

Investigación

Caracterización física de hidroxipropilmetilcelulosa con potencial aplicación oftalmológica: pH, tensión superficial, característica de la película

Isabel Andueza,* Gisela Ávila y Doris Attias

Cátedra de Tecnología Farmacéutica II. Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela, Ciudad Universitaria
Urb. Los Chaguáramos Caracas. Fax: (58) 2605-2707; E-Mail: aduezai@camelot.rect.ucv.ve

Recibido el 8 de diciembre de 1999; aceptado el 21 de junio del 2000

Resumen. La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), es un coloide hidrofílico derivado de la celulosa con grupos hidroxipropoxilo y metoxilo. Se emplea en preparaciones oftálmicas como viscosantes, en dispersiones humectantes para lentes de contacto y en lágrimas artificiales. Se ha comprobado que una dispersión de HPMC al 2% 4000 cps con éstas características no produce inflamación, es tolerada por el ojo humano y es capaz de cubrir el contenido intraocular. En este trabajo se evaluaron dispersiones de HPMC al 2% 4000 cps, en agua, con cada una de las siguientes sales: cloruro de sodio 0.059%, cloruro de potasio 0.075%, cloruro de calcio 0.048%, cloruro de magnesio 0.03%, acetato de sodio 0.39%, citrato de sodio 0.17%. Mezcla de todas las sales y con solución de Ringer Lactato, en cuanto a pH, tensión superficial y características de la película se refiere. El pH de las dispersiones isotónicas obtenidas, se encuentran dentro del rango fisiológico establecido por la USP XXIII para dispersiones de HPMC de uso oftalmológico. En cuanto a las películas formadas, éstas se ven favorecidas por la presencia de sales y presentan variación en la tensión superficial.

Palabras clave: Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), pH, tensión superficial, película.

Abstract. Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), is a hydrophilic colloid derived from cellulose, with substituted hydroxypropyl and methoxyl groups. It is used in ophthalmic preparations to improve viscosity, in moist dispersions for contact lenses, artificial tears and as a viscoelastic. It has been proved that a dispersion of HPMC at 2% 4000 cps with these characteristics is tolerated by the human eye and is capable of covering the intraocular content. In this contribution dispersions of HPMC at 2% 4000 cps were evaluated, with water, and with the following salts: sodium chloride 0.059%, potassium chloride 0.075%, calcium chloride 0.048%, magnesium chloride 0.03%, sodium acetate 0.39%, sodium citrate 0.17%. Also a mix of all the salts and Ringer Lactate solution, including pH, surface tension and the characteristics of the film were evaluated. The pH of the isotonic dispersions obtained is in the physiological rank established by the USP XXIII for dispersions of HPMC in ophthalmological use. The films produced, appear favoured by the presence of salts, and the surface tension varies with their presence.

Key words: Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), pH, surface tension, film.

La HPMC es un polímero no iónico, derivado semisintético de la celulosa, que se obtiene por reacción de la celulosa alquifica con una mezcla de cloruro de metileno y óxido de propileno [1]. Las proporciones de los grupos metoxilo (16.5-30%) y grupos hidroxipropoxilo (4-32%), determinan las características propias de los diferentes tipos de HPMC [2]. Esta sustancia se emplea en preparaciones oftálmicas como agente viscosante [3]; en dispersiones humectantes para lentes de contacto, en lágrimas artificiales [4,5] y como viscoelástico en cirugía oftalmológica [6]. Para que un producto viscoelástico sea efectivo, debe ser lo suficiente viscoso y elástico a fin de asegurar una buena protección de las células y los tejidos [7-9], a fin de facilitar la cirugía del segmento anterior [6], cirugía de catarata con implante de lente intraocular [10], queratoplastia, cirugía de glaucoma y en cirugía del segmento posterior [11]. La elaboración de estas soluciones requiere de un contenido de sales, a fin de cumplir con los requisitos de isotonicidad y pH entre otros.

