

Evaluación reológica de dos polímeros derivados de la polivinilpirrolidona para uso oftálmico

Reological evaluation of two polymers derived from polyvinylpyrrolidone for opthalmological uses

MSc. Anna Karelia Collado Coello,^I MSc, Martha Gómez Carril,^I Lic. Iván Gastón Morales Lacarrerre,^I Dra. C. Anai García Fariñas^{II}

I Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). La Habana, Cuba.
II Escuela Nacional de Salud Pública. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: los kolidones K-12 PF y K-17 PF, al igual que el polímero hidrofílico derivado de la celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa F4M, podrían ser parte de futuras formulaciones oftálmicas, que proporcionen una adecuada liberación del fármaco desde el sitio de aplicación para lograr un mejor efecto terapéutico en la zona ocular.

Objetivo: evaluar desde el punto de vista reológico los polímeros K-12 PF y K-17 PF y compararlos con los resultados obtenidos con la hidroxipropilmetilcelulosa F4M, estableciendo a su vez, parámetros de calidad y de vida útil adecuados a las futuras formulaciones farmacéuticas que contengan estos polímeros.

Métodos: se determinó la viscosidad para cada una de las disoluciones de polímero. Con los resultados de la viscosidad se realizó un análisis de varianza de clasificación doble, efecto fijo, con tres observaciones por casilla, empleando la prueba de Bartlett, para diferenciar los tratamientos térmicos a los que se conservaron las disoluciones.

Resultados: se obtuvieron por representación gráfica las curvas de mejor ajuste para cada polímero y a su vez la tendencia de flujo, las cuales resultaron similares a los fluidos newtonianos.

Conclusiones: los resultados muestran que para alcanzar el valor de viscosidad del patrón de hidroxipropilmetilcelulosa F4M, con los kolidones, es necesario añadir grandes cantidades de estos últimos. Además, los kolidones evaluados mostraron excelentes velocidades de disolución sin requerir tratamiento térmico.

Palabras clave: povidona, polímeros, reología, viscosidad.

ABSTRACT

Introduction: like the hydrophilic polymer from cellulose called hydroxypropylmethylcellulose F4M, kollidons K-12 PF and K-17 PF could be included in the future eye formulations that will provide adequate drug release from the site of administration and better therapeutic effect in the ocular zone.

Objective: to reologically evaluate polymers K-12 PF and K-17 PF, to compare them with the results of hydroxypropylmethylcellulose F4M and to set quality and useful lifetime parameters fit for the future drug formulations having these polymers.

Methods: the viscosity of dissolution of each polymer was determined to make a variance analysis of double classification, fixed effect, with three observations per box. Barlett's test served to identify the heat treatments that preserved the dissolutions.

Results: the best fit curves for each polymer were shown in graphs and also the flow tendencies which were similar to those of Newton's fluids.

Conclusions: the results yielded that great quantities of kollidons are required to reach the viscosity of the hydroxypropylmethylcellulose F4M pattern. Additionally, the evaluated kollidons showed excellent dissolution speeds without using any heat treatment whatsoever.

Key words: povidone, polymers, reology, viscosity.

INTRODUCCIÓN

El diseño de medicamentos para uso oftálmico es un interesante desafío y un área de las ciencias farmacéuticas donde se presume un importante y vertiginoso avance en los próximos años.

La biodisponibilidad de los fármacos administrados en forma tópica es limitada debido a la pérdida rápida y extensiva de la preparación desde la zona precorneal, sumada a que esta constituye una barrera altamente eficiente y por lo tanto disminuye notablemente la penetración de fármacos por esta vía.¹

Después de la instilación de una gota oftálmica, menos del 5 % del fármaco aplicado atraviesa la córnea y alcanza los tejidos intraoculares, mientras que la mayor parte de este es absorbida sistémicamente vía conjuntiva y conducto nasolagrimal. En forma simplificada se puede afirmar que la biodisponibilidad y la farmacocinética de drogas aplicadas en forma tópica en la superficie del ojo dependen de tres factores: 1) la disposición de droga en el área precorneal (película lagrimal), 2) la permeabilidad del fármaco a través de la córnea y 3) la eliminación de las drogas desde el ojo.²

Los desafíos que se presentan entonces para este tipo de formulaciones son, por un lado, aumentar la permeación de los principios activos a tejidos intraoculares y por el otro, teniendo en cuenta la aparición de drogas cada vez más potentes y en algunos casos con vida media biológica limitada, diseñar sistemas portadores con la posibilidad de disponer de una liberación sostenida y/o controlada.

