

Investigación

Caracterización reológica de hidroxipropilmetilcelulosa con potencial aplicación oftalmológica

Isabel Andueza,* Gisela Ávila y Doris Attias

Cátedra de Tecnología Farmacéutica II. Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela, Ciudad Universitaria Urb. Los Chaguáramos, Caracas, Venezuela. Fax: (58) 2605-2707; E-Mail: aduezai@camelot.rect.ucv.ve

Recibido el 8 de diciembre de 1999; aceptado el 21 de junio del 2000

Resumen. Se ha comprobado que una dispersión de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) no produce inflamación, es tolerada por el ojo humano y es capaz de cubrir el contenido intraocular. Es empleada en preparaciones oftálmicas como hidrocoloide viscosante, en dispersiones para lentes de contacto y lágrimas artificiales como humectante y como viscoelástico en la extracción extracapsular de catarata con implantación de lente intraocular. En Venezuela, al igual que en otros países, se emplean sustancias viscoelásticas, consiguiéndose en el mercado productos importados a elevados costos. Esta contribución, permitirá promover el desarrollo de un producto oftálmico nacional, como alternativa para el uso en pacientes de escasos recursos económicos. La evaluación del comportamiento reológico de dispersiones de HPMC al 2% 4000 cps, en agua, con cada una de las siguientes sales: cloruro de sodio 0.069%, cloruro de potasio 0.075%, cloruro de calcio 0.048%, cloruro de magnesio 0.03%, acetato de sodio 0.39%, citrato de sodio 0.17%. Mezclas de todas las sales y con soluciones de Ringer Lactato, se realizó a las 24 h de haber preparado las dispersiones en un viscosímetro rotacional tipo Brookfield R.V.T, con aguja N° 4, expresando los resultados en centipoises. Todas las dispersiones presentaron flujo pseudoplástico, acorde con el reportado para las lágrimas naturales del ojo humano.

Palabras clave: Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), viscosidad, flujo pseudoplástico.

Abstract. It has been confirmed that a dispersion of hydropropylmethylcellulose (HPMC) does not produce inflammation, is tolerated by the human eye and is capable of covering the intraocular content. It is used as an hydrocolloid in ophthalmic preparations as a viscous agent, in dispersions for contact lenses, in artificial tears as a moistening agent, and as a viscoelastic in the extracapsular extraction of cataracts with the implantation of the intraocular lenses. In Venezuela, as in other countries, it is used in imported viscoelastic products, which are found in the market at very high prices. This contribution will allow to promote the development of a national ophthalmic product, as an alternative for the use of patients with low economic resources. The evaluation of the reologic behaviour of the dispersions of HPMC, at 2% 4000 cps, with water and each one of the following salts: sodium chloride 0.069%, potassium chloride 0.075%, calcium chloride 0.048%, magnesium chloride 0.03%, sodium acetate 0.39%, sodium citrate 0.17%, mix of all those salts and Ringer Lactate solution. All of them were made in a rotational viscosimeter, model Brookfield R.V.T., with a N° 4 needle, expressing the results in centipoises. All the dispersions presented a pseudoplastic flux, in agreement with that reported for natural tears of the human eye.

Key words: Hydropropylmethylcellulose (HPMC), viscosity, pseudoplastic behaviour.

La HPMC se emplea en preparaciones oftálmicas como agente viscosante [1]; en dispersiones humectantes para lentes de contacto, en lágrimas artificiales [2,3] y como viscoelástico en cirugía oftalmológica [4]. Las características de eficiencia de este producto son reconocidas [5-9], y considerando los resultados de la contribución previa de este fascículo, se procede en este trabajo a evaluar los comportamientos reológicos de las mismas combinaciones de dispersiones acuosas de HPMC al 2% estudiadas anteriormente, para completar la caracterización física necesaria para sentar las bases en aplicaciones futuras de dichas dispersiones en formulaciones oftalmológicas.

Materiales y métodos

Las sustancias empleadas y los procedimientos seguidos para la pérdida por secado y la preparación de las muestras [10,11] se describen en la contribución precedente.

