

Propiedades de flujo de hidroxipropilmetilcelulosa en formulaciones oftálmicas

Flow properties of hydroxypropylmethylcellulose for ophthalmic use

ISABEL C ANDUEZA^{1*}, GISELA S ÁVILA¹, DORIS ATTIAS¹

Resumen

La adición de diferentes sustancias poliméricas puede lograr el incremento de la viscosidad en los colirios y mantener por más tiempo el contacto entre la córnea y la dispersión aplicada. La viscosidad y las propiedades de flujo de los vehículos, podría determinar la velocidad de eliminación y la absorción ocular de los fármacos. Algunos polímeros hidrofílicos pueden ayudar con la estabilidad de la película lagrimal, reducir la velocidad de eliminación e incrementar la biodisponibilidad, así como lubricar el ojo y reducir la fricción durante el parpadeo. El objetivo de este trabajo fue evaluar la influencia de soluciones amortiguadoras, isotonzantes y agentes de conservación antimicrobiana sobre la viscosidad y propiedades de flujo de dispersiones salinas de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), así como evaluar su estabilidad frente a la esterilización. Para evaluar estos parámetros se empleó un viscosímetro rotacional (Canon LV 2000) con adaptador de muestras pequeñas a 26 °C. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la viscosidad y comportamiento reológico frente a las soluciones amortiguadoras acetato de sodio/citrato de sodio o borato de sodio/ácido bórico. Por otra parte, la adición de dextrosa o manitol modificó la viscosidad de las dispersiones. La formulación que contenía manitol y borato de sodio/ ácido bórico modificó el flujo de Pseudoplástico a Newtoniano. La viscosidad disminuyó significativamente por la esterilización y la adición de los preservativos cloruro de benzalconio asociado con EDTA o perborato de sodio. La distribución uniforme de las formulaciones sobre la superficie ocular se ve favorecida por la viscosidad y el flujo pseudoplástico encontrados. Se sugiere el empleo de cloruro de sodio como isotonzante ya que no modifica los parámetros evaluados. Los agentes de conservación antimicrobiana y el proceso de esterilización no presentaron influencia sobre el tipo de flujo.

Palabras clave: Viscosidad, comportamiento reológico, isotonzante, solución amortiguadora.

Abstract

The addition of different agents could increase the viscosity of the eye drops dispersions and delay the contact time between the cornea and the dispersion. The viscosity and the flow properties of the vehicles could determine the rate of drainage loss and the ocular absorption of drugs. Some hydrophilic polymers, may help to the tear film stability, reduce the elimination rate and increase the bioavailability. They also lubricate the eye and reduce the blinking friction. The objective of this work was to evaluate the viscosity and the flow properties of different ophthalmic hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) formulations, which could be influenced by buffering agents, isotonzants and preservatives, as well as their stability during sterilization process. These parameters were determined by a rotational viscosimeter (Canon LV 2000) for small samples at 26°C. It was observed no significant effect on the viscosity or the rheological properties by the use of buffer sodium acetate/sodium citrate or sodium borate /boric acid. However, the addition of dextrose or mannitol altered the dispersions' viscosity. The formulation containing mannitol and sodium borate/boric acid showed a change from Pseudoplastic to Newtonian flow profiles. The viscosity was decreased significantly by sterilization and preservatives addition, such as benzalkonium chloride with EDTA and sodium perborate. The uniform distributions of formulations in the ocular surface were favored by the viscosity and the pseudoplastic flow. We propose that sodium hydrochloride could be used as isotonic agent because it does not modified the evaluated parameters. Therefore, antimicrobial agents and sterilization process do not have influence about the flow.

Key words: Viscosity, rheological properties, isotonzant, buffer.

¹ Dpto. de Tecnología Farmacéutica. Universidad Central de Venezuela.

* A quién debe dirigir la correspondencia. isabel.andueza@ucv.ve.

Auspiciado: Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico – UCV

Introducción

Los medicamentos destinados para el tratamiento de las diferentes afecciones oculares están íntimamente relacionados con los productos de aplicación tópica. Para convertir un fármaco activo en un medicamento oftálmico es necesario, no sólo formular un producto estable, libre de microorganismos y que no sea irritante al ojo, sino también hay que considerar la eficacia del producto. Ésta no solo depende de la actividad del principio activo, sino también de su dosificación, duración en el sitio de aplicación y de su posible absorción. Los productos oftálmicos tradicionales (soluciones, suspensiones y ungüentos) no mantienen el tiempo de contacto suficiente para combatir las distintas enfermedades oculares, debido a que las barreras anatómicas y fisiológicas del ojo hacen que estos productos presenten una baja biodisponibilidad y poca duración de la acción debido a su rápida velocidad de eliminación precorneal, y esto último puede traer como consecuencia efectos secundarios sistémicos (Hughes y Mitra, 1993; Nanjawade y col., 2007).