Tomando como base los productos importados y conociendo los componentes salinos que contienen las lágrimas naturales humanas, el presente trabajo se inició con la caracterización física de dispersiones acuosas de HPMC al 2% 4000

cps, así como la influencia del añadido de sales de forma individual, cloruro de sodio 0.059%, cloruro de potasio 0.075%, cloruro de calcio 0.048%, cloruro de magnesio 0.03%, acetato de sodio 0.39%, citrato de sodio 0.17%. Mezcla de todas las sales y con solución de Ringer Lactato, en cuanto a pH, tensión superficial y características de la película a los fines de sentar bases para aplicaciones futuras en productos oftalmológicos como lágrimas artificiales, viscoelásticos entre otros.

Materiales y métodos

Las sales empleadas, cloruro de calcio, citrato de sodio, cloruro de magnesio, cloruro de sodio (Reactivos Merck), cloruro de potasio (Bigetts de Venezuela), acetato de sodio (Ind. Qca Erba C.A) fueron grado reactivo. La Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 4000 cps fue grado farmacéutico obtenida de Dow Chemical Co. Lactato de Sodio y Ringer Lactato comercial proveniente de Laboratorios Behrenes.

Se realizaron los siguientes ensayos:

Pérdida por secado. Se empleó el método de la U.S.P. XXIII [12] a $105^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$ durante 2 h. Esta prueba se realizó por duplicado en una estufa Memmert modelo TV 30U, y se empleó una balanza analítica Mettler AJ 180 Max. 180 g d = 0,1 mg. La pérdida de peso permitió el cálculo de humedad, para así expresar la concentración en base seca, cumpliendo con la exigencia de no perder mas de 5%.

Preparación de las muestras. La HPMC al 2% en agua se preparó siguiendo el método de La USP XXIII [12] para ensayo de viscosidad. Para poder incorporar las sales de: cloruro de sodio 0.059%, cloruro de potasio 0.075%, cloruro de calcio 0.048%, cloruro de magnesio 0.03%, acetato de sodio 0.39%, citrato de sodio 0.17% de forma individual, mezcla de todas las sales y con solución de Ringer Lactato, se hizo necesario emplear como solvente las sales en solución. Para la mezcla de todas las sales se procedió a disolverlas en orden creciente de solubilidad y en el volumen total de agua disponible para preparar una dispersión de HPMC al 2%. En todas las dispersiones se tomó el 28.6% y se calentó a 85°C , incorporándose 2 g en base seca de HPMC, se agitó por 10 min, manteniendo la temperatura entre $45 \pm 1^{\circ} \text{C}$, posteriormente se colocó en baño de hielo e inmediatamente se incorpora el resto del solvente frío ($4-5^{\circ} \text{C}$) y se agitó moderadamente durante 35 min para asegurar el hinchamiento y disolución completa del polímero. Esta técnica es una combinación del método USP XXIII [12] para dispersión de HPMC y la reportada por Fechner [13].

Determinación del pH. Se determinó el pH de las muestras de HPMC al 2% 4000 cps, en agua, con cada una de las sales: cloruro de sodio 0.059%, cloruro de potasio 0.075%, cloruro de calcio 0.048%, cloruro de magnesio 0.03%, acetato de sodio 0.39%, citrato de sodio 0.17%, mezcla de todas las sales y con solución de Ringer Lactato, siguiendo la técnica de la USP XXIII [12] a 26°C utilizando un potenciómetro Corning Scientific Instruments Modelo 5, con electrodo de plata-cloruro de plata ORION 9104 BN.

Características de la película. Se emplearon las mismas muestra y se siguió el método descrito por Wan [14] donde se utilizaron 2 placas de petri (9 cm de diámetro \times 1.5 cm de alto); se adicionaron 5 y 10 mL respectivamente, de cada una de las dispersiones preparadas y se colocaron en una estufa Memmert modelo TV 30U, entre $60-70^{\circ} \text{C}$ por 4 h determinándose cualitativamente, adherencia al vidrio, despegue del vidrio, y turbiedad.

Tensión superficial. A las mismas dispersiones se les determinó la tensión superficial a 25 mL de la muestra empleándose una balanza Leconte Du Nouy modelo 705 35 Cenco Alemania.

Resultados y discusión

En las dispersiones de HPMC al 2% se pudo observar que en el solvente caliente las dispersiones son fluidas y de color blanco lechoso, sin embargo es necesario agitar vigorosamente para que se dispersen completamente antes de colocarlas en baño hielo ya que de lo contrario ocurre una aglutinación del coloide, con gran viscosidad que dificulta y retarda la formación de dispersiones homogéneas.