Viscosidad. Se determinó la viscosidad en un viscosímetro rotacional Brookfield modelo RVT [12], con aguja No. 4 y se realizaron las lecturas a temperatura ambiente (26 °C) de cada una de las dispersiones, empleando velocidades de 0.5, 1, 2.5, 5, 10, 20, 50, 100 rpm realizando el recorrido en sentido creciente y decreciente. Los valores se expresaron en centipoise. Todas las determinaciones se realizaron a las 24 h. Las dispersiones de HPMC al 2% en agua y con la solución de todas las sales también se hicieron a tiempos variables (desde t_0 , t_{24} y t_{36} h), con el fin de minimizar las variaciones debidas a la hidratación del polímero.

A las dispersiones de HPMC en agua, en solución de todas las sales y en las soluciones de Ringer Lactato, se les determinaron los índices de pseudoplasticidad, relacionando las viscosidades obtenidas a valores de velocidad entre 5 y 10 rpm, 10 y 20 rpm y 20 y 50 rpm.

Resultados y discusión

El valor de viscosidad encontrado en las dispersiones de HPMC al 2% en agua a 26 °C, reportando cifras dentro de los límites de la USP XXIII que aceptan no menos de 75% y no más de 140% de la viscosidad declarada para dispersiones de HPMC al 2% que contengan viscosidades superiores a 100 cps.

Todas las dispersiones acuosas de HPMC al 2%, con y sin sales presentaron reogramas correspondientes a flujos pseudoplásticos, como se observa en las figuras 1, 2 y Tabla 1. Se ha reportado que, a temperaturas por debajo del punto de gelificación, las dispersiones presentan un flujo pseudoplástico, es decir que la viscosidad de la dispersión disminuye con el incremento de la velocidad de cizalla; la macromolécula flexible se encuentra en estado de reposo, desordenada y enredada, pero a medida que se aplica sobre ella una fuerza, ésta se deforma y se alinean en la dirección del sentido de dicha fuerza y presenta menor resistencia al flujo. La pseudoplasticidad se incrementa con el aumento del peso molecular o concentración [13-16]. Este comportamiento es deseado ya que las lágrimas naturales presentan este mismo tipo de flujo [7].

Es importante destacar que los valores de viscosidad de la dispersión de HPMC al 2% con todas las sales, no presentó variaciones comparables con la dispersión acuosa de HPMC al 2%. Corroborando que no hay diferencias entre las respectivas pendientes, significativas al 99%, según prueba de *t* de comparación de pendientes [17].

De igual modo, al comparar las dispersiones de HPMC al 2% que contienen todas las sales, con la de solución Ringer Lactato comercial; no se encontró diferencias significativas entre las pendientes respectivas [17], según prueba de *t* de comparación de pendientes, pudiendo este hallazgo ofrecer alternativas en la elaboración de una dispersión de HPMC al 2% isotónica, de acuerdo con los requerimientos y disponibilidades de las instituciones u hospitales que necesiten de ésta dispersión.

Los resultados obtenidos de los índices de pseudoplasticidad mostrados en la figura 3 indican, un comportamiento li-

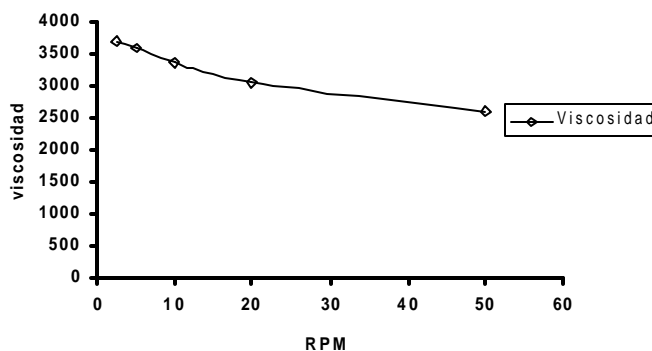


Fig. 1. En agua a 26 °C.

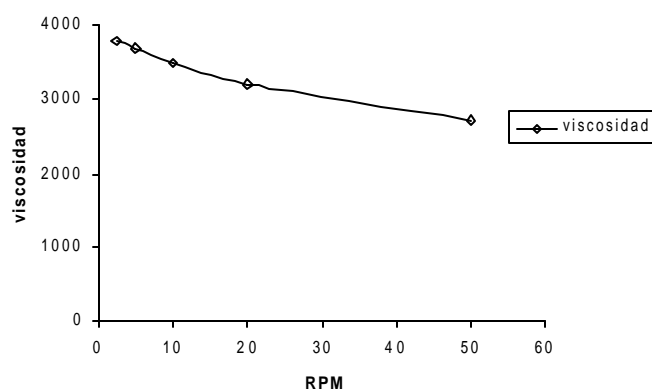


Fig. 2. En solución de sales a 26 °C.

geramente pseudoplástico ya que sus valores no están muy alejados de la unidad; es decir, mientras más alejado se encuentre del valor de 1, mayor es la pseudoplasticidad y menor es la viscosidad final [14-18]. Esto puede atribuirse a la concentración empleada, la cual es relativamente baja, sin embargo, a medida que aumenta la velocidad de flujo, aumenta su comportamiento pseudoplástico.