El sistema portador más empleado en la Industria Farmacéutica cubana, son los agentes viscosantes cuya finalidad es la de aumentar la viscosidad de la preparación.

El polímero empleado es un derivado de la celulosa que proporciona soluciones viscosas, transparentes y no irritantes, y se conoce como hidroxipropilmetilcelulosa de 4 000 centipois de viscosidad (HPMC F4M).^{3,4}

El objetivo del presente trabajo es evaluar desde el punto de vista reológico dos polímeros derivados de la polivinilpirrolidona conocidos como kollidones (12 PF y 17 PF), propuestos para estos fines, comparándolos con la viscosidad que reporta el derivado celulósico en disolución (HPMC), lo que contribuirá a los estudios de preformulación de colirios en el futuro.

MÉTODOS

Se prepararon seis disoluciones acuosas de cada uno de los polímeros K-12 y 17 PF, respectivamente, suministrados por la firma BASF (Alemania) a las concentraciones siguientes: 5; 10; 12,5; 13; 15 y 20 % (m/v), con la finalidad de conocer las tendencias de flujo de cada uno de ellos. En todos los casos se empleó cloruro de benzalconio como preservativo antimicrobiano de las preparaciones a una concentración de 0,02 % (m/v).

Se realizaron tres determinaciones para cada una de las concentraciones de polímero en disolución, preparadas para determinar las curvas fluidimétricas en un reómetro RV 20 acoplado a un ordenador a través de un Rheocontroller Tipo RC20 como interfase, utilizando el programa Rot:3 y un ultratermostato tipo FC 3 para controlar la temperatura en un rango de 25 ± 1 °C, empleando el sistema de medición M5 y el sensor NV Standard, en un intervalo de gradientes de velocidad comprendido entre 0 y 600 S^{-1} , todo perteneciente a la firma HAAKE alemana.⁵

Se determinó la viscosidad para cada una de las concentraciones empleando la curva de mejor ajuste, cuya representación gráfica permitió calcular la concentración para cada polímero que proporcionara una viscosidad cercana o igual a 2 M Pas, que es la obtenida en soluciones oftálmicas preparadas con HPMC F4M (Blanver, Brasil). De igual manera la disolución fue preservada con cloruro de benzalconio.

Una vez definida la concentración de polímero a emplear para obtener la viscosidad deseada, se elaboraron dos lotes tecnológicos identificados como 1-S y 1-M, correspondientes al polímero K12-PF (S debido a la ausencia del excipiente metabisulfito de sodio como antioxidante y M por la presencia del mencionado antioxidante) y dos lotes, 2-S y 2-M, correspondientes al polímero K17-PF con las mismas indicaciones que el polímero 12-PF.

Los componentes de las disoluciones fueron: metabisulfito de sodio 0,01 % (m/v), EDTA 0,1 % (m/v), y cloruro de benzalconio 0,02 % (m/v).

A cada lote elaborado se le determinaron las características de flujo y su viscosidad recién elaboradas y transcurrido un mes, en las siguientes condiciones de almacenamiento: temperatura ambiente (30 ± 2 °C), refrigeración (2 y 8 °C) y temperatura de 40 °C. También se observaron las características organolépticas como la coloración y aparición de precipitado.

Con los resultados de la viscosidad se realizó un análisis de varianza de clasificación doble, efecto fijo, con tres observaciones por casilla, previa la comprobación de la homogeneidad de varianzas empleando la prueba de Bartlett, para contrastar los tratamientos térmicos, en este caso el valor inicial de la viscosidad con el obtenido

transcurrido un mes a diferentes temperaturas de almacenamiento. El tratamiento estadístico de los resultados se realizó a través del programa Statistica Versión 5.0, para un nivel de significancia de $\alpha= 0,05$.

