hasta 20%, excepto G' a pH 1.3 (10%). El barrido de frecuencia mostró el comportamiento característico de un material elástico-viscoso, con un claro dominio del carácter elástico sobre el viscoso, y tan δ inferiores a 0.5. Sin embargo, los espectros dinámicos no indican la presencia de geles verdaderos en los cuales G' sea superior a G'' , al menos en un orden de magnitud, con ambos módulos independientes de la frecuencia, y una meseta elástica evidente.

El efecto del pH sobre las mezclas dependió de la proporción de ambos componentes. Para las mezclas HPMC/CMCNa 20/80 y 50/50 no hubo diferencia significativa ($p < 0.05$) entre los módulos dinámicos para todos los pH's examinados (1.3 a 7.0), mientras que para la mezcla 80/20 a pH 1.3, G' y G'' fueron mayores y significativamente diferentes de aquellos a pH 3.0, 5.0 y 7.0 los cuales entre sí, no mostraron diferencia significativa ($p < 0.05$).

La Fig. 6 muestra los espectros dinámicos a pH 1.3 para las tabletas elaboradas con los componentes individuales (Fig. 6(a)) y los de las mezclas (Fig. 6b) de HPMC/CMCNa 20/80, 50/50 y 80/20, respectivamente. El comportamiento reológico a pH 3.0, 5.0 y 7.0 reveló la misma tendencia. Las tabletas preparadas con HPMC mostraron módulos mayores que las de CMCNa, y las mezclas incrementaron sus módulos conforme aumentó la proporción de HPMC.

Uno de los modelos que describen el efecto polímero-disolvente en disoluciones acuosas de polímeros que forman puentes de hidrógeno, propone la existencia de distintos lugares donantes y receptores de enlaces de hidrógeno (Sáez y col., 2003), presentando en consecuencia, lugares superficiales potenciales para la formación de enlaces que no son homogéneos, lo que explica que en una mezcla los efectos no sean aleatorios. La presión osmótica de hinchamiento al interior de la estructura de la CMCNa, limita su hinchamiento, que aunado a su mayor peso molecular restringe su despliegue. Al mismo tiempo, la HPMC forma enlaces intramoleculares más fuertes, causando una mayor contribución a la viscoelasticidad de la mezcla. La limitante en la formación de puentes de hidrógeno entre ambos polímeros, en las condiciones de la prueba, estaría dada por la ionización de los grupos carboxilo de la CMCNa, debido al pH del medio y a su hidratación. Este hecho indica la