Los enfoques para el desarrollo de productos oftálmicos deben incorporar estrategias que mejoren la biodisponibilidad y reduzcan la absorción sistémica con base en los aspectos anatómicos, fisiológicos y bioquímicos del ojo (Meqi y Deshpande, 2002).

Las nuevas tendencias tecnológicas van dirigidas al empleo de fármacos específicos formulados bajo sistemas de liberación. De forma general, se podría entender como sistema de liberación, cualquier módulo de administración capaz de aportar un beneficio biofarmacéutico, farmacocinético o terapéutico a un fármaco. Estos beneficios se relacionan con un incremento de la biodisponibilidad del principio activo, una prolongación del tiempo de permanencia en el organismo o un cambio en su biodistribución. En último término, estos beneficios se traducen en una mejora en la eficacia terapéutica del fármaco y una reducción de su toxicidad, garantizando al paciente medicamentos seguros, efectivos y confiables. Una de las maneras de modificar la farmacocinética en los productos oftálmicos tópicos se enfoca principalmente en el empleo de polímeros biodegradables que permitan mantener por más tiempo la concentración de fármaco en el sitio de acción (Urtti, 2006). Un transportador polimérico debe ser capaz de garantizar la dosis terapéutica, liberar el activo de manera controlada, tener poder de penetración y/o permanecer en el sitio de acción por más tiempo. Además, debe ser biocompatible, biodegradable y no tóxico. A su vez, estos polímeros no deben impedir la visión y ser bien tolerados por los pacientes

(Barbu y col., 2006). Existen polímeros biodegradables que son capaces de formar hidrogeles, es decir, se hidratan en agua o en solventes acuosos e inducen una transición de líquido a gel. Esa transformación produce un incremento de la viscosidad de las soluciones, mejorando la retención de los fármacos en la superficie corneal. Existen dos tipos de hidrogeles: los propiamente dichos y los geles *in situ*. Los primeros son aquellos que no sufren modificación de la viscosidad después de su administración ocular. Los últimos son dispersiones fluidas que posterior a su instilación se transforman en gel debido a interacciones fisicoquímicas con el ojo (Nanjawade y col., 2007).

Se han empleado tres métodos para producir la transición de sol a gel: cambios en la temperatura, pH y composición electrolítica (Moorhouse y col., 1981; Miller y Donovan, 1982; Gurny y col., 1985; Nanjawade y col., 2007).

Los polímeros que gelifican por efecto de la temperatura (de interés en este trabajo de investigación) son aquellos que forman dispersiones líquidas a temperaturas entre 20° y 25 °C y tienen la capacidad de transformarse en gel, cuando están en contacto con los fluidos corporales, debido al incremento de la temperatura (35°- 37 °C). Entre ellos se pueden citar los poloxamer, derivados de celulosa (hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC) y el xyloglucan (Hoffman y col., 1986; Nanjawade y col., 2007).

Algunos hidrogeles, como la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), contribuyen a la estabilidad de la película lagrimal y disminuyen la velocidad de eliminación, incrementando así la biodisponibilidad de los ingredientes activos. Ellos también contribuyen a la lubricación y disminución de la fricción durante el parpadeo; es por ello que son empleados como sustitutos de las lágrimas naturales en la terapia del ojo seco (Maltese y col., 2006).

En trabajos anteriores (Andueza y col., 2006) se ha demostrado que las características de las películas formadas por dispersiones de HPMC a diferentes temperaturas, exhiben películas uniformes y continuas. La presencia de dextrosa mantiene por más tiempo al polímero bajo la forma de gel uniforme, compacto, flexible, con buena adherencia y fácil separación; a su vez, protege a la HPMC de la deshidratación, favoreciendo así la humectación.

Por otra parte, para reducir el traumatismo de los tejidos en aquellos pacientes que son sometidos a cirugía intraocular, se emplean durante la misma, productos conocidos como viscoelásticos, constituidos por derivados de celulosa, como la HPMC, que proporcionan una barrera física protectora entre el

tejido ocular y los instrumentos quirúrgicos empleados durante la intervención (esta técnica recibe el nombre de viscocirugía) (Maltese y col., 2006).

Hui y Robinson (1985) demostraron que la biodisponibilidad ocular puede ser mejorada con polímeros bioadhesivos. Saettone y colaboradores (1989) señalaron que los polímeros solubles mucoadhesivos incrementan la absorción ocular. La bioadhesión (y mucoadhesión) es un proceso en el cual macromoléculas sintéticas y naturales son capaces de adherirse al sistema mucosal del organismo. Si un material con estas características se incorpora en una formulación, podría mejorar la absorción del fármaco o prolongar la liberación en el sitio de aplicación (Woodley, 2001). Se ha demostrado que la HPMC presenta propiedades bioadhesivas (Henriksen y col., 1996; Dyvik y Graffner, 1992), siendo de interés para su estudio en superficies mucosales como el ojo. Este polímero se ha empleado en muchos sistemas de liberación controlada, como es el caso de un inserto nasal con HPMC (McInnes y col., 2005).

