

Influencia de la temperatura sobre el comportamiento reológico de una dispersión de Methocel® F4M AL 1%

Influence of the temperature on the Rheologic Behavior of Methocel F4M 1% Dispersion

MÓNICA J BUONANNO R, DORIS ATTÍAS DE G Y GISELA ÁVILA DE A

Resumen

La industria cosmética y farmacéutica ha extendido la utilización de dispersiones poliméricas debido a la adaptabilidad de las propiedades físicas de estas formulaciones. Dentro de este grupo de dispersiones se encuentra un derivado polimérico de la celulosa, identificado como Methocel® F4M, cuya propiedades viscosas y reológicas han sido objeto de evaluación y discusión en este trabajo.

El estudio se realizó sobre una dispersión acuosa al 1%, utilizando un viscosímetro rotacional tipo LVT, evaluándose variaciones por los efectos de la temperatura y el tiempo, sobre los cambios reológicos de la dispersión. Los resultados muestran la presencia de un flujo pseudoplástico, y poca influencia del tiempo y la temperatura sobre la estructura polimérica de la dispersión.

Palabras clave: Methocel, reología, viscosidad.

Abstract

The pharmaceutical and cosmetic industry have expanded applications of polymeric dispersions, due their physical properties which allow characteristics adaptation of this formulations; among this polymeric group are cellulose derivatives as Methocel, which viscosity and rheology behavior are discussed in this work.

The study was made in 1% aqueous dispersion with rotational viscometer LVT type, assessing the effect of temperature at time variations over the rheological properties of this dispersion. Results show pseudoplastic flow without thixotropic and low influence of time and temperature over the polymeric structure of the dispersion.

Key Words: Methocel, Rheology, Viscosity

Introducción

En el campo de la industria farmacéutica, al igual que cosmética, las aplicaciones de los polímeros está determinada por sus propiedades y por ello pueden utilizarse como viscosantes, gelificantes, formadores de películas, adhesivos, emulsificantes y suspensores (Buonanno y col., 2004). Estas propiedades, junto con la capacidad de biodegradación que presentan los hidrocoloides, los convierte en agentes con gran aceptación en la formulación de productos cosméticos y de cuidado personal (Ward, 2001). Varios tipos de derivados de celulosa, en específico éteres de celulosa como la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), han sido muy utilizados en la elaboración

de matrices de liberación controlada por su compatibilidad con numerosos principios activos. Adicionalmente, debido a que ésta es acuosoluble, el agua penetra en la matriz, el polímero se hidrata y ocurren cambios en la matriz como tal. Los cambios de disolución del polímero desde la superficie de la matriz incluyen procesos distinguibles, como el desenmarañamiento de las moléculas individuales de la superficie de la matriz, con dependencia de la velocidad de hidratación (Díaz y García, 2003).

Los recursos más populares de liberación controlada son las matrices elaboradas con HPMC, por su facilidad de elaboración y su bajo costo. Sin embargo, la formulación de fármacos poco solubles en

este tipo de matrices puede resultar en una liberación incompleta del principio activo, porque la solubilidad de la misma es limitada y, por ende, también lo es la velocidad de disolución dentro de la matriz (Rao y col., 2001). Sobre esta base se han realizado estudios de las propiedades mecánicas de preparados semisólidos elaborados con un derivado celulósico no iónico, como es la hidroxipropilmetilcelulosa y diferentes derivados de metacrilato de metilo (Eudragit®), tanto iónicos como no iónicos (Díaz y García, 2003). En términos generales, la caracterización reológica de los materiales poliméricos resulta importante para proveer información útil tanto para la elaboración de un producto, como su control de calidad, pues este tipo de variables no sólo afectan la liberación del principio activo desde su base, sino que también afectan lo correspondiente a la aceptación del producto por el paciente, quien será determinante en el éxito de la formulación. Razón de peso adicional por la cual, se deben realizar a los productos de aplicación tópica pruebas de comportamiento reológico, además de las correspondientes pruebas de estabilidad en el tiempo (Bonacucina y col., 2004).