Las dispersiones acuosas de HPMC al 2% y con todas las sales previamente disueltas deben ser preparadas 24 h antes de

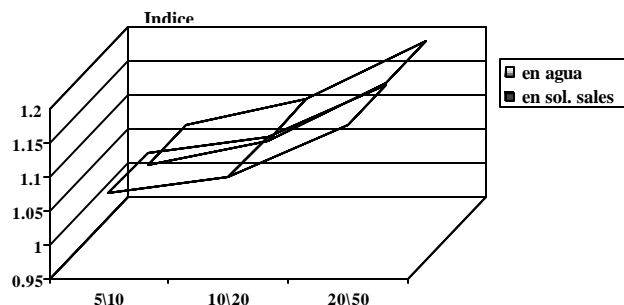
Tabla 1. Valores de viscosidad de las dispersiones de HPMC a 26 °C.

| C o n t e n i d o | HPMC | HPMC | HPMC | HPMC | HPMC | HPMC | HPMC | HPMC | HPMC | HPMC |
|-------------------------------------------|---------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| | 2% en agua | 2% en NaCl al 0.59% | 2% en KCl al 0.075% | 2% en CaCl ₂ al 0.048% | 2% en MgCl ₂ al 0.03% | 2% en AcONa al 0.39% | 2% en citrato de sodio al 0.17% | 2% en sol. de todas las sales | 2% en sol. Ringer lactato prep. en lab. | 2% en sol. Ringer lactato comercial |
| RPM | | | | | | | | | | |
| 2,5 | 3700 | 3200 | 3700 | 2700 | 4600 | 1700 | 3800 | 3800 | 4600 | 4500 |
| 5 | 3600 | 3000 | 3600 | 2550 | 4400 | 1600 | 3700 | 3700 | 4350 | 4350 |
| 10 | 3350 | 2900 | 3350 | 2350 | 4100 | 1550 | 3450 | 3500 | 3950 | 4125 |
| 20 | 3050 | 2675 | 3050 | 2200 | 3738 | 1450 | 3150 | 3200 | 3475 | 3700 |
| 50 | 2595 | 2280 | 2595 | 1880 | 3110 | 1290 | 2670 | 2715 | 2855 | 3100 |

Tabla 2. Valores de Viscosidad de las dispersiones de HPMC a diferentes tiempos.

| <i>C o n t e n i d o</i> | HPMC al 2% en agua recientemente preparada | HPMC al 2% en agua, <i>t</i> 24 horas | HPMC al 2% en agua, <i>t</i> 36 horas | HPMC al 2% en agua, <i>t</i> 98 horas | HPMC al 2% en solución de sales, reciente- mente preparada | HPMC al 2% en solución de sales, <i>t</i> 24 horas | HPMC al 2% en solución de sales, <i>t</i> 36 horas | HPMC al 2% en solución de sales, <i>t</i> 98 horas |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <i>RPM</i> | | | | | | | | |
| 2,5 | 5000 | 3600 | 3600 | 3600 | 4900 | 3800 | 3800 | 4100 |
| 5 | 4652 | 3600 | 3500 | 3500 | 4650 | 3700 | 3700 | 3900 |
| 10 | 4150 | 3300 | 3300 | 3300 | 4325 | 3500 | 3450 | 3650 |
| 20 | 3150 | 2950 | 3000 | 3000 | 3913 | 3200 | 3150 | 3313 |
| 50 | 2970 | 2440 | 2560 | 2540 | 3240 | 2715 | 2670 | 2800 |

su uso, de manera de asegurar una hidratación completa, y por ende una máxima viscosidad y claridad del polímero, así como la pérdida del aire atrapada dentro de la dispersión. La tabla 2 muestra que las dispersiones preparadas recientemente, presentan un mayor valor de viscosidad a temperatura ambiente (26 °C), esto podría explicarse por la presencia de aire atrapado en las dispersiones. Al transcurrir 24 h de reposo, no hay presencia de aire y observándose un comportamiento similar en los valores de viscosidad al transcurrir 36 h y 98 h, confirmando que la completa hidratación del polímero es a las 24 h. A diferencia de lo reportado por la metil celulosa, que es 48 h [16]. Este menor tiempo encontrado en las dispersiones de HPMC en estudio, se podría explicar debido a que en su estructura están presentes grupos hidroximetilo que son mas hidrofílicos que los grupos metilo [15], permitiéndole así un menor tiempo para lograr la completa hidratación.