Además, Patton y Robinson (1975) llegaron a la conclusión de que las propiedades de flujo de los vehículos y sus viscosidades determinan el efecto sobre el drenaje y la absorción ocular de los fármacos (Edsman y col., 1998). Es por ello que el empleo de polímeros como viscosantes y modificadores reológicos de las formulaciones oftálmicas hidrofílicas puede influir en la distribución de un fármaco oftálmico en la superficie corneal, así como en su patrón de retención y eliminación. Andueza y col. (2000b) han demostrado el comportamiento pseudoplástico de diferentes dispersiones de HPMC al 2% 4000 cps. El comportamiento reológico de las dispersiones oftálmicas no se debe estudiar de forma aislada, y se debe relacionar con los componentes de la fórmula, así como con las interacciones biológicas y químicas en el sitio de aplicación.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la influencia de soluciones amortiguadoras, isotonzantes y agentes de conservación antimicrobiana sobre la viscosidad y las propiedades de flujo de dispersiones salinas de HPMC, así como su estabilidad frente a la esterilización.

Materiales y métodos

Las formulaciones oftálmicas se elaboraron por triplicado empleando diferentes concentraciones de HPMC 4000 cps en soluciones acuosas y aplicando el método caliente/frío, recomendado en el ensayo de viscosidad de la HPMC por la USP 30 (2007), y en Andueza y col. (2000a).

DISPERSIONES DE HPMC AL 2%.

FORMULACIÓN PARA VISCOCIRUGÍA

Se procedió a disolver los componentes de las fórmulas números 1 (Tabla I), previamente pesados en una balanza analítica Mettler AJ 150 DL, en orden creciente de solubilidad, en el volumen total de agua recientemente destilada disponible para preparar una dispersión isotónica de HPMC al 2% (Andueza y col., 2006 y 2008). Para la incorporación del polímero, se empleó el método ya reportado (Andueza y col., 2000a, 2002 y 2006). De la misma manera se elaboraron dispersiones de HPMC al 0,5 % y 2% en agua destilada a fin de comparar los resultados.

DISPERSIONES DE HPMC AL 0,5%.

FORMULACIÓN PARA HIPOSECRECIÓN LAGRIMAL

Se elaboraron formulaciones de HPMC al 0,5% con los componentes salinos (cloruro de calcio, cloruro de magnesio, cloruro de potasio), soluciones amortiguadoras (acetato de sodio/citrato de sodio o ácido bórico/borato de sodio) para alcanzar un pH de $7,2 \pm 0,2$ e isotonzantes (cloruro de sodio, dextrosa o manitol) (Tabla I), fórmulas números 1 y 2 (A, B, C) siguiendo la técnica de Andueza y col., 2006. Posteriormente se elaboraron dos formulaciones de HPMC al 0,5% constituidas por componentes salinos, ácido bórico/borato de sodio, cloruro de sodio y un agente de conservación antimicrobiana (perborato de sodio o cloruro de benzalconio con EDTA) (Tabla I), fórmulas 3A y 3B (Andueza y col., 2006). Estas dos últimas formulaciones se prepararon y se sometieron a esterilización de la siguiente manera:

Se procedió a elaborar dispersiones de HPMC al 2% en agua desmineralizada (dispersión concentrada), siguiendo el método de la USP 30 (2007) para el ensayo de viscosidad de la HPMC, y se esterilizó por autoclave a 120 °C durante 15 minutos. Posteriormente, se prosiguió con la elaboración de las soluciones diluentes estériles, disolviendo cada uno de sus componentes en orden creciente de solubilidad, empleando agua desmineralizada y una balanza analítica Mettler AJ 150 DL. Seguido de ello se realizó una prefiltración con membrana Millipore de 0,5 µm, con posterior filtración esterilizante en membrana Millipore de 0,20 µm y bajo campana de flujo unidireccional horizontal. En esa misma área, y cumpliendo con las buenas prácticas de manufactura para estos productos, se procedió a mezclar porciones de la dispersión concentrada de HPMC al 2% con cada una de las soluciones diluentes estériles, para obtener dos formulaciones de lágrimas artificiales con la concentración final deseada de HPMC igual al 0,5%. Para finalizar, se envasaron en frascos goteros de vidrio

Tabla I
Composición cualitativa de las formulaciones de HPMC

Fórmulas Ingredientes	1A	1B	1C	1D	2A	2B	2C	2D	3A	3B
Componentes salinos*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Acetato de sodio	X	X	X	X						
Citrato de sodio	X	X	X	X						
Ácido bórico					X	X	X	X	X	X
Borato de sodio					X	X	X	X	X	X
Cloruro de sodio	X				X				X	X
Dextrosa anhidra		X				X				
Manitol anhidro			X				X			
Cloruro de benzalconio + EDTA									X	
Perborato de sodio tetrahidratado										X

* Cloruro de calcio, cloruro de magnesio, cloruro de potasio.

color ámbar de 30 mL, previamente lavados y esterilizados (Andueza y col., 2008).