Cuando se colocaron las dispersiones en baño de hielo, éstas se aclaran y la viscosidad aumenta. Transcurridos 10 min en baño de hielo, las dispersiones son completamente transparentes, viscosas y no se observan partículas insolubles (22°C). Una vez finalizada la dispersión es importante dejarla en reposo al menos por 24 h para asegurar una completa hidratación del polímero y eliminar el aire atrapado y la espuma formada, obteniéndose máxima viscosidad y claridad de la dispersión. Los resultados anteriores podrían explicarse, por el hecho de que a $80-90^{\circ} \text{C}$ la solubilidad de la HPMC es mínima, de manera que se produce un hinchamiento limitado y una pobre disolución. Por el contrario, a temperaturas entre $4-5^{\circ} \text{C}$ el agua y la solución de sales resultaron ser solventes y las partículas dispersas se hinchan y disuelven rápidamente bajo una agitación moderada [15]. Este paso es muy importante, a fin de evitar la aglutinación del coloide así como, también una mala humectación de las partículas, que traería como consecuencia la formación de una membrana gelatinosa que evita la hidratación completa del resto del coloide [16]. Para obtener una total dispersión es necesario disminuir la temperatura con un baño de hielo, para que las partículas se hidraten completamente en el solvente. La temperatura juega un papel fundamental y a 22°C por 40 min, se obtuvo una muy buena hidratación.

La técnica de elaboración debe ser la aquí descrita ya que en la preparación de las dispersiones acuosas de HPMC al 2%, se puede considerar que este proceso ocurre en dos etapas. Al ponerse en contacto el polímero sólido con el agua o la solución de las sales, ésta difunde dentro de las partículas sólidas, las cuales gradualmente se hinchan y se transforman en partículas gelificadas. Luego, las moléculas del polímero solvatado se separan gradualmente unas de otras. Esta última etapa puede favorecerse considerablemente por el proceso de agitación, el cual acelera la separación de las moléculas de la superficie y reduce el espesor de la película que rodea a la partícula [15,17].

Las dispersiones de HPMC 2% reportaron un pH promedio de 5.25, mostrado en la figura 1, este resultado es cercano al rango reportado por la Farmacopea Europea [3] para una solución al 1%: 5.5-8.0. Es importante señalar, que por ser un polímero no iónico, sus dispersiones son por lo general estable en un amplio rango de pH entre 3 y 11 [16]. También se puede observar que no existe diferencia con el añadido individual de las soluciones de sales de cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio y cloruro de magnesio, ya que éstas son neutras y no alteran el pH de la dispersión de

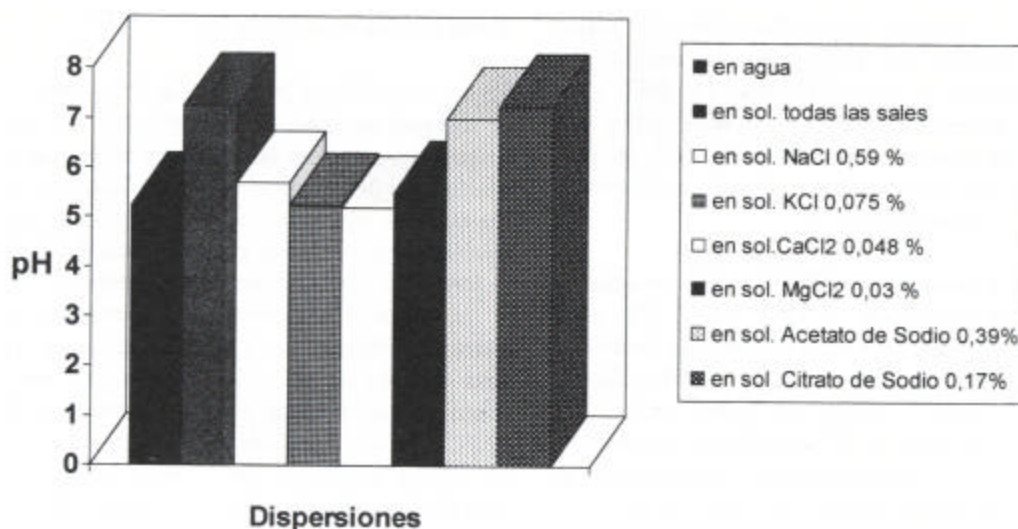


Fig. 1. Valores pH de Dispersiones Acuósas de HPMC al 2%.

