

# Influencia de la glicerina en el comportamiento reológico de dispersiones acuosas de hidroxipropilmetilcelulosa

## Influence of glycerol on rheological behavior of hydroxypropylmethylcellulose aqueous dispersion

MÓNICA J BUONANNO R

### Resumen

La hidroxipropilmetilcelulosa o HPMC (Methocel F4M®) ha sido muy utilizada en la elaboración de matrices de liberación controlada debido a que se ha demostrado en formulaciones, comúnmente incluyen algún co-solvente de tipo poliólico, bien sea con el fin de mejorar la solubilidad del principio activo, de favorecer la transparencia del hidrogel o para cumplir la función de hidratante en la piel. Por esta razón, hemos demostrado su compatibilidad con principios activos y con bases para geles. Este tipo evaluado el posible efecto de la glicerina sobre el comportamiento reológico de dispersiones acuosas de HPMC al 3%. Nuestros resultados muestran que la presencia de concentraciones de glicerol, entre 3 y 5%, produce incrementos en la viscosidad de la dispersión polimérica de HPMC, sin cambios significativos en su comportamiento reológico.

**Palabras clave:** HPMC, glicerina, comportamiento reológico.

### Abstract

The hydroxypropylmethylcellulose or HPMC (Methocel F4M) has been widely used in the controlled release matrix preparation, due to the compatibility shown against active ingredients and bases for gels. Such formulations usually contain a polyolic cosolvent, either to improve the solubility of active compound and to promote transparency, or fulfilling a role of the skin hydration. Therefore, we assessed the possible effect of glycerol on the rheological behavior of aqueous dispersions of HPMC 3%. Our results show that the presence of glycerol, at concentrations between 3% and 5%, increases the HPMC polymer dispersion viscosity, without changes in their rheological behavior.

**Key words:** HPMC, glycerol, rheological behavior.

### Introducción

En los últimos años, los polímeros y sus derivados, han adquirido gran importancia en la industria farmacéutica por sus aplicaciones como vehículos para la liberación de activos y la encapsulación de activos medicamentosos (Giver y col., 2008). Así mismo, están desempeñando un papel importante como base de productos de aplicación tópica, donde actúan como módulos de cesión de drogas, controladores de la difusión y la absorción transdérmica, tales como, geles con progestágenos utiliza-

dos como reemplazo hormonal en el tratamiento de pacientes menopáusicas. Igualmente, se han venido usando en formulaciones de aplicación oftálmica, tanto para el tratamiento de patologías como el ojo seco, como en la elaboración de geles anestésicos de lidocaina, que además son utilizados para anestesia urogenital, faríngea y laringotraqueal con amplia y positiva experiencia (Pérez, 2001). Estos tipos de geles poseen como base, el derivado de la celulosa no iónico, la hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel F4M®), la cual ha sido muy utilizada en la elaboración de

\* Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela.

matrices de liberación controlada por su compatibilidad con numerosos principios activos (Díaz y col., 2003).

Es frecuente observar que un principio activo insoluble en agua, al ser incorporado en el hidrogel, produce la pérdida de la apariencia transparente de gel. Sin embargo, debido a que estos principios activos comúnmente son solubles en otros cosolventes hidrofílicos, como los polioles y los polietilenglicoles, no es raro observar que estos sean incorporados en una dispersión tipo gel. Como es el caso de la incorporación al Carbopol 971 y 974 del cosolvente hidrosoluble tetraglicol, el cual después de incrementar la temperatura permite obtener un gel, evitando la neutralización y permitiendo la solubilización del paracetamol un principio insoluble en agua (Bonacucina y col., 2006). Igualmente, se ha reportado estudios de las propiedades gelificadoras del sistema polimérico Carbopol 971 y 974 con cosolvente hidrofílicos como la glicerina y el PEG 400. Mediante el estudio de las propiedades reológicas usando el análisis oscilatorio y la cuantificación de los parámetros reológicos  $G'$ ,  $G''$  y  $\delta$ , se demostró que el Carbopol 971 y 974 en PEG 400, después de calentamiento, produce un gel de características reológicas satisfactorias. El módulo elástico resultó mayor que el viscoso, mostrando características importantes de elasticidad en los que los barridos de frecuencia mostraron un espectro típico de una estructura de «tipo-gel»; lo que hace a este sistema Carbopol-PEG 400 como la primera alternativa a los geles acuosos tradicionales (Bonacucina y col., 2004). Adicionalmente, se ha reportado el uso de la glicerina en diferentes proporciones en geles de aplicación tópica, para cumplir función hidratante en la piel. Estas evidencias indican que los polioles constituyen componentes importantes dentro de la formulación base de un gel, independientemente del activo que se desee incorporar.