VISCOSIDAD Y COMPORTAMIENTO REOLÓGICO

A todas las dispersiones en estudio se les determinó la viscosidad y el comportamiento reológico a temperatura ambiente 26 ± 1 °C, en un viscosímetro rotacional Cannon LV 2000, con adaptador de muestras pequeñas. Se emplearon las agujas N° 5 ó 6; las velocidades fueron 0,3-0,6-1,5-3-6-12-30-60 r.p.m. Se realizaron las lecturas en sentido creciente y decreciente y los valores promedio obtenidos se expresaron en fuerza de corte (centipoise por velocidad) o en centipoises (Fresno, 1993). Para la evaluación de los parámetros reológicos es muy importante considerar que todas las determinaciones de las dispersiones no esterilizadas se realizaron 24 horas después de su elaboración (Andueza y col., 2000), mientras que las determinaciones de las dispersiones sometidas al proceso de esterilización fueron después de 72 horas (Andueza y col., 2002).

Las viscosidades de las formulaciones estériles de HPMC al 0,5% se realizaron a diferentes tiempos: t_0 (24 horas después de someterse a esterilización), t_1 (un mes), t_2 (dos meses).

El comportamiento reológico se evaluó según la prueba de t de comparación de pendientes, con un nivel de confianza del 99%.

Resultados y discusión

Las dispersiones de HPMC en agua presentaron reogramas correspondientes a flujos pseudoplásticos, donde la viscosidad de las dispersiones disminuye con el incremento de la velocidad de cizalla, como se observa en las figuras 1 y 2. Los valores de viscosidad obtenidos a diferentes velocidades en sentido creciente y decreciente se promediaron, ya que no se observó en ninguno de los reogramas evaluados, diferencia significativa entre ambas curvas. Estas dispersiones presentaron un índice de pseudo-plasticidad cercano a uno, lo que se interpreta como un comportamiento ligeramente pseudoplástico, evidenciándose principalmente en la dispersión de HPMC al 0,5%.

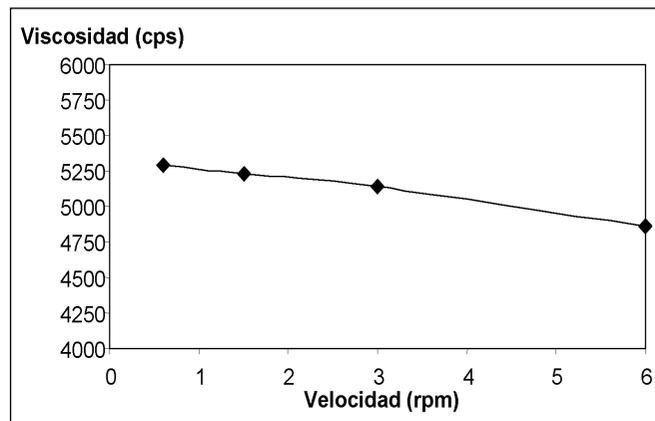


Figura 1. Reograma de la dispersión de HPMC al 2%, a 26 °C

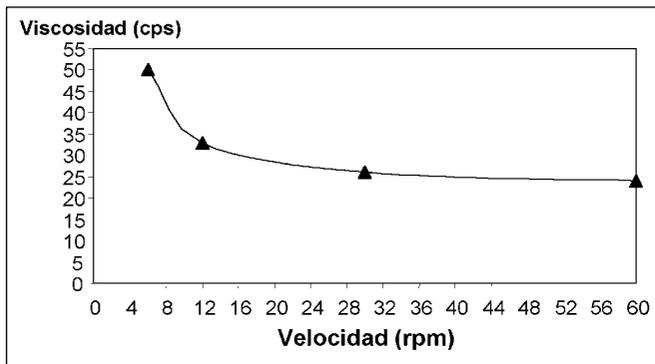


Figura 2. Reograma de la dispersión de HPMC al 0,5%, a 26 °C

Este tipo de flujo facilita la distribución uniforme de la dispersión en la córnea durante el parpadeo, disminuyendo la evaporación de la lágrima, asegurando la completa humectación de toda la superficie y, por lo tanto, una disminución de la reseca ocular.

Por otra parte, para la administración bajo la forma de colirio se recomienda un rango de viscosidad entre 15-25 cps (Ansel y col., 1999), o que no exceda de 50 cps (Desai y Blanchardi, 1995); la concentración de 0,5% de HPMC cumplió con este requisito y es por ello que se seleccionó para la evaluación de la viscosidad y propiedades de flujo de las formulaciones oftálmicas tópicas (Andueza y col., 2006). Este parámetro físico tiene una gran importancia en el estudio de los procesos dinámicos precorneales, así como es un elemento primordial en el desarrollo de nuevas formulaciones tópicas como sistemas de liberación.