HPMC. Por otra parte, la incorporación del acetato de sodio y citrato de sodio que son sales provenientes de ácidos débiles y bases fuertes son capaces de modificar el pH, variándolo a 7.0 y 7.65 respectivamente.

La dispersión de HPMC al 2% con todas las sales disueltas, reportó un pH de 7.25, resultado de gran importancia puesto que estas dispersiones van a ser colocadas en la conjuntiva ocular, donde se desea que la misma, tenga un pH lo más cercano a lo fisiológico, tal como lo reporta la USP XXIII [12] para las soluciones de HPMC de uso oftalmológico (6.0-7.8).

La presencia de estas sales y sus concentraciones se justifican en función de que se obtiene una dispersión isotónica, y los iones calcio, magnesio, sodio y potasio se encuentran presentes en las lágrimas humanas, así como las sales de acetato de sodio y citrato de sodio permiten ajustar el pH de la formulación y son muy empleadas en las soluciones amortiguadoras de uso farmacéutico [18,19]. En cuanto al comportamiento de las dispersiones de HPMC al 2% frente al calor, debemos señalar que las mismas forman un gel que es debido a la interacción de Van der Waals entre los grupos metoxilos. A temperatura ambiente, éstas moléculas están hidratadas y existe poca interacción polímero a polímero [16]. A medida que se mantienen en la estufa entre 60-70°C, gradualmente ocurre una pérdida de su agua de hidratación y la viscosidad disminuye. Cuando se alcanza el punto de gelificación, hay suficiente deshidratación del polímero ocasionando una asociación polímero-polímero y la dispersión se transforma en un gel, en este punto la viscosidad aumenta [20,21]. Este comportamiento es debido a la naturaleza y cantidad de grupos sustituidos que se encuentran unidos al anillo anhidroglucosa [16]. A medida que transcurre el tiempo de calentamiento, ocurren fuertes uniones intramoleculares de hidrógeno, causando desolvatación y precipitación del polímero [1]. Al deshidratarse completamente, se observa una película clara, homogénea y continua que se adhiere fuertemente a la placa de Petri.

En las películas, una vez retiradas de la estufa y colocadas a temperatura ambiente (26°C), se observó una deshidratación más rápida del polímero con el agregado de las sales que con la HPMC al 2% en agua, a excepción de la prueba donde se incorporaron 10 mL de la dispersión de HPMC al 2% en solución de cloruro de potasio al 0.075%, donde se conservó el aspecto de gel, una vez finalizada la prueba; sin embargo, al transcurrir una hora más, el polímero se deshidrata y se adhiere al vidrio comportándose como las otras dispersiones. A pesar de ser una prueba cualitativa, esto podría explicarse por el hecho de que el cloruro de potasio se coloca en la estructura del polímero de tal forma que lo protege de la deshidratación, es decir, aumenta la temperatura de gelificación. Esto nos lleva a pensar que la dispersión de HPMC al 2%, empleando una solución de cloruro de potasio al 0.075% como solvente, se mantiene bajo la forma de gel a 65 °C por un tiempo de al menos 4 h. Este hallazgo es de suma importancia en la cirugía oftalmológica puesto que en la incorporación de un viscoelástico es necesario evitar que se deshidrate completamente para que, una vez finalizada la intervención, pueda ser retirado con facilidad de la superficie de contacto.

La presencia de la sal de cloruro de potasio, permite mantener hidratado los geles de HPMC por mas tiempo, resultado significativo que podría también contribuir a una posible aplicación en preparaciones cosméticas, como por ejemplo mascarillas faciales, siendo ésta una área de investigación futura.