Sobre la base de la importancia de la caracterización reológica, la relación que ésta guarda con las características no sólo físicas, sino organolépticas, de las formulaciones y considerando la mayor aplicabilidad que se está presentando en los productos cosméticos y farmacéuticos de los derivados poliméricos por sus características propias, se evaluó un derivado de celulosa conocido como Methocel® F4M para establecer sus características físicas de viscosidad y comportamiento reológico, de manera de poder ser aplicado en el desarrollo de futuras formulaciones de uso tópico con estabilidad física y aceptación por el paciente.

METODOLOGÍA

Se utilizaron como componentes del sistema el Methocel® F4M como agente en estudio, agua desionizada, Nipagin y Nipasol como antimicrobianos para preservar el sistema. Las muestras de Methocel® F4M cuya composición química es la hidroxipropilmetilcelulosa, fueron suministradas por Colorcon®.

Elaboración de las muestras de Methocel® F4M al 1% en dispersión acuosa

Para la elaboración de las dispersiones de Methocel® F4M al 1% p/p en dispersión acuosa, se prepararon muestras de 1 Kg, preservadas con 0,18% de metilparabeno y 0,02% de propilparabeno. Para ello

se procedió a dispersar en el 70% del vehículo a temperatura ambiente, 10 g de Methocel® F4M con agitación constante, utilizando un agitador digital, de propela. Se calentó el 30% del vehículo restante a temperatura superior de 60 °C para, posteriormente disolver, con agitación, las correspondientes cantidades de metil y propilparabeno. Una vez reducida la temperatura de la solución de parabenos hasta más o menos 60 °C, se incorporó lentamente la dispersión de Methocel® F4M, con agitación constante, utilizando un agitador digital de propela, hasta la dispersión total. Finalmente se dejó reposar la dispersión con el fin de eliminar el aire incorporado por la agitación.

Caracterización del comportamiento reológico de las dispersiones acuosas de Methocel® F4M

Una vez elaboradas las dispersiones acuosas de Methocel® F4M se procedió a determinar su comportamiento reológico (Schott, 2000). Para ello se utilizó un viscosímetro rotacional de aguja tipo LVT marca Cannon y la aguja N° 3 seleccionada previamente (Fresno y col., 2001).

Se realizaron las lecturas a velocidades de 0.3, 0.6, 1.5, 3, 6, 12, 30 rpm, 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 a las muestras sometidas a temperatura de $T 25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, $T 45\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $T 10\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$; utilizando una estufa marca Memmert y una nevera marca Regina. Los valores obtenidos fueron expresados en centipoises. Las determinaciones se realizaron al tiempo 0, es decir luego de elaboradas, y al tiempo 1, 2, 7, 15, 30, 60 y 90 días.

Resultados y discusión

En la figura 1 se representa el comportamiento reológico de la dispersión acuosa de Methocel® F4M al 1% en tiempo 0 días a 25 °C, es decir, inmediatamente después de preparada la dispersión. En el eje de las ordenadas se representa la viscosidad en términos de centipoises (cps) y en el eje de las abscisas la velocidad de rotación de la aguja seleccionada en términos de revoluciones por minuto (RPM). En esta figura se observa que la dispersión presenta una disminución de la viscosidad, a medida que se incrementa la velocidad de rotación de la aguja, lo cual implica incremento en la fuerza de corte que se está aplicando a la dispersión. Este comportamiento es

típico de sistemas con flujo de tipo pseudoplástico; por lo que se podría pensar que la dispersión acuosa de Methocel® al 1% presenta un comportamiento reológico de este tipo. Adicionalmente se observa, para este caso, en el rango de viscosidad entre 2500 y 1500 cps; reconociéndose dos curvas, una en velocidad creciente, representada como viscosidad descendente en línea discontinua y otra en velocidad decreciente, viscosidad ascendente en línea continua. Ambas curvas se sobreponen a lo largo de la representación, lo cual permite pensar que esta dispersión acuosa elaborada al 1% de concentración no presenta característica de tixotropía.