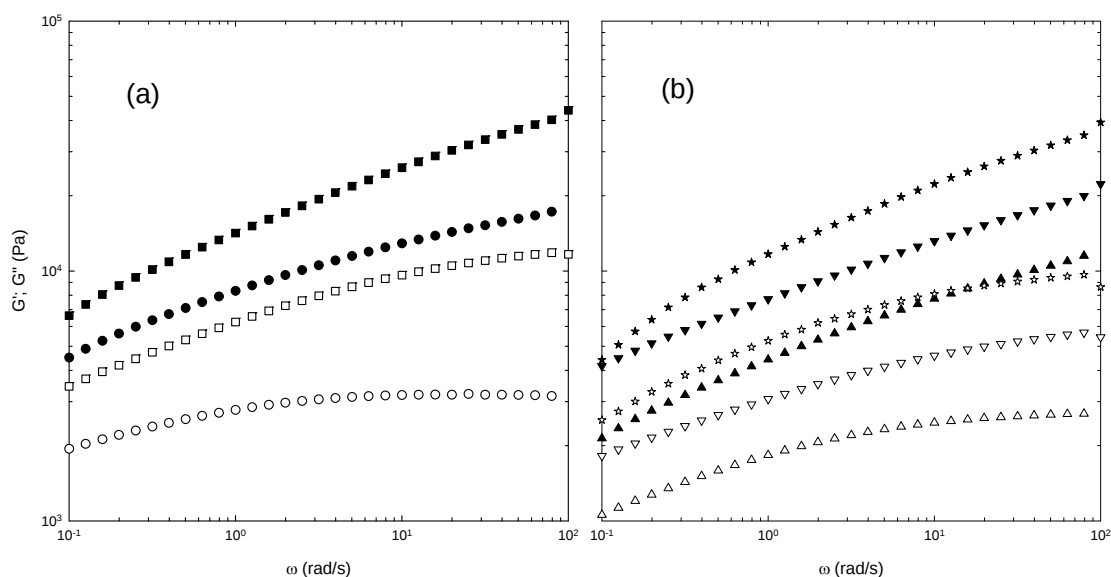


Fig. 6. Variación de G' (símbolos negros) y G'' (símbolos blancos) con la frecuencia en las tabletas hidratadas a pH 1.3 de (a): HPMC (cuadros) y CMCNa (círculos) y las tabletas hidratadas de (b): mezclas de HPMC con CMCNa en proporciones de 20/80 (triángulos), 50/50 (triángulos invertidos) y 80/20 (estrellas).

presencia de una interacción diferente a la que se da en las disoluciones.

Se ha señalado que los hidrogeles de las mezclas de HPMC/CMCNa son poco homogéneos, debido a su diferente composición química y grado de hidratación, lo que da lugar a una tercera fase de hidrogel en donde residen sus propiedades reológicas (Michailova y col., 2000). Por ejemplo, se reporta que el hidrogel de las mezclas HPMC/CMCNa 50/50, fluye como un líquido de alta viscosidad a bajas frecuencias, con un punto de cruce inferior a 0.2 rad/s. Esto indica que las uniones intermoleculares son débiles, y que por lo tanto, se podrían disolver más fácilmente las cadenas del polímero en la superficie del gel.

Al igual que en las disoluciones se calculó la relación $[\tan \delta(\omega)]_{MC}/[\tan \delta(\omega)]_E < 0.90$ en las mezclas 50/50, con el fin de conocer si en las tabletas hidratadas, podría presentarse algún tipo de sinergia, entendida como la detección de módulos mayores en las mezclas que en los componentes individuales. Los valores de $[\tan \delta(\omega)]_{MC}/[\tan \delta(\omega)]_E$ fueron de 1.03, lo que hace ver que en las tabletas hidratadas de HPMC/CMCNa, aparentemente no existen interacciones. Tanto en el caso de las disoluciones como en el caso de las tabletas, la relación de las $\tan \delta$ se acercó a la unidad, a medida que aumentó la frecuencia.

Conclusiones

Tanto en las disoluciones como en las tabletas hidratadas, elaboradas con los componentes individuales, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas en el comportamiento viscoelástico a pH's 3.0, 5.0 y 7.0. La diferente

viscoelasticidad presentada por las muestras de CMCNa a pH 1.3, está probablemente dada por el grado de ionización del polímero y su menor solubilidad a este pH. En las tabletas hidratadas de los polímeros individuales se apreció un comportamiento diferente al de las disoluciones. Las tabletas hidratadas de HPMC, mostraron módulos dinámicos notablemente mayores y con mayor carácter elástico, que las de CMCNa, contrario a lo que sucedió en las disoluciones.

Los módulos dinámicos de las tabletas con la mezcla HPMC/CMCNa 80/20 a pH 1.3, fueron significativamente mayores que a pH's 3.0, 5.0 y 7.0, y aumentaron con la proporción de HPMC. Al parecer, esto es debido a la hidratación preferencial de la HPMC sobre la CMCNa, causada probablemente, por un hinchamiento incompleto de esta última, debido a su alto peso molecular, así como al incremento en la ionización del hidrogel de la CMCNa en la interfase, la cual controla la difusión de agua.