En los productos viscoelásticos para cirugía intraocular, la viscosidad es muy superior (4000 ± 2000 cps) (Fechner, 1985) y su aplicación es por inyección. El comportamiento pseudoplástico de la dispersión de HPMC al 2% favorece su administración ya que, al aplicar una fuerza manual a través del émbolo de la inyectadora, la dispersión se hace más fluida, es decir, disminuye su resistencia a fluir debido a la fuerza aplicada y una vez en reposo en el tejido correspondiente, su viscosidad aumenta nuevamente y ejerce su efecto protector.

La presencia de distintas soluciones amortiguadoras en las dispersiones salinas de HPMC al 0,5%, correspondientes a las fórmulas 1A y 2A, no influyó sobre el flujo pseudoplástico encontrado. Como se puede observar, la pendiente de la recta de fuerza de corte contra velocidad disminuyó con el aumento de la velocidad. Esto se puede interpretar en la Figura 3, donde se graficó un comportamiento newtoniano hipotético para esta dispersión, a fin de visualizar mejor la variación de las pendientes como

consecuencia de la disminución de la viscosidad (viscosidad = Fuerza de corte/rpm), en función del aumento de la velocidad.

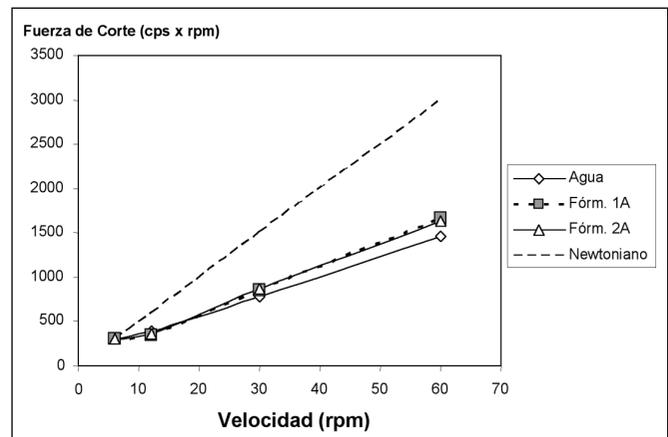


Figura 3. Reogramas de HPMC al 0,5% en agua, fórmulas 1A y 2A, a 26 °C

Como se puede ver en la misma figura, las tres rectas resultantes (fórmulas 1A, 2A y en agua) son similares, por lo que la presencia de los componentes incorporados en esas dispersiones (Tabla I) no afectó la viscosidad ni el comportamiento reológico. Esto nos permite ofrecer alternativas en la incorporación de soluciones reguladoras de pH, tomando en consideración que en estudios anteriores se ha reportado una buena estabilidad en dispersiones viscoelásticas de HPMC al 2% con acetato de sodio/citrato de sodio (fórmula 1A) (Andueza y col., 2004). Estudios futuros permitirán evaluar la capacidad tampón de estas mezclas amortiguadoras para establecer la fórmula de HPMC al 0,5% más adecuada.

Es importante destacar que para la concentración al 2%, la viscosidad que proporciona el polímero, es recomendada en viscocirugías; por otra parte, no se evaluó la solución amortiguadora de ácido bórico/borato de sodio ni los preservantes ya que, éstos no se deben incorporar en dichas preparaciones pues ocasionan efectos tóxicos sobre las células oftálmicas internas.

En cuanto al comportamiento de los agentes isotónicos, la presencia de la dextrosa o manitol proporciona una disminución de la viscosidad de la dispersión de HPMC al 2% en las fórmulas N° 1. Este comportamiento podría relacionarse con la formación de los enlaces isotónico: agua, previo a la hidratación del polímero, ya que como se puede recordar, para esta concentración de HPMC primero se forma una solución con todos los componentes y luego se hidrata el polímero con ella. La interacción de estos azúcares previamente disueltos con el polímero, no permitió que éste alcanzara su total

viscosidad (Martín, 1993) (Figura 4). Es sabido, que los derivados de celulosa tienen como estructura base la molécula de glucosa y el manitol contiene en su estructura grupos polihidroxilados que podrían interactuar con el polímero en el momento de su hidratación (Martin, 1993). Este hallazgo pareciera ser dependiente de la concentración del HPMC y de la técnica de manufactura, ya que en la dispersión al 0,5% no se observó esta disminución de la viscosidad, por el contrario, al hidratar previamente el polímero en agua con posterior dilución al 0,5% en la solución de los componentes, se observó un aumento de la viscosidad en presencia de estos carbohidratos (Figura 5).