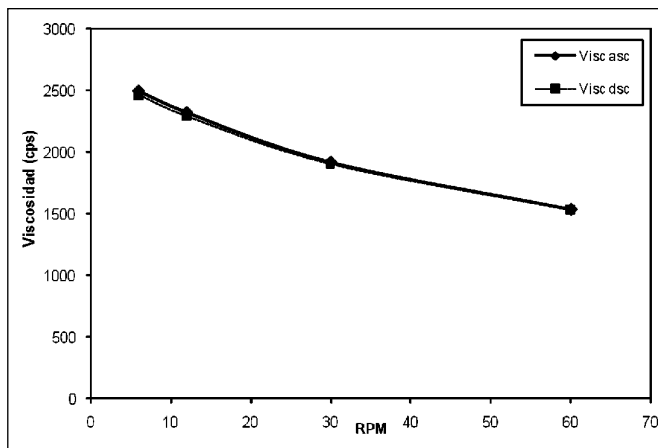


Figura 1. Comportamiento reológico de la dispersión de Methocel® al 1% a los 0 días.

En la figura 2 se representa el comportamiento reológico de la dispersión de Methocel® F4M al 1% en tiempo de 7 días, a diferentes temperaturas: ambiente $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, a $45\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $10\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nuevamente, en el eje de las ordenadas se representa la viscosidad en centipoises (cps) y en el eje de las abscisas la velocidad de rotación de la aguja seleccionada en términos de revoluciones por minuto (RPM). En la misma, se observa para el caso de la dispersión a $T\ 25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ un rango de viscosidad entre 2336 cps y 1510 cps, valores bastante similares a los registrados en la figura 1 a esta misma temperatura. Con lo cual se infiere que la dispersión acuosa de Methocel® al 1% al tiempo de 7 días, a temperatura $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, mantiene su comportamiento reológico de tipo Pseudoplástico.

En cuanto a lo registrado para la dispersión sometida a la $T\ 45\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, se observa un rango de viscosidad entre 2000 cps y 1700 cps. En este caso se presenta un leve incremento en los valores de viscosidad con respecto a los encontrados en los tiempos anteriores. Esto podría atribuirse al desenrollamiento de la estructura polimérica en el sistema al mantenerse sometida a esta temperatura (Hussain y Keary,

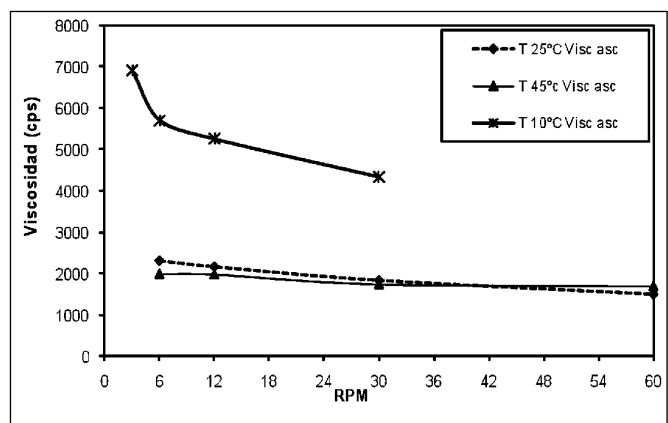


Figura 2. Comportamiento reológico de la dispersión de Methocel® al 1% a los 7 días, a diferentes temperaturas.

2002). Independientemente, se mantiene el comportamiento de tipo pseudoplástico, al igual que ocurre para la $T\ 25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Finalmente para esta figura, se observa el comportamiento de la dispersión acuosa a temperatura de $10\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. En este caso se registran valores de rango de viscosidad entre 6900 cps y 4200 cps, estos valores que reflejan un leve incremento en el rango de viscosidad al compararlos con los obtenidos para la temperatura de $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Sin embargo, no se generan modificaciones en el comportamiento reológico del sistema de Methocel®, por lo que se sigue identificando como un sistema pseudoplástico, al igual que en los casos descritos anteriormente. Comparando las tres zonas entre sí, se evidencia que prevalece la diferencia entre los tres sistemas a distintas temperaturas, lo cual pareciera indicar que existe una influencia importante de la temperatura sobre la viscosidad, al menos para este sistema analizado, con lo cual el incremento en la temperatura genera un descenso en el rango de viscosidad con respecto al presentado por el sistema a temperatura ambiente, mientras que al analizar el efecto del descenso en la temperatura, se obtiene un incremento en el rango de viscosidad; pero no se registra alteración en el tipo de comportamiento reológico.