Existe cierto grado de interacción entre los polímeros en la mezcla de HPMC/CMCNa en disolución, ya que la magnitud de los parámetros experimentales, fue ligeramente superior a los calculados de acuerdo con la aportación individual de cada uno de ellos, es decir, la viscoelasticidad no depende únicamente de la composición de la muestra. Sin embargo, estas pequeñas interacciones macromoleculares adicionales entre HPMC y CMCNa, no se pueden considerar como una sinergia reológica, estrictamente hablando, ya que dependen tanto del volumen hidrodinámico de ambos polímeros, como del grado de ionización del polielectrolito, situaciones que son diferentes en las tabletas hidratadas de la mezcla.

Nomenclatura

$G'(\omega)$ módulo de almacenamiento, Pa
 $G''(\omega)$ módulo de pérdida, Pa
 G_i constante en la Ec. (1), Pa
 k constante en la Ec. (3), s
 m constante en la Ec. (3), adimensional

Símbolos griegos

η viscosidad, Pa·s
 η_0 viscosidad a velocidad de deformación nula, Pa·s
 η' viscosidad dinámica, Pa·s
 η'' viscosidad fuera de fase, Pa·s
 η_∞ viscosidad compleja, Pa·s
 λ_i constante en la Ec. (1), s
 ω frecuencia, rad/s

Referencias

- Adeyeye, M.C., Jain, A.C., Ghorab, M.K.M. y Reilly, W.J. (2002) Viscoelastic evaluation of topical creams containing microcrystalline cellulose/sodium carboxymethylcellulose as stabilizer. *AAPS PharmSciTech* 3(2), 1-10.
- Barnes, H.A., Hutton, J.F. y Walters, K. (1989). An Introduction to Rheology. Elsevier Science Publishers B.V. The Netherlands.
- Bird, B.R., Armstrong, R.C. y Hassager, O. (1987). Dynamics of Polymeric Liquids, Vol. 1: Fluid Mechanics. John Wiley & Sons, Inc., New York.
- Bonacucina, G., Cespi, M., Misici-Falzi, M. y Palmieri, G.F. (2006). Rheological, adhesive and release characterisation of semisolid carbopol/tetraglycol systems. *International Journal of Pharmaceutics* 307(2), 129-140.
- Bonferoni, M.C., Caramella, C., Sangalli, M.E., Conte, U., Hernández, R.M. y Pedraz, J.L. (1992). Rheological behavior of hydrophilic polymers and drug release from erodible matrices. *Journal of Controlled Release* 18, 205-212.
- Bonferoni, M.C., Rossi, S., Ferrari, F., Bertoni, M. and Caramella, C. (1995). Influence of medium on dissolution-erosion behavior of Na-carboxymethylcellulose and on viscoelastic properties of gels. *International Journal of Pharmaceutics* 117, 41-48.
- Brandrup, J. and Immergut, E.H. (1975). Polymer Handbook, 2nd edition. Pp. IV-33. John Wiley & Sons Inc., New York.
- Diez-Sales, O., Dolz, M., Hernández, M.J., Casanovas, A. y Herraiz, M. (2007). Acyclovir delivery matrices base on poly(ethylenglicol)/chitosan semi-interpenetrating networks. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 96(6), 1653-1657.
- European Pharmacopoeia (2008). European Pharmacopoeia, 6th edition. Council of Europe, cop. Strasbourg, p. 2113.
- Ferry, J.D. (1980). Viscoelastic Properties of Polymers, 3rd ed. John Wiley and Sons Inc. New York.
- Graessley, W.W. (1974). The Entanglement Concept in Polymer Rheology. *Advances in Polymer Science* 16, 1-179.
- Jones, D.S., Brown, A.F. y Woolfson, A.D. (2001). Rheological characterization of bioadhesive, antimicrobial, semisolids designed for the treatment of periodontal disease: Transient and dynamic viscoelastic and continuous shear analysis. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 90(12), 1978-1990.
- Jones, D.S., Lawlor, M.S. y Woolfson, A.D. (2003). Rheological and mucoadhesive characterization of polymeric systems composed of poly(methylvinylether-co-malic anhydride) and poly(vinylpyrrolidone), designed as platforms for topical drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 92(5), 995-1007.
- Körner, A., Piculell, L., Iselau, F., Wittgren, B. y Larsson, A. (2009). Influence of different polymer types on the overall release mechanism in hydrophilic matrix tablets. *Molecules* 14, 2699-2716.
- Mahaguna, V., Talbert, R.L., Peters, J.I., Adams, S., Reynolds, T.D., Lam, F.Y.W. y Williams III, R.O. (2003). Influence of hydroxypropyl methylcellulose polymer on in vitro and in vivo performance of controlled release tablets containing alprazolam. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 56, 461-468.
- Mayol, L., Quaglia, F., Borzacchiello, A., Ambrosio, L. y La Rotonda, M.I. (2008). A novel poloxamers/hyaluronic acid *in situ* forming hydrogel for drug delivery: Rheological, mucoadhesive and *in vitro* release properties. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 70, 199-206.
- Michailova, V., Titeva, St., Kotsilkova, R., Krusteva, E. y Minkov, E. (2000). Water uptake and relaxation processes in mixed unlimited swelling hydrogels. *International Journal of Pharmaceutics* 209, 45-56.
- Miller-Chou, B.A. y Koenig, J.L. (2003). A review of polymer dissolution. *Progress in Polymer Science* 28, 1223-1270.
- Mitchell, K., Ford, J.L., Armstrong, D.J., Elliot, P.N.C., Hogan, J.E. y Rostron, C. (1993). The influence of drugs on the properties of gels and swelling characteristics of matrices containing methylcellulose or hydroxypropylmethylcellulose. *International Journal of Pharmaceutics* 100, 165-173.
- Narasimhan, B. y Peppas, N.A. (1997). The physics of polymer dissolution: Modeling approaches