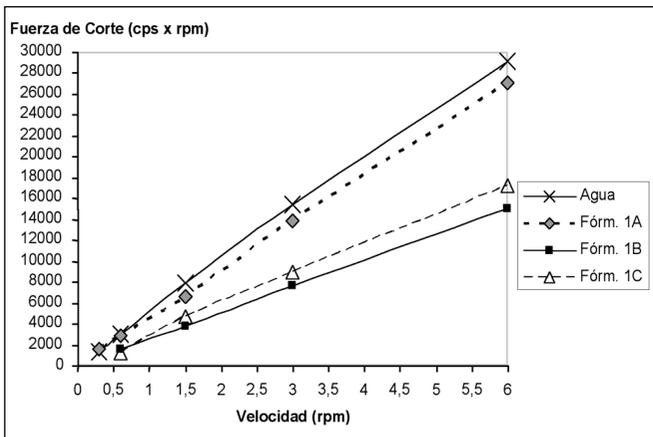


Figura 4. Reogramas de HPMC al 2% en las fórmulas N° 1, a 26 °C

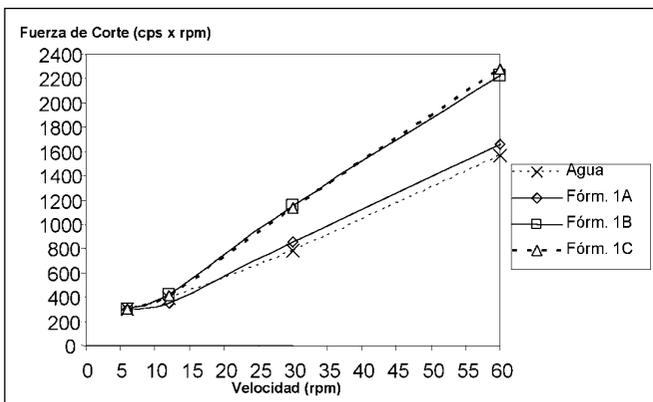


Figura 5. Reogramas de HPMC al 0,5% en la fórmula N° 1, a 26 °C

La influencia de los isotonzantes dextrosa o manitol, sobre la solución de sales con ácido bórico/borato de sodio (fórmulas N° 2), también evidenció un aumento de la viscosidad (Figura 6). La presencia del manitol, adicionalmente, modificó el tipo de flujo de pseudoplástico a newtoniano, puesto que no hubo variación en función de la velocidad aplicada. Este comportamiento no es deseado ya que las lágrimas

mas naturales presentan flujo pseudoplástico, el cual tiene menor resistencia al parpadeo para una mejor distribución sobre la superficie ocular.

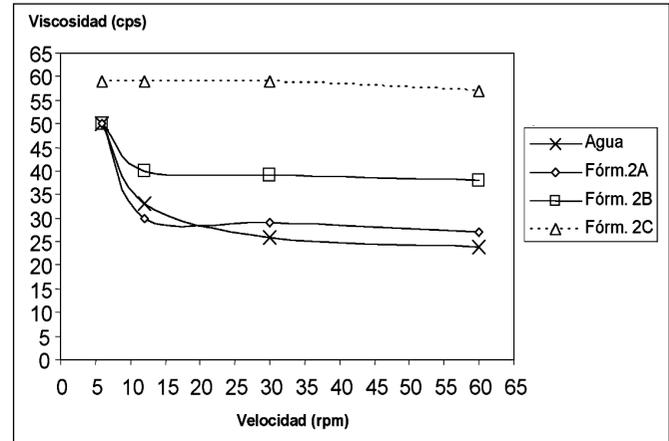


Figura 6. Reogramas de HPMC al 0,5% en las fórmulas N° 2, a 26 °C

La presencia de los agentes de conservación antimicrobiana (fórmulas 3) no modificó el comportamiento reológico de las dispersiones de HPMC al 0,5% (Figura 7). Sin embargo se observó una disminución en los valores de viscosidad (fuerza de corte/rpm), que se ve más pronunciada en presencia de perborato de sodio (fórmula 3B).

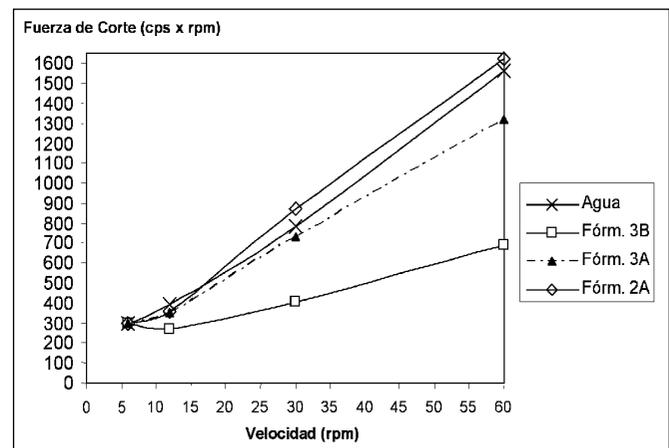


Figura 7. Reogramas de HPMC al 0,5% en las fórmulas 2A, 3A y 3B, a 26 °C

La influencia del proceso de esterilización sobre la HPMC al 0,5% en las fórmulas 3A y 3B, indicó una disminución de la viscosidad en función del tiempo (Figuras 8 y 9), cosa que no ocurrió con la HPMC al 2% en la formulación 1A estéril, la cual mantuvo su completa hidratación, máxima viscosidad y comportamiento pseudoplástico hasta 4 meses después de su esterilización (Andueza y col., 2004).