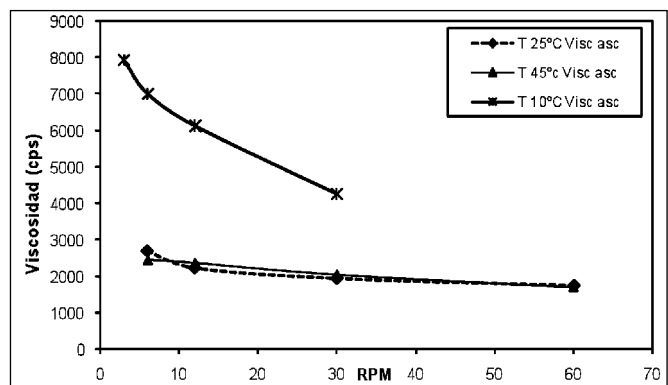


Figura 3. Comportamiento reológico de la dispersión de Methocel® al 1% a los 30 días, a diferentes temperaturas.

En la figura 3 se representa el comportamiento reológico de la dispersión de Methocel® F4M al 1% en tiempo de 30 días, a diferentes temperaturas: ambiente $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, a $45\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $10\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. En esta figura se observa, para el caso de la dispersión a $T\ 25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ un rango de viscosidad entre 2306 cps y 1513 cps, valores muy cercanos a los registrados en las figuras anteriores a esta misma temperatura, considerándose que la dispersión a 30 días mantiene su comportamiento reológico de tipo pseudoplástico. En cuanto a lo registrado para la dispersión sometida a la $T\ 45\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, se observa un rango de viscosidad entre 2410 cps y 1600 cps, muy cercanos a los registrados para los tiempos de almacenamiento anteriores. El comportamiento reológico sigue registrándose como pseudoplástico.

En lo correspondiente al comportamiento de la dispersión a temperatura de $10\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, se registran valores en el rango de viscosidad entre 7910 cps y 4250 cps y no se generan modificaciones en el comportamiento reológico del sistema de Methocel® F4M, por lo que se sigue identificando como un sistema pseudoplástico.

Comparando las tres zonas entre sí, se observa que persiste la diferencia entre los tres sistemas a distintas temperaturas, lo cual pareciera indicar que existe una influencia importante de la temperatura sobre la viscosidad, al menos para este sistema analizado, con lo cual el incremento en la temperatura genera un descenso en el rango de viscosidad con respecto al presentado por el sistema a temperatura ambiente, mientras que, al analizar el efecto del descenso en la temperatura, se obtiene un incremento en el rango de viscosidad; pero no se registra alteración en el tipo de comportamiento reológico.

En la figura 4 está representado el comportamiento reológico de la dispersión de Methocel® F4M

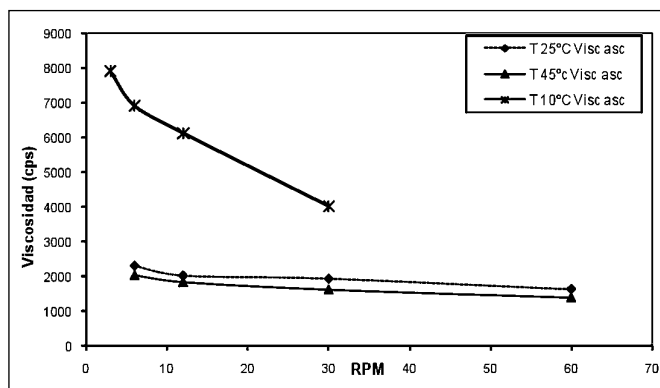


Figura 4. Comportamiento reológico de la dispersión de Methocel® al 1% a los 60 días, a diferentes temperaturas.

al 1% en tiempo 60 días a diferentes temperaturas: ambiente $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, a $45\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $10\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Para el caso de la dispersión a $T\ 25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ el rango de viscosidad, está entre 2306 cps y 1513 cps, y se reitera el comportamiento reológico de tipo pseudoplástico. En la dispersión sometida a la $T\ 45\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ se observa un rango de viscosidad entre 2010 cps y 1600 cps, cercano a los encontrados para los casos anteriores; por lo cual podemos señalar que se mantiene el comportamiento de tipo pseudoplástico, al igual que ocurre para la $T\ 25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. En lo correspondiente al comportamiento de la dispersión a temperatura de $10\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, tenemos un registro de valores en el rango de viscosidad entre 7680 cps y 4250 cps, sin modificaciones en el comportamiento reológico del sistema de Methocel® F4M, por lo que se sigue identificando como un sistema pseudoplástico. Al compararlas, observamos la persistencia de la variación por la influencia de la temperatura sobre la viscosidad, con lo cual el incremento en la temperatura genera un descenso en el rango de viscosidad con respecto al presentado por el sistema a temperatura ambiente, mientras que al analizar el efecto del descenso en la temperatura, se obtiene un incremento en el rango de viscosidad; pero no se registra alteración en el tipo de comportamiento reológico.