- and experimental behavior. *Advances in Polymer Science* 128, 158-207.
- Roshdy, M N., Schwartz, J B. y Schnaare, R L. (2001). A novel method for measuring gel strength of controlled release hydrogel tablets using a cone/plate rheometer. *Pharmaceutical Development and Technology* 6(1), 107-16.
- Rowe, R.C. (1980). The molecular weight and molecular weight distribution of hydroxypropylmethylcellulose used in the film coating of tablets. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 32(2), 116-119.
- Sáez, V., Hernández, E. y Sanz-Angulo, L. (2003). Liberación controlada de fármacos. Hidrogeles. *Revista Iberoamericana de Polímeros* 4(1), 21-91.
- Siepmann, J., Podual, K., Sriwongjanya, M., Peppas, N.A. y Bodmeier, R. (1999). A new model describing the swelling and drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 88(1), 65-72.
- Talukdar, M.M., Vinckier, I., Moldenaers, P. y Kinget, R. (1996). Rheological characterization of xanthan gum and hydroxypropylmethylcellulose with respect to controlled-release drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 85(5), 537-540.
- The Merck Index (2001). Edition Staff. Merck & Co. Inc. 13th Ed. Whitehouse Station N.J.
- United States Pharmacopeia (2008). *United States Pharmacopeia*, vol. 2, 31st ed, p. 23700, USP29-NF24.
- United States Pharmacopoeia Convention Inc. (2005). The United States Pharmacopoeia, USP 25, National Formulary NF 18. Rockville, MD 20852, E.U.A.
- Viridén A., Wittgren, B. y Larsson, A. (2009). Investigation of critical polymer properties for polymer release and swelling of HPMC matrix tablets. *European Journal of Pharmaceutical Science* 36, 297-309.
- Walker, C.V. y Wells, J.I. (1982). Rheological synergism between ionic and no-ionic cellulose gums. *International Journal of Pharmaceutics* 11, 309-322.
- Yoon, H.S. y Lim S.T. (2009). Utilization of enzyme-resistant starch to control theophylline release from tablets. *Starch-Stärke* 61(3-4), 154-160.