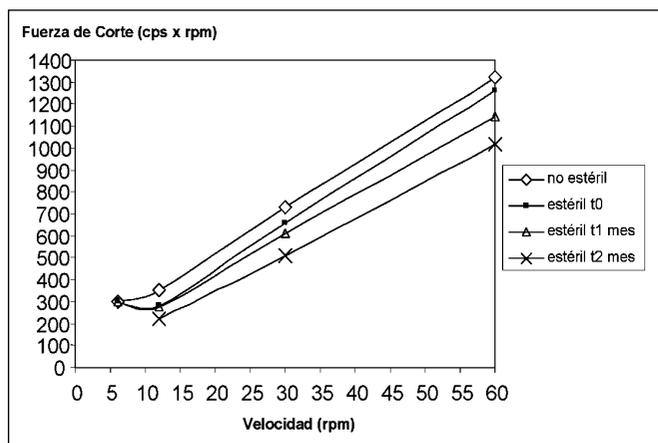


Figura 8. Reogramas de HPMC en las fórmulas 3A (antes y después de esterilizar), a 26 °C y diferentes tiempos

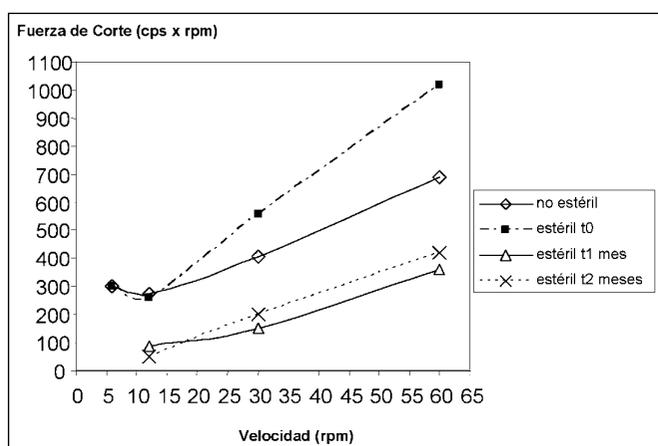


Figura 9. Reograma de HPMC al 0,5% en las fórmulas 3B (antes y después de esterilizar), a 26 °C y diferentes tiempos

Por otra parte, es importante resaltar que las pendientes entre las rectas de cada fórmula evaluada no presentaron diferencias significativas según la aplicación de la prueba de t de comparación de pendientes, con 99% de exactitud, lo que ratifica no variación del flujo pseudoplástico.

Conclusiones

El reparto uniforme de las formulaciones en el sitio de aplicación se ve favorecido por el flujo pseudoplástico que, junto con la viscosidad, puede influir en la distribución de un fármaco en la superficie ocular, así como en su patrón de retención y eliminación. Se sugiere el empleo de cloruro de sodio como isotonzante ya que no modifica las propiedades de flujo y viscosidad en las dispersiones de HPMC evaluadas. Sin embargo, los agentes de conservación antimicrobiana y el proceso de esterilización empleando una concentración de 0,5% de HPMC afectan la viscosidad, no así el tipo de flujo; por lo que

se sugiere continuar evaluando la influencia de diferentes agentes conservantes, la interacción entre los componentes de la formulación y el proceso de manufactura sobre los parámetros antes evaluados.

Agradecimientos

A Laboratorios Farma S.A. por su colaboración. Al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad Central de Venezuela (Proyecto CDCH PG-06-10-5252-2003).