Recientemente hemos realizado estudios sobre el comportamiento reológico de una dispersión acuosa de HPMC (Methocel F4M®) al 1% y la influencia de la temperatura en el mismo; los resultados mostraron un comportamiento reológico de tipo pseudoplástico sin tixotropía apreciable, el cual no se modificó ni en el tiempo, ni por efecto de la temperatura utilizada en el estudio (Buonanno y col., 2008).

En el presente estudio fue nuestro interés establecer el posible efecto de un poliol, como la glicerina, sobre la viscosidad y comportamiento reológico de una dispersión de HPMC, incorporada como elemento en el desarrollo de formulaciones tópicas.

## Materiales y métodos

Se incluyeron como componentes del sistema en estudio la hidroxipropilmetilcelulosa, agua desionizada, glicerina, metilparabeno y propilparabeno. Las muestras de hidroxipropilmetilcelulosa de nombre comercial Methocel F4M®, fueron proporcionadas por Colorcon®.

### ELABORACIÓN DE LAS MUESTRAS DE HIDROXIPROPILMETILCELULOSA AL 3% EN DISPERSIÓN ACUOSA CON DIFERENTES CONCENTRACIONES DE GLICERINA

Para la elaboración de las dispersiones de HPMC al 3% p/p en dispersión acuosa con diferentes concentraciones de glicerina se prepararon muestras de 200g. Las concentraciones utilizadas de glicerina fueron 1, 3 y 5% p/p. Las dispersiones fueron preservadas con 0,18% de metilparabeno y 0,02% de propilparabeno. Las etapas del procedimiento de manufactura se describen a continuación:

- Dispersar en el 60% del vehículo a temperatura ambiente, 6 g de HPMC (Methocel® F4M) con agitación constante, utilizando un agitador digital de propela.
- Calentar el 30% del vehículo a temperatura superior de 60°C para, posteriormente disolver con agitación, las correspondientes cantidades de metil y propilparabeno.
- Incorporar a cada dispersión de HPMC la cantidad de glicerina de acuerdo al porcentaje establecido, correspondiente a 1%, 3% ó 5%.
- Enfriar la solución de parabenos hasta más o menos 60 °C.
- Incorporar cada dispersión de HPMC sobre la correspondiente solución de parabenos, lentamente y con agitación constante; agregar el resto del agua desionizada manteniendo la agitación, utilizando un agitador digital de propela, hasta dispersión total
- Dejar en reposo la dispersión, para eliminar el aire incorporado por la agitación.

Es importante destacar, que para efectos de la realización del estudio comparativo, se elaboró un patrón conformado por una dispersión de HPMC al 3% carente de glicerina elaborada bajo el mismo criterio descrito para las otras dispersiones.

### EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA GLICERINA SOBRE EL COMPORTAMIENTO REOLÓGICO DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE HPMC

Una vez elaboradas las dispersiones acuosas de HPMC se procedió a determinar su comportamiento

reológico (Buonanno y col., 2004; Schott, 2000), utilizando un viscosímetro rotacional de aguja tipo LVT marca Cannon y la aguja N° 4 seleccionada previamente (Buonanno y col., 2008; Fresno y col., 2001).

Se realizaron las lecturas empleando velocidades de 0.3, 0.6, 1.5, 3, 6, 12, 30 revoluciones por minuto en sentido creciente y decreciente (Buonanno y col., 2004). Se repitió el procedimiento tres veces para cada velocidad, reportándose el promedio de los valores (Ayannides, 1999). Este procedimiento se aplicó tanto al patrón como a las muestras que contenían 1, 3 y 5% de glicerina.

**Expresión de los resultados:** Los valores obtenidos fueron expresados en centipoises. Las determinaciones se realizaron al tiempo 0, 1, 2 y 3 meses; siendo el tiempo 0 el inmediato a la elaboración.

En todos los gráficos se representa en el eje de las abscisas a la velocidad de rotación de la aguja en términos de revoluciones por minuto; y en el eje de las ordenadas, los valores de viscosidad expresados en centipoises.