**Fig. 3.** Índices de pseudoplasticidad de las dispersiones de HPMC al 2%.

Conclusiones

1. Las dispersiones de HPMC al 2% aumentaron los valores de viscosidad del agua de 1cps a 4000 cps.

2. Todas las dispersiones de HPMC al 2% con y sin sales, presentaron un comportamiento pseudoplástico, acorde con el tipo de flujo que se encuentra presente en las lágrimas naturales del ojo humano.

3. No existe diferencia significativa, entre las pendientes de las dispersiones de HPMC al 2% en agua y con las sales en soluciones. Igual comportamiento se observó, entre las dispersiones de HPMC al 2% con Ringer Lactato preparada en el laboratorio y la comercial.

4. Las dispersiones de HPMC al 2%, con las sales en solución y con Ringer Lactato comercial, no presentaron diferencias significativas entre las pendientes, lo que podría ser una alternativa para la elaboración de esta formulación en centros hospitalarios.

5. Una dispersión de HPMC al 2%, con un contenido isotónico de sales previamente disueltas, debe ser preparada 24 h antes de su uso a fin de asegurar una hidratación completa y máxima viscosidad y claridad del polímero.

Agradecimientos

Laboratorios Farma S.A., y en especial, a la Dra. Aracelis Ortega. Al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad Central de Venezuela por su aporte económico.

Referencias

- Wade, A.; Weller P. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* Ed., Am. Pharm. Ass. Washington, **1994**, 229-232.
- Versura, P.; Maltarello, M.C.; Stecher, F.; Camarazza, R.; Laschi, R. *Ophthalmologica* **1989**, *198*, 152-162.
- Toda, I.; Shinozaki, N.; Tsubota, K. *Cornea* **1996**, *15*, 120-128.
- Liesegang, T.; Bourne W. *Am. J. Ophthalmol.* **1986**, *12*, 723-726.
- Miyauchi, S.; Iwata, S.; *J. Ocul. Pharmacol Ther.* **1986**, *2*, 267-274.

6. Alpar, J. *Annals Ophthalmology* **1987**, *19*, 305-353.
7. Tiffany, J. Ed., D.A. Sullivan, Plenum press, N.Y. **1994**, 267-270.
8. Smith, S. G.; Lindstrom, R. L.; Miller, R.A.; Hazel, S.; Skelnik, D.; Williams P.; Midrup, E. *Am. Intraocul. Implant Soc. J.* **1984**, *10*, 160.
9. Hütz, W.; Eckhardt, B.; Kohner, T. J. *Cataract Refract Surg.* **1996**, *22*, 955-959.
10. The United States Pharmacopeia / National Formulary (USP XIII / NFXVIII). **1995**, 774-776, 1819, 1801, 1830.
11. Fechner, P.U. *Am. Intraocular Implant Soc. J.* **1985**, *11*, 606-607.
12. Fresno, M.; Jiménez, M.; Selles, E. *Ciencia Farmacéutica* **1993**, *3*, 81-87.
13. Bothner, H.; Waaler, T.; Wilk, O. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1990**, *16*, 755-768.
14. Attias, D. *Reología de Sistemas Emulsificados Introducción, Técnicas para las Mediciones Reológicas*, Universidad Central de Venezuela, **1991**.
15. Kumar, V.; Banker, G. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1993**, *19*, 1-31.
16. Tapia, C.; Sapag-Hagar, J. *Acta Farm. Bonaerense* **1995**, *14*, 41-47.
17. Mendenhall, W. *Introducción a la Probabilidad y a la Estadística*, Ch. 10 Wadsworth International-Iberoamérica, **1982**.
18. Martin, A. *Physical Pharmacy*, Ch. 6, 7, 8, 10, 15, 17, 20 Ed., Lea & Febiger, **1993**.