El resto de las dispersiones preparadas, una vez completamente deshidratadas, no presentaron diferencias apreciables en cuanto a su adherencia al vidrio. Sin embargo, en cuanto al despegue de la superficie del vidrio se pudo observar, que la presencia de las sales favorece considerablemente el proceso referido. Este resultado es de suma importancia a los fines requeridos, ya que permite al oftalmólogo retirar con mayor facilidad la dispersión isotónica de HPMC una vez culminada la intervención.

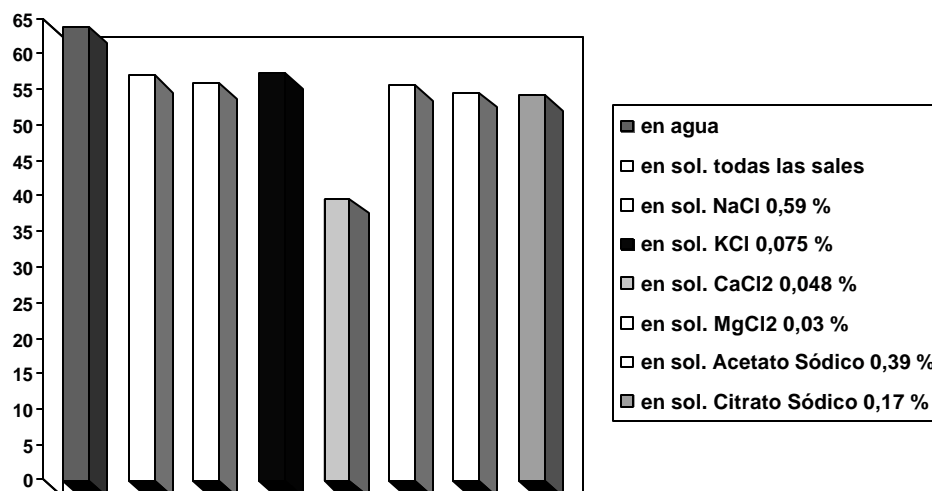


Figura 2. Valores de tensión superficial (dynas / cm²) de las dispersiones de HPMC al 2% a 26 °C.

Las dispersiones acuosas de HPMC al 2% deshidratadas, presentaron un aspecto transparente. Por el contrario, se observó que las dispersiones de HPMC al 2% en las sales de concentraciones mas bajas (cloruro de potasio, cloruro de calcio y cloruro de magnesio) permanecieron transparentes, mientras que el resto de las dispersiones donde el contenido de sales fue mayor se observó un aspecto blanco. Esto podría explicarse por la relación entre la concentración de sales añadidas y la interacción de las mismas con el polímero, modificando el color de dichas dispersiones.

En la figura 2, se representan las tensiones superficiales de las dispersiones de HPMC en agua, con cada una de las sales, con la mezcla de sales a 26 °C; como se puede observar, la tensión superficial de la HPMC al 2% en agua es mucho mayor que las dispersiones con sales, lo que podría indicarnos que: la fuerza de atracción entre las moléculas de la dispersión de HPMC al 2% se ve afectada por la presencia de sales las cuales disminuyen el valor probablemente por reorientación molecular de la interfase dispersión/aire.

Si empleáramos una dispersión de HPMC al 2%, como vehículo viscosante en un colirio que contenga alguna de éstas sales en solución, el tamaño de la gota sería menor si lo comparamos con otro colirio que no contenga dichas sales. Esto es importante tomarlo en consideración en el momento de la dosificación del producto y por ende la calibración del gotero, ya que el tamaño de la gota de una dispersión de HPMC al 2% variará con o sin presencia de éstas sales. Este resultado es de gran importancia a considerar si recordamos que el cloruro de sodio es el isotonzante de primera elección en los colirios y lavados oculares [22]; el citrato de sodio o el acetato de sodio podrían estar resentes como bases conjugadas de las soluciones amortiguadoras [19,20]. La presencia de la sal de cloruro de calcio reduce drásticamente el valor de tensión superficial de la dispersión con todas sus correspondientes consecuencias sobre la dosificación, más aún que ese tipo de producto la diferenciación en dos unidades de gotas representará duplicación de la posología, con sus consecuencias correspondientes.