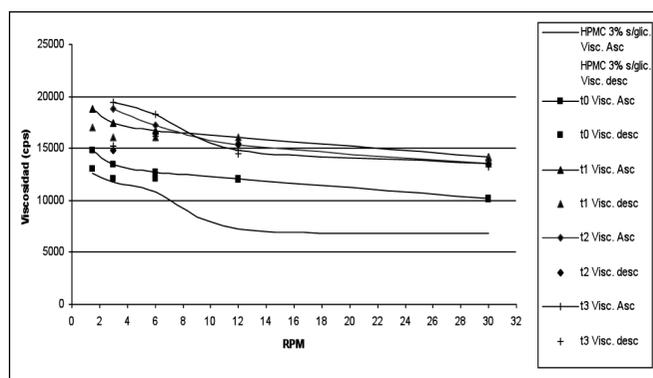
En las figuras 1, 2 y 3 se presentan las curvas con dos segmentos, uno en trazo continuo que representa la viscosidad a medida que se incrementa la velocidad de rotación, y otro en trazo discontinuo el cual identifica los valores de viscosidad a medida que se disminuye la velocidad de rotación de la aguja.

## Resultados y discusión

En la figura 1, se observa el comportamiento reológico de la dispersión de HPMC al 3% con 1% de glicerina en el tiempo. Las curvas corresponden a dispersiones de HPMC al 3%, en presencia o no de glicerina, a los 0, 1, 2 y 3 meses.

Para la dispersión de HPMC al 3% sin glicerina se observa que a medida que se incrementa la velocidad de rotación de la aguja, la viscosidad disminuye, lo que indica que el comportamiento reológico del sistema, constituido por HPMC al 3%, es de tipo pseudoplástico. Así mismo, se observa una superposición de la curva de viscosidad ascendente con la descendente a lo largo de la representación, lo que indica que en la dispersión no presenta característica de tixotropía. Adicionalmente, se observa el rango de viscosidad de la dispersión comprendido entre, los 6.000 y los 12.000 cps, al calcular el índice de pseudoplasticidad se obtiene un valor igual a 1,63, el cual permite confirmar la característica de flujo del sistema.

Al observar la curva donde se describe el comportamiento de la dispersión de HPMC al 3% que contiene glicerina al 1% al tiempo 0, no se aprecian cambios significativos en relación a la descrita ante-

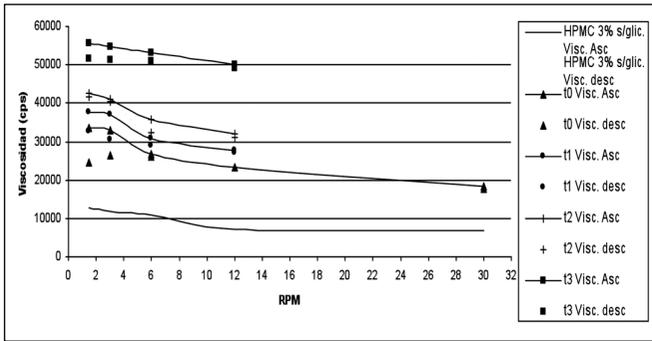


**Figura 1.** Comportamiento reológico de dispersión de HPMC al 3% con 1% de Glicerina.

riormente, es decir, la presencia del poliol a esta concentración no genera modificaciones en las características reológicas del derivado de celulosa. Sin embargo, observamos un incremento en los valores de viscosidad, lo cual lo coloca entre valores de 10.000 y los 15.000 cps y un valor de índice de pseudoplasticidad calculado de 1,11. Este último valor indica una modificación en el comportamiento reológico, al ser menos pseudoplástico que la curva descrita en ausencia de glicerina, además de existir una diferencia en cuanto a la relación de viscosidades. Cuando se analiza el tiempo 1 (1 mes), se observa que la variación registrada es en los valores de viscosidad, los cuales están entre los 14.000 cps y los 20.000 cps y el valor de índice resultante es 1,08; es decir disminuye la característica de flujo pseudoplástico. Estos valores de viscosidad, son similares a los encontrados para el tiempo 2 (2 meses) y para el tiempo 3 (3 meses); sin embargo, en estos casos se generan modificaciones en los valores de índice de pseudoplasticidad (1,23 y 1,31, respectivamente). Estos hallazgos nos permiten inferir que la presencia del poliol en la dispersión acuosa de HPMC, genera incrementos en los valores de viscosidad y puede modificar el índice de pseudoplasticidad del sistema, con lo cual se modifica de cierta forma, el comportamiento reológico propio de este tipo de derivado celulósico en dispersión.

