

## DETERMINACIÓN DE LAS PROPIEDADES MECÁNICAS DE SISTEMAS POLIMÉRICOS DE HPMC Y EUDRAGIT<sup>®</sup>

J. Díaz, J. García, C. Claro, C. Ferrero, M.J. Lucero

*Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.*

*C/ Profesor García González, s/n. 41012 Sevilla.*

### INTRODUCCIÓN

Los biomateriales de origen polimérico están encontrando muchas aplicaciones en medicina y farmacia, en concreto como sistemas de liberación de fármacos. Por otra parte, se acepta que sus propiedades reológicas, tanto dinámicas como mecánicas, caracterizan a estos sistemas así como afectan directamente a la eficacia clínica (1).

Dentro de las propiedades mecánicas, la bioadhesión se puede definir como la capacidad de un material biológico o sintético para pegarse sobre la epidermis o mucosas humanas (2). La mucoadhesión es un fenómeno muy complejo que depende de las propiedades del polímero, del tejido biológico y del ambiente circundante (3).

Los polímeros pueden formar interacciones adhesivas con substratos biológicos, siendo una ventaja para la liberación de fármacos, incluyendo tiempo de residencia prolongado. Los polímeros de celulosa son ejemplos de este tipo de sustancias con propiedades bioadhesivas (4).

El presente trabajo se centra en el estudio de las propiedades mecánicas de preparados semisólidos elaborados con un derivado celulósico no iónico, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), y diferentes derivados de metacrilato de metilo (Eudragit<sup>®</sup>) iónicos y no iónicos.

### MATERIALES Y MÉTODOS

#### Preparados Semisólidos

Se han elaborado preparados semisólidos con HPMC en tres concentraciones distintas: 1.25, 1.50 y 1.75 % p/p. Además a cada uno de ellos se les ha adicionado diferentes polímeros derivados de metacrilato de metilo de la casa comercial Eudragit<sup>®</sup>, en concreto NE30D, RS30D y RL30D a una concentración de 27 % p/p. La formulación se ha completado con un vehículo hidroalcohólico.

Sobre el Eudragit<sup>®</sup> se añadió gota a gota el etanol absoluto en continua agitación durante 10 minutos. El agua se vertió igualmente gota a gota sobre la HPMC y bajo agitación. Posteriormente se mezclaron ambas soluciones y se mantuvieron durante 1 h bajo agitación.

Finalmente se dejaron reposar durante 24 h a temperatura ambiente.

#### Propiedades mecánicas

Para el análisis de las propiedades mecánicas de los sistemas poliméricos se ha empleado un analizador de textura (Modelo TAXT2, Stable Micro Systems, Surrey, UK). La sonda utilizada ha sido TTC Spreadability Rig (HDP/SR) con un ángulo de 90°, que se ha colocado sobre una base Heavy Duty Platform (HDP/90°) donde se encuentra la muestra.

Las características del ensayo han sido las siguientes:

- Célula de carga: 5 Kg

## 66 VI Congreso SEFIG y 3<sup>as</sup> Jornadas TF

- Velocidad ensayo: 3.0 mm/s
- Distancia de ensayo: 17 mm
- Superficie de la sonda: 1284 mm<sup>2</sup>
- Temperatura: 22±1°C

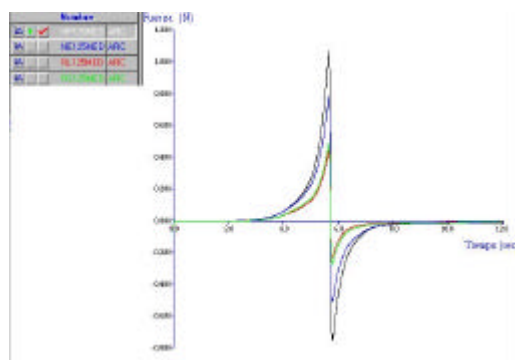
Los datos se han obtenido usando el software XTR. De todos los parámetros posibles se han seleccionado: fuerzas y trabajos de cohesión y de adhesión.

Las medidas se han llevado a cabo por quintuplicado para cada uno de los doce sistemas poliméricos ensayados.