RESULTADOS

En las figuras 1 y 2, se presentan las curvas fluidimétrica correspondientes a las disoluciones elaboradas a partir de los polímeros (1-S) 12 PF y (2-S) 17 PF, respectivamente, a las diferentes concentraciones estudiadas. Se observó, que a medida que aumenta la concentración de polímero, aumenta la pendiente de la recta y por tanto, la viscosidad. Se realizó el análisis de regresión correspondiente para determinar si la relación entre la viscosidad y la concentración era lineal, obteniéndose las ecuaciones de mejor ajuste para ambos polímeros en disolución. Los resultados de los coeficientes de regresión lineal (0,954 y 0,926, para el K-12 PF y K-17 PF, respectivamente), demostraron que la tendencia de flujo para ambos polímeros era newtoniana.

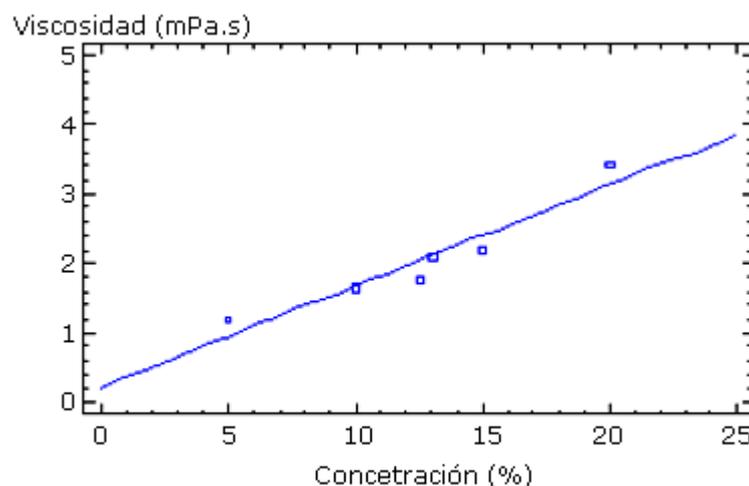


Fig. 1. Curva fluidimétrica correspondiente al polímero K-12 PF.

Se calcularon, por interpolación, las concentraciones de cada polímero para alcanzar una viscosidad de 2 M Pa s que resultó de 12,7 % (m/v) para el 12 PF y de 11,3 % (m/v) para el 17 PF, y se elaboraron los lotes correspondientes para su estudio en el tiempo.

En las tablas 1 y 2 se presentan la viscosidad y las características de flujo de cada lote elaborado, los que fueron comparados estadísticamente. Con respecto a la coloración de la solución se observó que mientras las que contenían metabisulfito de sodio permanecían incoloras o pobremente coloreadas, la ausencia de este aditivo provocaba una coloración amarilla intensa transcurrido un mes de su preparación.

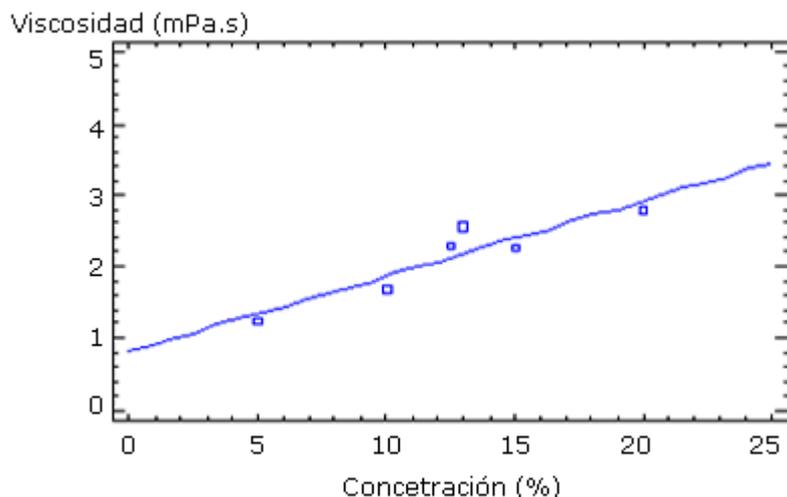


Fig. 2. Curva fluidimétrica correspondiente al polímero K-17 PF.