Referencias bibliográficas

- Andueza I, Ávila G, Attias D. 2000a. «Caracterización física de hidroxipropilmetilcelulosa con potencial aplicación oftalmológica: pH, Tensión Superficial, Característica de la película». *Rev. Soc Quím Méx* 44(3): 224-228.
- Andueza I, Ávila G, Attias D. 2000b. «Caracterización reológica de hidroxipropilmetilcelulosa con potencial aplicación oftalmológica». *Rev Soc Quím Méx* 44 (3): 229-232.
- Andueza I, Ávila G, Attias D. 2002. «Efecto de la esterilización por calor húmedo sobre algunas propiedades físicas de una dispersión isotónica de hidroxipropilmetilcelulosa». *Rev Fac Farm UCV* 65(2):46-55.
- Andueza I, Ávila G, Attias D. 2004. «Influencia de la esterilización sobre el comportamiento reológico y pH de una dispersión isotónica de hidroxipropilmetilcelulosa». *Rev Soc Quím Méx* 48: 220-224.
- Andueza I, Ávila G, Attias D. 2006. «Desarrollo y evaluación de parámetros físicos en formulaciones humectantes para pacientes con hiposecreción lagrimal». *Rev Fac Farm UCV*. 69 (1 y 2): 43-53.
- Andueza I, Carvajal A, De Castro N. 2008. «Estudio de seguridad microbiológica, toxicidad y efectividad antimicrobiana en formulaciones oftálmicas de hidroxipropilmetilcelulosa». *Rev Fac Farm UCV*. 71(1): 15-23.
- Ansel H, Popovich N, Allen L. 1999. «Ophthalmic, nasal, otic and oral preparations applied topically». En: *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7ª edición, Ed., Williams and Wilkins, PA-USA, pp. 469-478.
- Barbu E, Verestiuc L, Nevell T, Tsibouklis J. 2006. «Polymeric materials for ophthalmic drug delivery: trends and perspectives». *J. Mater. Chem*. 16: 3439-3443.
- Desai S, Blanchard J. 1995 «Ocular Drug Formulation and Delivery». En: Swarbrick J, Boylan J, (Ed), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Vol. 11, Marcel Dekker NY-USA, pp. 43-75.
- Dyvik K, Graffner C. 1992. «Investigation of the applicability of a tensile testing machine for measuring mucoadhesive strength». *Acta Pharm Nord* 4: 79-84.
- Edsman K, Carlfors J, Petersson R. 1998. «Rheological evaluation of poloxamer as an in situ gel for ophthalmic use». *Eur J Pharm Sci* 6: 105-112.
- Fechner P. 1985. «Preparation of 2% HPMC for viscous surgery». *Am. Intraocular Implant Soc J* 11: 606-607.

- Fresno M, Jiménez M, Selles E. 1993. «Propiedades reológicas y estabilidad tixotrópica de una crema evanescente». *Ciencia Farmacéutica*. 3(2): 81-87.
- Gurny R, Boye T, Ibrahim H. 1985. «Ocular therapy with nanoparticulate systems for controlled drug delivery». *J Control Release* 2: 353-361.
- Henriksen I, Green K, Smart J, Smistad G, Karlsen J. 1996. «Bioadhesion of hydrated chitosans: an in vitro and in vitro study». *Int J Pharm* 145: 231-240.
- Hoffman A, Afrassiabi A, Dong L. 1986. «Thermally reversible hydrogels: II. Delivery and selective removal of substances from aqueous solutions». *J Control Release* 4: 213-222.
- Hughes P, Mitra A. 1993. Overview of ocular drug delivery and iatrogenic ocular cytopathologies, En: Mitra A. (Ed.), *Ophthalmic Drug Delivery Systems*. Marcel Dekker, INC, N.Y., p. 1-27.
- Hui H, Robinson JR. 1985. «Ocular delivery of Progesterone using biadhesive polymer». *Int. J. Pharm.* 26:203-213.
- Maltese A, Borzacchiello A, Mayol L, Bucolo C, Maugeri F, Nicolais L, Ambrosio L. 2006. «Novel polysaccharides-based viscoelastic formulations for ophthalmic surgery: Rheological characterization». *Biomaterials* 27: 5134-5142.
- Martin A. 1993. Colloids, In: George H. Mundorff (Ed). *Physical Pharmacy*. 4^a ed. Lea & Febiger, PA-USA, pp. 393-418/563-567.
- McInnes F, Thapa P, Baillie A, Welling P, Watson D, Gibson I, Nolan A, Stevens H. 2005. «In vivo evaluation of nicotine lyophilised nasal insert in sheep». *Int J Pharm* 304: 72-82.
- Meqi S, Deshpande S. 2002. «Ocular drug delivery». En: Jain N.K. (Ed.), *Controlled and novel drug delivery*, CBS Publishers, New Delhi, pp. 82-84.
- Miller S, Donovan M. 1982. «Effect of poloxamer 407 gel on the miotic activity of pilocarpine nitrate in rabbits». *Int J Pharm* 12:147-152.
- Moorhouse R, Colegrove G, Sandford P, Baird J, Kang K. 1981. «PS-60: a new gel-forming polysaccharide», En: Brant D.A. (Ed.), *Solution Properties of Polysaccharides*, ACS Symposium series, Washington-DC, p. 111-124.
- Nanjawade B, Manvi F, Manjappa A. 2007. «In situ-forming hydrogels for sustained ophthalmic drug delivery». *J Control Release* 122: 119-134.
- Patton T, Robinson J. 1975. «Ocular evaluation of polyvinil alcohol. Vehicle in rabbits». *J Pharm Sci* 64: 1312-1316.
- Saettone M, Chetoni P, Torraca M, Burgalassi S, Giannacini B. 1989. «Evaluation of mucoadhesive properties and in vivo activity of ophthalmic vehicles based on hyaluronic acid». *Int. J. Pharm.* 51: 203-212.
- Urtti A. 2006. «Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery». *Adv Drug Del Rev* 58: 1131-1135.
- USP 30-NF 25, Hypromellose En: United States Pharmacopeia Convention, Inc., Rocville, MD. USA 2007, p.1573.
- Woodley J. 2001. «Bioadhesion. New Possibilities for Drug Administration?» *Clin Pharmacokinet* 40 (2): 77-84.