Conclusiones

1. Para obtener la dispersión homogénea e isotónica de HPMC al 2% 4000 cps, se deben disolver las sales de cloruro de sodio (0.59%), cloruro de potasio (0.075%), cloruro de calcio (0.048%), cloruro de magnesio (0.03%), acetato de sodio (0.39%) y citrato de sodio (0.17%), en el 100% del agua total necesaria para obtener la dispersión del polímero.
2. Los valores de pH debido al sitio de aplicación, exige entre 6.0-8.0; lo cual se logró con la incorporación de las sales de ácidos débiles y bases fuertes aprobadas para uso farmacéutico, como son el citrato de sodio y acetato de sodio, y de esta manera se evita la incorporación de soluciones amortiguadoras que podrían competir con la capacidad amortiguadoras de los fluidos oculares.
3. La formación de la película se vio favorecida con la incorporación de las sales. Una dispersión de HPMC al 2% empleando una solución de cloruro de potasio al 0.075% como solvente, mantuvo la película bajo la forma de gel a 65°C por al menos 4 h.
4. La presencia de las sales favoreció el despegue de la película en la superficie del vidrio, condición exigida en este diseño.
5. Las sales presentes en la dispersión de HPMC al 2%, variaron la tensión superficial; lo que tiene consecuencia en el tamaño de la gota, y por ende, sobre la dosis.

Agradecimientos

Laboratorios Farma S.A., y en especial, a la Dra. Aracelis Ortega por suministro del polímero, estudios analíticos y material bibliográfico. Al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad Central de Venezuela por su aporte económico.

Referencias

1. Kumar, V.; Banker, G. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1993**, *19*, 1-31.
2. Remington's Pharmaceutical Sciences Ed., Hack Publishing 19th, 1995, Ch. 20, 68.
3. Wade, A.; Weller P., *Handbook of Pharmaceutical Excipients* Ed. Am. Pharm. Ass. Washington, **1994**, 229-232.
4. Versura, P.; Maltarello M.C.; Stecher F.; Camarazza R.; Laschi R. *Ophthalmologica* **1989**, *198*, 152-162.
5. Toda, I.; Shinozaki N.; Tsubota K. *Cornea* **1996**, *15*, 120-128.
6. Liesegang, T.; Bourne W. *Am. J. Ophthalmol.* **1986**, *12*, 723-726.
7. Miyauchi, S.; Iwata, S.; *J. Ocul. Pharmacol Ther.* **1986**, *2*, 267-274.
8. Alpar, J. *Annals Ophthalmology* **1987**, *19*, 305-353.
9. Tiffany, J. Ed., D.A. Sullivan, Plenum press, N.Y. **1994**, 267-270.
10. Smith, S. G.; Lindstrom, R. L.; Miller, R.A.; Hazel, S.; Skelnik, D.; Williams P.; Midrup E. *Am. Intraocul. Implant Soc. J.* **1984**, *10*, 160.
11. Hütz, W.; Eckhardt, B.; Kohner, T. *J. Cataract Refract Surg.* **1996**, *22*, 955-959.
12. The United States Pharmacopeia/National Formulary (USP XXIII/NFXVIII). **1995**, pp 774-776, 1819, 1801, 1830.
13. Fechner, P.U. *Am. Intraocular Implant Soc. J.* **1985**, *11*, 606-607.
14. Wan, L.; Prasad K.P.P. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1987**, *13*, 1279-1291.
15. Tapia, C.; Sapag-Hagar, J. *Acta Farm. Bonaerense* **1995**, *14*, 41-47.
16. Dow Chemical Company (Midland, M.I.). Methocel Cellulose Ethers, Technical Handbook, **1988**.
17. Joshi, H. N.; Wilson, T. D. *J. Pharm. Sci.* **1993**, *82*, 1033-1038.
18. Windheuser, J. *Bull. Parenteral Drug Assoc.* **1963**, *17*, 1.
19. Lachman, L.; Lieberman H., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Ed. Lea & Febiger, **1986**, Ch. 5,15.
20. Wan, L.; Prasad K.P.P., *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1990**, *16*, 945-950.
21. Duggirala, S.; Deluca P. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* **1996**, *50*, 290-296.
22. Ansel, H.; Popovich N.; Allen L., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Ed., Williams and Wilkins, **1995**, Ch. 4, 7, 8, 11.