Tabla 1. Resultados de la viscosidad y características de flujo de las disoluciones poliméricas K-12 PF

Lote	Parámetro y atributo	Inicial	Almacenamiento		
			A	F	T
1-S	Viscosidad (mPa·s)	1,513	1,912	1,437	1,635
		2,028	1,003	1,939	1,594
		1,976	2,062	1,380	2,215
	Promedio	1,839	1,659	1,585	1,815
	SD	0,284	0,573	0,308	0,347
	Característica de flujo	Newton	Newton	Newton	Newton
		Newton	Newton	Newton	Newton
Newton		Newton	Newton	Newton	
1-M	Viscosidad (mPa·s)	1,931	1,366	2,210	2,663
		1,815	1,337	1,426	1,887
		2,588	1,190	1,224	1,961
	Promedio	2,111	1,298	1,620	2,167
	SD	0,417	0,094	0,521	0,432
	Característica de flujo	Newton	Newton	Bingham	Bingham
		Newton	Newton	Newton	Bingham
Newton		Newton	Newton	Newton	

Lote 1-S: no contiene metabisulfito sódico; lote 1-M: contiene metabisulfito sódico; inicial: temperatura ambiente ($30,0 \pm 2,0$ °C); A: temperatura ambiente ($30,0 \pm 2,0$ °C), decursados 30 días; F: refrigeración (entre 2,0 y 8,0 °C), decursados 30 días; T: temperatura de 40 °C, decursados 30 días.

Tabla 2. Resultados de la viscosidad y características de flujo de las disoluciones poliméricas K-17 PF

Lote	Parámetro y atributo	Inicial	Almacenamiento		
			A	F	T
2-S	Viscosidad (mPa.s.)	2,101	1,808	2,124	2,130
		1,447	1,401	2,332	1,995
		1,410	2,247	1,673	2,006
	Promedio	1,653	1,819	2,043	2,044
	SD	0,389	0,423	0,337	0,075
	Característica de flujo	Newton	Newton	Bingham	Newton
		Newton	Newton	Bingham	Newton
Newton		Newton	Newton	Newton	
2-M	Viscosidad (mPa.s.)	2,321	2,472	1,182	1,377
		2,122	1,999	2,009	1,808
		2,010	2,025	2,182	1,648
	Promedio	2,151	2,165	1,791	1,609
	SD	0,158	0,266	0,534	0,217
	Característica de flujo	Newton	Bingham	Newton	Newton
		Newton	Bingham	Newton	Newton
Newton		Newton	Newton	Newton	

Lote 2-S: no contiene metabisulfito sódico; lote 2-M: contiene metabisulfito sódico; inicial: temperatura ambiente, (30,0 ± 2,0 °C); A: temperatura ambiente (30,0 ± 2,0 °C), decursados 30 d; F: refrigeración (entre 2,0 y 8,0 °C), decursados 30 d; T: temperatura de 40 °C, decursados 30 d.

La tabla 3 presenta el análisis de varianza, teniendo en cuenta el tratamiento térmico realizado a cada lote estudiado. Se observó que los lotes no presentaron diferencias estadísticamente significativas teniendo en cuenta las diferentes temperaturas de almacenamiento y la composición de las disoluciones preparadas.

Tabla 3. Resultados del análisis de varianza

Fuentes de variación	Grados de libertad (g.l.)	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	Factor F
Tratamientos	15	2,996658	0,1997772	1,494 ns
Tratamientos (A)	3	0,3042908	0,1014303	0,759 ns
Lotes (B)	3	0,3832245	0,1277415	0,955 ns
(A x B)	9	2,309143	0,2565715	1,919 ns
Error	32	4,278412	0,1337004	-
Total	47	169,0524	-	-

Media general: 1,8359; Coeficiente de variación: 19,92 %; Error estándar para tratamientos: 0,2111; Error estándar para el factor A: 0,1056; Error estándar para el factor B: 0,1056.