En la figura 2 se presenta el comportamiento reológico de la dispersión de HPMC al 3% en presencia de 3% de glicerina. Se ha incluido la curva que representa el comportamiento reológico de la dispersión de HPMC al 3% sin añadido de glicerina. Las curvas corresponden a dispersiones de HPMC sin glicerina, y dispersiones con 3% de glicerina a tiempos 0, 1, 2 y 3 meses.

Podemos observar que el comportamiento reológico sigue siendo de tipo pseudoplástico sin tixotropía, pero para este caso se aprecian variaciones de viscosidad importantes. Así, entre la dispersión

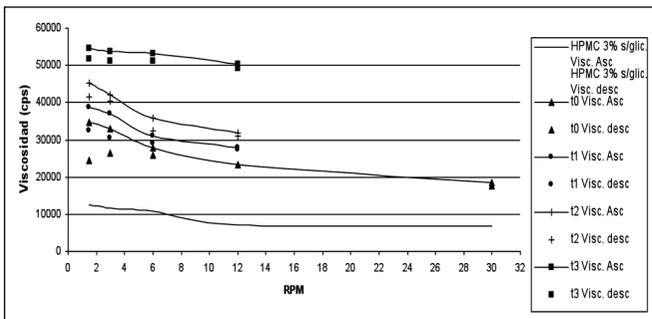


**Figura 2.** Comportamiento reológico de dispersión de HPMC al 3% con 3% de Glicerina.

de HPMC sin glicerina y la dispersión de HPMC con 3% de glicerina al tiempo 0, el rango de viscosidad se incrementa desde 6000 - 12000 cps, hasta 19.000 - 35.000 cps, con índices de pseudoplasticidad de 1,62 y 1,41, respectivamente. Estos valores de viscosidad son muy similares a los reportados para el tiempo 1 y 2, y los índices resultantes son para estos casos de 1,32 y 1,28. En el tiempo 3 observamos un nuevo incremento de la viscosidad llegando al rango de 50.000 - 55.000 cps pero con un descenso en el valor de índice de pseudoplasticidad que resultó igual a 1,09, indicando una diferencia en cuanto a la pseudoplasticidad igual a 1,09. Estos hallazgos nos indican que la presencia de una concentración de 3% de poliol en la dispersión de HPMC al 3% genera cambios relevantes en la viscosidad original de la dispersión, e incluso con el tiempo puede modificar el comportamiento reológico característico del sistema.

La figura 3 representa el comportamiento reológico de la dispersión de HPMC al 3% con 5% de glicerina. Se ha incluido la curva que representa el comportamiento reológico de la dispersión de HPMC al 3%, sin glicerina. Las curvas corresponden a dispersiones de HPMC sin glicerina, y dispersiones con 5% de glicerina a tiempos 0, 1, 2 y 3 meses.

Observamos que el sistema sigue presentando un flujo de tipo pseudoplástico sin tixotropía. Los rangos de viscosidad registrados en este caso están para el t0, entre los 20.000 cps y los 35.000 cps,

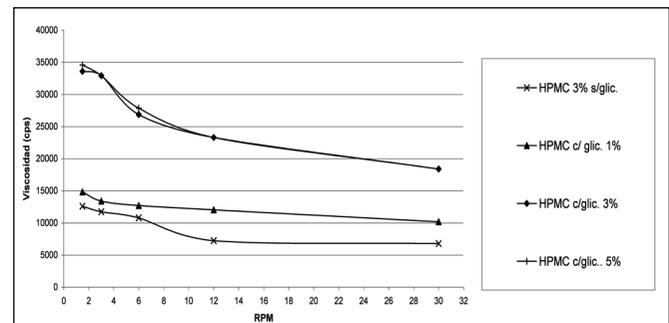


**Figura 3.** Comportamiento reológico de dispersión de HPMC al 3% con 5% de Glicerina.

para el t1 entre 30.000 cps y 40.000 cps, igual ocurren para el t2, y finalmente para el t3 encontramos un rango de viscosidad entre 50.000 cps y 55.000 cps. Tal y como ocurrió en el caso anterior, observamos un incremento importante de viscosidad por el agregado del poliol al sistema, al compararlo con la dispersión sin glicerina. En cuanto a los valores de índices de pseudoplasticidad encontramos valores para t0=1,41; t1= 1,35; t2=1,31 y t3=1,07. Estos valores confirman que el sistema se comporta como un flujo pseudoplástico, aun cuando con el tiempo se generan cambios en la curva que describe tal comportamiento.