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En las Figuras 1 a 3 se observan los perfiles de la fuerza (F) necesaria para deformar longitudinalmente a los sistemas poliméricos ensayados, o lo que es lo mismo, la fuerza de cohesión. Una vez alcanzada la fuerza máxima se recoge aquella que opone el preparado a la retirada de la sonda, es decir, la fuerza de adhesión.

En la Figura 1 se muestra que la mayor fuerza de cohesión (+) y adhesión (-) corresponde al sistema con HPMC sólo, seguido de las mezclas NE125, RS125 y RL125.



**Figura 1.** Perfiles de fuerza (N) de cohesión/adhesión en función del tiempo (s) para los preparados semisólidos elaborados con HPMC al 1.25 % p/p.

Cuando a la HPMC se le añade una sustancia polimérica del tipo del NE30D, derivado metacrilato

de metilo no iónico, se produce un cierto grado de entrecruzamiento entre las interacciones hidrofóbicas de las cadenas de HPMC y las macromoléculas del NE30D. Esta pequeña estructuración, sin embargo, parece que se establece por interacciones débiles, bien por puentes de hidrógeno o bien por fuerzas de Van der Waals, manifestándose en una menor F de cohesión y de adhesión.

La HPMC mezclada con RS30D y RL30D, derivados catiónicos, pierde parte de su cohesión/adhesión, ya que se produce una reticulación física de carga neta (+), mediante enlaces más débiles que en el caso del derivado no iónico. Asimismo se puede apreciar que la mezcla RS125 presenta una ligera mayor fuerza de cohesión que la mezcla RL125, como consecuencia de su menor carga (+), alrededor del 5%. De todo ello se deduce que a mayor carga (+) del sistema polimérico, menor es la F de cohesión/adhesión.

En la actualidad se están utilizando los sistemas poliméricos catiónicos por su afinidad sobre la piel. Aunque la estructura y la composición de este sustrato varía ampliamente de un individuo a otro, la piel, el pelo y las mucosas se caracterizan, en todos los casos, por ser relativamente hidrofóbicos y por presentar un elevado contenido en grupos aniónicos procedentes de la queratina. Por tanto, la presencia de grupos catiónicos en los preparados de aplicación sobre la piel hace que tengan una marcada afinidad por los componentes de la piel y mucosas, lo que les dota de afinidad bioadhesiva (5,6).

Cuando se mezclan distintos polímeros el objetivo suele ser obtener sistemas poliméricos que formen estructuras tridimensionales con vistas a controlar la liberación del fármaco (7,11). Ahora bien, mediante el análisis de las propiedades mecánicas se pone de manifiesto la fuerza de los enlaces que forman dicha estructura.

En el presente trabajo se pone de manifiesto que los derivados catiónicos muestran menor cohesión/adhesión (disminuyendo a medida que aumenta la carga (+)) que los no iónicos, como

consecuencia de la debilidad de los enlaces que se originan en la reticulación física.

De lo anteriormente expuesto se puede deducir que la ausencia de cargas en los polímeros excluye la posibilidad de interacciones de naturaleza iónica entre ellos, si bien no impide la existencia de puentes de hidrógeno entre los grupos carbonilo del metacrilato de metilo y los hidroxilo de la HPMC.

En los preparados estudiados no parece existir una reticulación química ya que, si así fuera, los enlaces formados entre las cadenas serían de tipo covalente y ello originaría una gran F de cohesión/adhesión.

Cuando se incrementa la concentración de HPMC al 1.5 ó 1.75 % p/p, se observa en las Figuras 2 y 3 que aumentan las F de cohesión/adhesión en todos los sistemas estudiados y que se mantiene la pérdida de cohesión/adhesión de la HPMC en mayor o menor grado, según se mezcle con los polímeros no iónicos o catiónicos. Este hecho puede indicar que la reticulación física que se produce es mayor cuando se incrementa la concentración de HPMC, siendo también mayores las fuerzas de cohesión/adhesión de los enlaces, pero siempre éstas más débiles cuando se mezcla con otros polímeros y cuanto más cargado (+) está el sistema.