DISCUSIÓN

En el análisis de la figuras 1 y 2 se aprecia que ambos polímeros presentan una tendencia de flujo característico de los fluidos newtonianos.⁶ Esto se infiere a través de la relación entre el esfuerzo cortante y la velocidad de cizalla en la ecuación $\zeta = a D$, donde a es la pendiente de la recta e igual a la viscosidad de la solución. Al plotear la viscosidad calculada para cada concentración en función de esta y hacer el análisis de regresión, se obtuvo un ajuste al modelo lineal que responde a las ecuaciones siguientes:

Ecuación 1= Viscosidad= 0,221482 + 0,145485 concentración para el kollidon 12 PF

Ecuación 2= Viscosidad= 0,810796 + 0,105659 concentración para el kollidon 17 PF

Los coeficientes de correlación obtenidos con valor cercano a la unidad indicaron una relación directa entre las variables, lo que permitió calcular las concentraciones adecuadas para lograr la viscosidad deseada. Comportamiento similar informa el fabricante para las disoluciones acuosas de ambos polímeros.⁷

Desde el punto de vista experimental, se pudo apreciar que es necesario añadir grandes cantidades de los citados polímeros para lograr una viscosidad similar a la alcanzada con el polímero celulósico usado comúnmente en la industria, y que es el HPMC F4M de Brasil. Sin embargo, estos polímeros, el 12 y el 17 PF mostraron una excelente velocidad de disolución, sin requerir de calor para lograrlo, asunto este valioso cuando de ahorro energético se habla en la industria que es el HPMC F4M. Sin embargo, los polímeros K-12 PF y K-17 PF, muestran una excelente disolución, sin requerir de calor para lograrlo, con el respectivo ahorro energético que esto representa. El análisis de las características organolépticas mostró una relación directa entre la concentración del polímero y la coloración intensa que aparece cuando se encuentran en disolución.

El estudio realizado a diferentes temperaturas de almacenamiento con las disoluciones de polímeros demostró que los lotes no presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$), independientemente de las diferentes temperaturas de almacenamiento, y de la composición de los fluidos estudiados.

El análisis de varianza realizado con los valores de viscosidad (tabla 3) evidenció que no existen diferencias significativas para la viscosidad entre los lotes, ni entre los tratamientos térmicos practicados.

El estudio realizado a los polímeros dejó ver que, tanto las disoluciones de los kollidones K-12 y K-17 PF como la del HPMC F4M mostraron tendencias de flujo características de los fluidos newtonianos. Paralelamente se observó que sus disoluciones requieren concentraciones más elevadas, con respecto a las del HPMC, para lograr viscosidades similares (en este caso 2 MPas). Contrariamente al HPMC F4M, en la evaluación se pudo conocer que los kollidones K-12 y 17 PF, no requieren calor para su disolución. Se recomienda que para futuros estudios de preformulación se deberá tener en cuenta la presencia del metabisulfito de sodio como excipiente en las formulaciones, ya que disminuye considerablemente la fuerte coloración que aportan los kollidones a sus disoluciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 50 ed.; México, DF: Ediciones PML; 2004. Versión electrónica.
2. Okhamafe AO, York P. Moisture permeation mechanism of some aqueous-based film coats. J Pharm Pharmacol. 1982;34(Suppl.):56-71.
3. Banker G, Peck G, Jan S, Pirakitikulr P. Evaluation of hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methyl cellulose as aqueous based film coatings. Drug Dev Ind Pharm. 1981;7:693-716.
4. Shin-Etsu Chemical Co. Ltd. Metolose. (cited 2005 Aug 25). Available from: <http://www.metolose.jp/e/pharmaceutical/metolose.shtml>
5. Calmon A, Bellon V, Ivestre F. Standard methods for testing the aerobic biodegradation of polymeric materials, review and perspectives. Vol. 135. Berlín: Springer-Verlag; 1998.
6. Shalaby W, Shalaby K, Burg JL. Absorbable and biodegradable Polymers. Boca Raton-London-New York-Washington: Ed. CRC. Press; 2005.
7. Sako K, Sawada T, Nakashima H. Influence of water soluble fillers in hydroxypropylmethylcellulose matrices on *in vitro* and *in vivo* drug release. J Control Release. 2002;81:165-72.

Recibido: 13 de octubre de 2011.

Aprobado: 17 de noviembre de 2011.

Anna Karelia Collado Coello. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). Ave. 26 No. 1605 entre Boyeros y Puentes Grandes. CP. 10600. Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba. Correo electrónico: karelia.collado@cidem.sld.cu