Por lo tanto, se puede concluir que dicho incremento se debe a la interacción entre la estructura del poliol y la del polímero, la cual promueven la formación de puentes de hidrógenos y por ello el aumento de la resistencia al flujo por parte de la estructura; lo cual se evidencia en un incremento en la viscosidad registrada (Bonacucina y col., 2005).

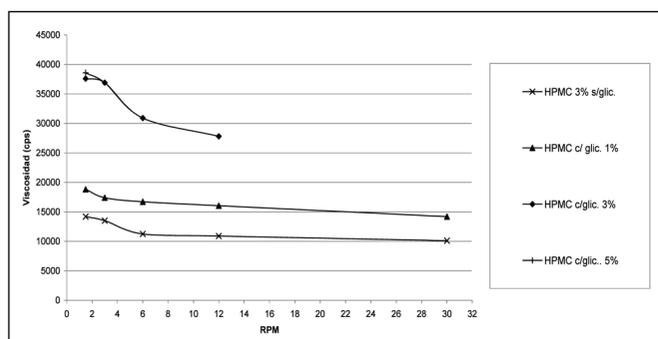
En la figura 4 se representa de manera comparativa el comportamiento reológico de la dispersión de HPMC al 3% con diferentes concentraciones de glicerina, al tiempo 0, donde se representa en las ordenadas la viscosidad en centipoises; y en el eje de las abscisas la velocidad de rotación de la aguja, en revoluciones por minutos (RPM). Se ha incluido la curva que representa el comportamiento reológico de la dispersión de HPMC al 3% sin glicerina.



**Figura 4.** Comparación del comportamiento reológico de dispersión de HPMC al 3% con diferentes concentraciones de Glicerina al t0.

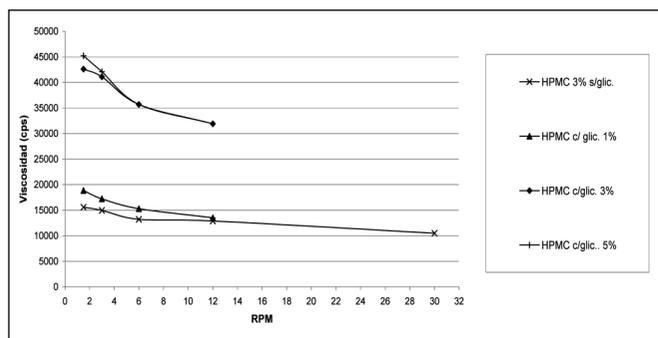
Cuando se compara con la dispersión patrón, se observa que el agregado de glicerina genera incrementos en la viscosidad del sistema, siendo el mayor incremento en los sistemas de 3 y 5% de glicerina. Adicionalmente, se ratifica el comportamiento reológico, permaneciendo constante, e independiente de la concentración de glicerina utilizada.

En la figura 5 se compara el comportamiento reológico de la dispersión de HPMC al 3% con diferentes concentraciones de glicerina al t1. Se ha incluido la curva que representa el comportamiento reológico de la dispersión de HPMC al 3% sin glicerina

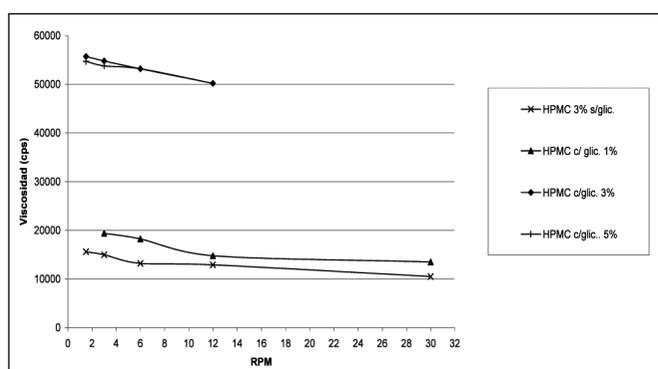


**Figura 5.** Comparación del comportamiento reológico de dispersión de HPMC al 3% con diferentes concentraciones de Glicerina al t1.