En la figura 5 se representa el comportamiento reológico de la dispersión de Methocel® F4M al 1% en tiempo 90 días, a diferentes temperaturas, ambiente $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, a $45\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $10\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. En la misma se observa que se reitera el comportamiento pseudoplástico de la dispersión y los rangos de viscosidad registrados se mantienen relativamente similares a los analizados en las figuras anteriores.

A continuación se presentan las tablas que recopilan los valores absolutos de viscosidad registrados durante el estudio del comportamiento reológico del Methocel®, a diferentes temperaturas.

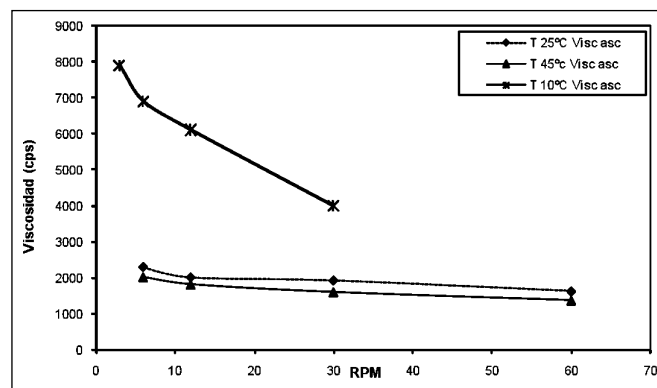


Figura 5. Comportamiento reológico de la dispersión de Methocel® al 1% a los 90 días, a diferentes temperaturas.

Tabla I
Valores de viscosidad de la dispersión acuosa de Methocel® F4M
al 1% a la temperatura de 25 °C ± 2 °C

Rpm.	t 1d	t2d	t7d	t15d	t30d	t60d	t90d
	Visc	Visc	Visc	Visc	Visc	Visc	Visc
3							
6	2246	2133	2313	2386	2686	2686	2686
12	2140	2033	2170	2166	2220	2220	2220
30	1800	1720	1846	1833	1933	1933,3	1933
60	1460	1413	1510	1536	1736	1736	1736

Tabla II
Valores de viscosidad de la dispersión acuosa de Methocel® F4M
al 1% a la temperatura de 45 °C ± 2 °C

Rpm.	t 1d	t2d	t7d	t15d	t30d	t60d	t90d
	Visc	Visc	Visc	Visc	Visc	Visc	Visc
3							
6			2000	2030	2440	2440	2440
12	1506	1506	1990	2010	2356	2356	2356
30	1386	1386	1750	1950	2043	2043	2043
60	1183	1183	1703	1700	1703	1703	1703

En la Tabla I se recopilan los valores de viscosidad registrados para la dispersión acuosa de Methocel® F4M a diferentes tiempos, a la temperatura de 25 °C ± 2 °C, para las diferentes velocidades de rotación de la aguja. De la misma se observa que los valores de viscosidad desde la t1 día hasta la t90 días, no presentan variaciones importantes que denoten modificaciones en la viscosidad del sistema analizado, sino que más bien se mantiene bastante estable durante el tiempo de estudio de la dispersión.

En la Tabla II se observan los resultados de valores de viscosidad para la dispersión acuosa de Methocel® F4M al 1% en el tiempo a temperatura de 45 °C ± 2 °C. Para este caso se puede inferir que existen modificaciones de los valores en el tiempo, pues es notable que para t1 y t2 días, el mayor valor de viscosidad corresponde a 1506 cps, pero a partir del t7 días el valor de viscosidad registrado a 12 rpm es mayor y está por el orden de los 1990 cps, luego se registra un nuevo incremento para el t15 días y de allí en adelante la viscosidad permanece invariable hasta el t de 90 días.