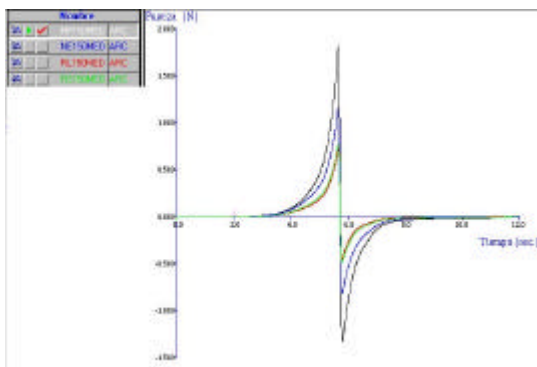


Figura 2 Perfiles de fuerza (N) de cohesión/adhesión en función del tiempo (s) para los preparados semisólidos elaborados con HPMC al 1.50 % p/p.

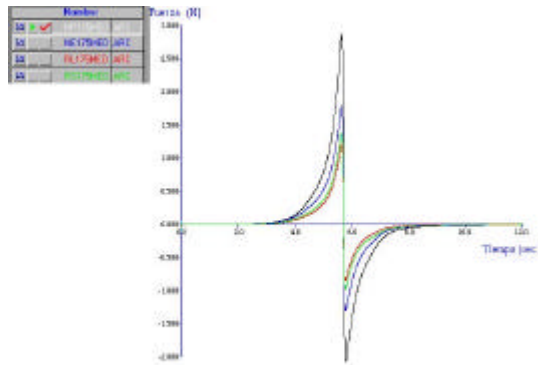


Figura 3. Perfiles de fuerza (N) de cohesión/adhesión en función del tiempo (s) para los preparados semisólidos elaborados con HPMC al 1.75 % p/p.

En la Figura 4 se muestran los trabajos (W) de cohesión/adhesión obtenidos para cada uno de los sistemas estudiados. En ella, se percibe claramente la influencia de la concentración de HPMC y la pérdida de cohesión/adhesión de los preparados cuando se añade el polímero neutro o cargado (+).

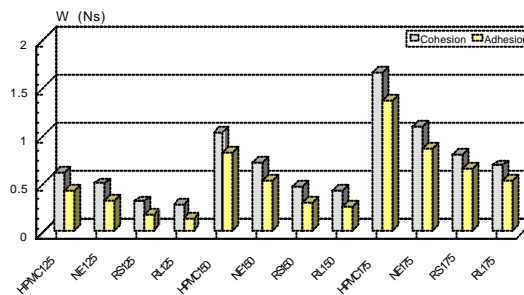


Figura 4. Trabajos de cohesión/adhesión obtenidos para los preparados semisólidos indicados.

### Bibliografía

1. Jones D., Int. J. Pharm., 179,167, (1999).
2. Repka M., McGinity J., J.Control. Rel., 70, 341, (2001).
3. Tamburic S., Craig D., Eur. J. Pharm. Biopharm., 44,159, (1997).
4. Jones D., Woolfson A.D., Brown A.F., Int. J. Pharm., 151, 223, (1997).

## 68 VI Congreso SEFIG y 3<sup>as</sup> Jornadas TF

5. Pugliese P., Hines G., Wielinga W., *Cosmet. Toiletries*, 105, 105, (1990).
6. Brode G.L., Goddard E.D., Harris W.C., Salensky G.A., Cationic polysaccharides for cosmetic and therapeutics. En Gebelein C.G., Cheng T.C., Yang V.C. (Eds.), *Cosmetic and pharmaceutical applications of polymers*. Plenum Press, New York, 1991.
7. Lucero M.J., García J., Vigo J., León M.J., *Int. J. Pharm.*, 116, 31, (1995).
8. Lucero M.J., García J., Román F., León M.J., *Cienc. Pharm.*, 8,17, (1998).
9. Lucero M.J., García J., Román F., León M.J., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 26, 797, (2000).
10. Woofson A.D., Malcolm R.K., Campbell K., Jones D.S., Russell J.A., *J. Control. Rel.*, 67, 395, (2000).
11. García J., Claro C., León M.J., Jiménez-Castellanos M.R., Lucero M.J., V Spanish-Portuguese Conference on Controlled Drug Delivery, 111, Sevilla, 2002.