En este caso, al igual que en el anterior, observamos que el comportamiento pseudoplástico se mantiene, pero se incrementan los rangos de viscosidad, encontrándose los mayores rangos de viscosidad para los sistemas con 3 y 5% de glicerina. Resultados similares se observan en las figuras 6 y 7, las cuales representan la comparación del comportamiento reológico al t2 y t3, respectivamente.



**Figura 6.** Comparación del comportamiento reológico de dispersión de HPMC al 3% con diferentes concentraciones de Glicerina al t2.



**Figura 7.** Comparación del comportamiento reológico de dispersión de HPMC al 3% con diferentes concentraciones de Glicerina al t3.

En base a nuestros hallazgos podemos concluir que la inclusión de un poliol tipo glicerina, en la dispersión polimérica estudiada, genera modificaciones en la viscosidad, de manera que a mayor concentración mayor será la viscosidad del sistema. Sin embargo, pareciera existir un tope en cuanto al incremento de viscosidad pues, para la concentración del 3% y

para el 5% los valores reportados fueron muy similares, esto nos hace pensar en la existencia de una máxima interacción entre la estructura del polímero y la estructura del poliol, que dará lugar al incremento de la viscosidad.

## Conclusiones

- La dispersión acuosa de HPMC (Methocel F4M®), al 3% presenta un comportamiento reológico tipo flujo pseudoplástico, sin tixotropía y este comportamiento no es modificado por la presencia de concentraciones crecientes de glicerina, ni por el tiempo al cual se sometió la dispersión en este estudio.
- El efecto de la presencia de glicerina en la dispersión, se observa sobre los rangos de valores de viscosidad, siendo las dispersiones con glicerina las de mayores rangos de viscosidad, con respecto a aquellas que no la contienen. Esto se puede atribuir a la interacción entre la estructura del poliol y la del polímero, que promueve la formación de puentes de hidrógeno y por ello el aumento de la resistencia al flujo por parte de la estructura, lo cual se evidencia en un incremento en la viscosidad registrada.
- Finalmente, para este caso, el máximo incremento de viscosidad se registró para la dispersión polimérica que contenía el 3% de concentración de glicerina, pues los valores para este sistema y el de 5% de glicerina no presentan grandes diferencias. Por lo tanto, podríamos considerar la existencia de un tope o un nivel máximo de interacción entre la estructura poliólica y el derivado de celulosa, que origina los resultados obtenidos en el estudio.

## Referencias bibliográficas

- Ayannides C. 1999. A rheological study of microemulsion gels of isopropyl myristate, polysorbate 80, glycerol, and water. *J Cosmet Sci* 50 (1): 1-3.
- Bonacucina G, Marteli S, Palimieri G. 2004. Rheological, adhesive and release properties of Carbopol gels. *Int J Pharm* 282: 115-130.
- Bonacucina G, Cespi M, Misici M, Palimieri G. 2006. Rheological, adhesive and release characterisation of semi-solid Carbopol/tetraglycol systems. *Int J Pharm* 307: 129-140.
- Buonanno M, Ávila G, Attías D. 2004. Comportamiento reológico de lipoesferas® en una dispersión gomosa nativa *Cedrella odorata*. *Revista Facultad de Farmacia* 67 (1-2): 35.
- Buonanno M, Attías D, Ávila G. 2008. Influencia de la temperatura sobre el comportamiento reológico de una

- dispersión de Methocel F4M® al 1%. Revista Facultad de Farmacia 71 (1): 2-7.
- Díaz J, García C, Claro C, Ferrero C, Lucero J. 2003. Determinación de las Propiedades Mecánicas de Sistemas Poliméricos de HPMC y Eudragit®. Tecnología Farmacéutica 65-68.
- Fresno M, Jiménez M, Ramirez A. 2001. Aplicación de la reología en la optimización de una emulsión silicónica. Cienc Tecnol Pharm 11 (3): 130-39.
- Giver L, Ciaran C, Lyons J, Kennedy J, Nugent M, Devery S, Higginbottam C. 2008. Characterisation and controlled drug release from novel drug-loaded hydrogels. Europ J Pharm Biopharm 69: 1147-1159.
- Pérez M. 2001. Nueva forma de anestesia tópica: Gel de lidocaina 2% en la facoemulsificación. Annals d'oftalmología 9: 221-226.
- Schott H. 2000. Rheology in Remington The Science and Practice of Pharmacy. 20<sup>th</sup> edition. Philadelphia College of Pharmacy and Science.