Por lo que se puede concluir que la viscosidad de

la dispersión acuosa de Methocel® F4M al 1% sometida a temperatura de 45 °C se incrementa en el tiempo de estudio aplicado.

En la Tabla III se recogen los resultados correspondientes a valores de viscosidad de la dispersión acuosa de Methocel® F4M al 1% a temperatura de 10 °C ± 2 °C en el tiempo. En la misma se observa que esta variable presenta una tendencia a incrementarse con el paso del tiempo, desde t1 día hasta t30 días, siendo que para el primer caso la máxima viscosidad reportada es de 5396 cps y para el segundo de 7916 cps; de allí en adelante no se registran modificaciones en los valores de viscosidad.

Con lo que se puede indicar que para la dispersión en estudio, sometida a temperatura de 10 °C ± 2 °C, los valores de viscosidad se incrementan en el tiempo desde t1 a t30 días, hasta alcanzar valores constantes de viscosidad.

Conclusiones

- La dispersión acuosa de Methocel® F4M al 1% presenta un comportamiento reológico de tipo pseudoplástico sin tixotropía apreciable, el cual no se

Tabla III
Valores de viscosidad de la dispersión acuosa de Methocel® F4M al 1% a temperatura de $10\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$

Rpm.	t 1d	t2d	t7d	t15d	t30d	t60d	t90d
	Visc	Visc	Visc	Visc	Visc	Visc	Visc
3	5396	6300	6900	6950	7916	7916	7916
6	5086	5900	5700	5790	6996	6996	6996
12	4340	5240	5250	4950	6115	6115	6115
30	3176	4035	4340	4250	4250	4250	4250
60							

modifica ni en el tiempo, ni por efecto de la temperatura utilizada en el estudio.

• El efecto de la temperatura se observa sobre los rangos de valores de viscosidad, siendo que el descenso de la misma en todos los casos analizados genera un incremento en este rango con respecto al obtenido para la temperatura ambiente. Pareciera que por efecto de la temperatura baja se reduce la energía térmica y el polímero tiende a enrollar su estructura, registrándose incrementos en los valores de rango de viscosidad. Mientras que en el caso del incremento de la temperatura, se observa al inicio un descenso de valores de rango de viscosidad por debajo de los obtenidos para la temperatura ambiente; para luego obtener valores muy similares a los encontrados en la etapa inicial. Esto refleja el efecto de la temperatura sobre la estructura polimérica, generando modificaciones en el desenrollamiento de la misma, con lo que se registran valores menores de viscosidad, luego al mantenerse la muestra sometida a temperatura de $45\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ se genera un máximo de modificación y, por ende, el rango de viscosidad no sigue descendiendo.

Referencias bibliográficas

- Ayannides C. 1999. A rheological study on microemulsion gels of isopropyl myristate, polysorbate 80, glycerol, and water. *J Cosmet Sci* 50:3-4.
- Bonacucina G, Marteli S, Palimieri G. 2004. Rheological, adhesive and release properties of Carbopol gels. *Int J Pharm* 282:115-130.
- Buonanno M, Ávila de AG, Attías de GD. 2004. Comportamiento reológico de lipoesferas® en una dispersión gomosa nativa de *Cedrella odorata*. *Revista Facultad de Farmacia* 67: 35-38.
- Díaz J, García C. 2003. Determinación de las propiedades mecánicas de sistemas poliméricos de HPMC y Eudragit®. *Tecnología Farmacéutica* 65:2.
- Fresno M, Jiménez A, Ramírez A. 2001. Aplicación de la reología en la optimización de una emulsión silicónica. *Cienc Tecnol Pharm* 11: 130-39.
- Hussain S, Keary C. 2002. A thermorheological investigation into the gelation and phase separation of hydroxypropyl methylcellulose aqueous systems. *Polymer* 43: 5624.
- Rao V, Haslam J, Stella V. 2001. Controlled and complete release of a model poorly water soluble drug, prednisone, from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets using B-Cyclodextrin as a solubilizing agent. *J Pharm Sci* 90:807-815.
- Schott, H. 2000. *Rheology in Remington the Science and Practice of Pharmacy*. 20th edition. Philadelphia College of Pharmacy and Science.
- Ward, F. 2001. Water soluble gums in cosmetics and other personal care products. *Cosmetics and Toiletries Manufacture Worldwide*, 2: 52-55.