

Desarrollo y evaluación de parámetros físicos en formulaciones humectantes para pacientes con hiposecreción lagrimal

ISABEL ANDUEZA*¹, GISELA ÁVILA y DORIS ATTÍAS

Resumen

Las dispersiones de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) se emplean como humectantes para el alivio de los síntomas relacionados con el síndrome del ojo seco. Se evaluó la posible influencia de los diferentes componentes requeridos para estas formulaciones, sobre las dispersiones poliméricas al 0,5%.

Nuestros resultados muestran que la fase dispersa, formada por los sistemas de la solución de sales y amortiguadores de ácido bórico/borato de sodio o acetato de sodio/citrato de sodio, mantuvo el pH dentro del rango fisiológico reportado por la USP 27. Mientras que el tampón de ácido bórico/borato de sodio asociado con Manitol, modifica el pH fuera del rango establecido y el buffer de fosfatos provoca precipitación, modificando así la homogeneidad de la dispersión.

Las sales asociadas con dextrosa y acetato de sodio/citrato de sodio mantienen la película bajo la forma de gel flexible, con una mayor permanencia en el tiempo.

Los agentes de conservación antimicrobianos estudiados: cloruro de benzalconio con EDTA y perborato de sodio, permiten que la tensión superficial se mantenga dentro del rango reportado para las lágrimas naturales del ojo humano. Todas las dispersiones isotónicas presentaron puntos de congelación dentro del reportado para los fluidos lagrimales.

Palabras clave: Hidroxipropilmetilcelulosa, ojo seco.

Abstract

Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) dispersions are used as moisturizing in the relief of the symptoms related to the dry eye syndrome. The influence of the different ingredients required for this formulation, on the 0,5% polymeric dispersions was evaluated.

Our results demonstrate that when dispersed phase was prepared with sodium boric/borate acid or sodium acetate/sodium citrate buffer, the pH was maintained in the physiological range according to the USP 27. Boric acid / sodium borate buffer associated with Manitol, modified the pH out of this range. The phosphate buffers promote the precipitation and modify the homogeneity of the dispersion.

The salts associated with dextrose and sodium acetate/sodium citrate maintain the film under the form of flexible gel for longer time.

The preservatives used: benzalkonium chloride with EDTA and sodium perborate, diminish the surface tension to the values of the natural tears of the human eye range. All the isotonic dispersions presented cryoscopy points in the range for the tear fluids.

Key words: Hydroxypropylmethylcellulose, dry eye.

¹ Departamento de Tecnología Farmacéutica. Universidad Central de Venezuela.

* A quien debe dirigirse la correspondencia: aduezai@ucv.ve.

Introducción

La lágrima juega un papel importante en el sistema visual. Es un medio de limpieza eficiente, protege de microorganismos, contribuye con una mayor refracción de la luz y es el transporte de nutrientes y sustancias de desecho de la córnea (Coatvision, 2002). La deficiencia de la misma y/o alteraciones en su composición química ocasionan una inestabilidad de la película lagrimal que llevan al desarrollo de la enfermedad conocida como síndrome del ojo seco o queratoconjuntivitis seca (Stevenson, 2000).

Se cree que esta patología es el resultado de un proceso inflamatorio mediado por un receptor donde están involucradas las citoquinas que afectan a la glándula lagrimal, dando origen a variaciones en la película que en definitiva alteran la homeostasis de la superficie ocular (Stevenson, 2000). La mayoría de los pacientes con ojo seco producen lágrimas, pero el líquido lagrimal no es estable y no cubre el ojo de forma suficiente, de modo que las células de la conjuntiva y la córnea pueden secarse y destruirse.

El ojo seco no es una enfermedad descubierta recientemente, sin embargo, determinados factores de la civilización tales como trabajar frente a la pantalla del computador y exposiciones frecuentes en ambientes de aire seco, han fomentado su propagación de forma significativa. Por ello, en la actualidad, investigadores en el área oftalmológica han dirigido sus esfuerzos hacia el desarrollo de formulaciones poliméricas que presenten características viscosantes, viscoelásticas y bioadhesivos, así como el empleo de sistemas matriciales y reservorios que controlen la liberación para favorecer la permanencia del fármaco en la superficie ocular (Swarbrick, 1995).

Los polímeros hidrofílicos derivados de celulosa son empleados en el tratamiento del ojo seco ya que alivian la irritación, aseguran y estabilizan la formación de la película lagrimal preservando la agudeza visual, aumentan el volumen lagrimal y prolongan el tiempo de permanencia. La elaboración de dispersiones acuosas presenta las siguientes características: a concentraciones bajas no modifican la visión, son transparentes, translúcidas, no irritantes y viscosas. Esta última característica está relacionada con el tiempo de permanencia ocular (Serrano, 2004).

Desde el punto de vista tecnológico el desarrollo de formulaciones oftalmológicas para la terapia del ojo seco implica consideraciones de muchos parámetros físicos y químicos, entre los cuales podemos destacar: el empleo de sustancias salinas similares

a los fluidos lagrimales, la escogencia de un sistema amortiguador e isotonzante, la asociación de diferentes componentes que retarden la deshidratación de la película, entre otros. El reto es combinar los conocimientos anatómicos, fisiológicos y bioquímicos del órgano de la visión con los tecnológicos, a fin de lograr obtener formulaciones estables que mejoren la liberación, logren crear uniones o enlaces con las barreras externas del ojo, de tal manera de obtener mayor tiempo de permanencia de la droga y evitar la deshidratación celular.

Tomando en consideración lo antes expuesto, en este trabajo se realizó el diseño y caracterización física de formulaciones de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) para el síndrome del ojo seco.

Materiales y métodos

Elaboración de las dispersiones de HPMC al 0,5% y 2% empleando agua y soluciones acuosas como solvente.

Para la elaboración de las dispersiones de HPMC en agua se siguió el método descrito en la USP 28 para la determinación de viscosidad de la HPMC.

Para su incorporación en soluciones acuosas se empleó el método reportado por Andueza y col. (2000 y 2001), el cual consiste en disolver previamente todos los componentes menos el polímero, en orden creciente de solubilidad y en el volumen total de agua disponible para preparar las dispersiones de HPMC. De esta solución se toma 28,6% del volumen total de solvente o de agua destilada, en el caso que se desee preparar HPMC empleando como solvente solamente agua. Dicho volumen se calienta entre 80-90 °C y posteriormente se incorpora lentamente la cantidad correspondiente en base seca de HPMC previamente pesada, AJ 150 DL d= 0,1 mg; se agita por 10 minutos, manteniendo la temperatura entre 45±1 °C, se coloca en baño de hielo e inmediatamente se incorpora el resto del solvente frío (4-5 °C) y se agita moderadamente entre 30-40 minutos para asegurar el hinchamiento y la dispersión completa del polímero. Se deja en reposo por 24 horas.

Las formulaciones cuali/cuantitativas de las soluciones solventes investigadas se especifican en las Tablas I, II, III y IV.

Caracterización física de las dispersiones de HPMC

Para la caracterización se elaboraron por duplicado diferentes dispersiones de HPMC en agua a

Tabla I
Sales y sus concentraciones incorporadas
a una dispersión viscoelástica de HPMC

Componente	*Concentración %
Cloruro de Calcio	0.048
Cloruro de Magnesio	0.030
Cloruro de Potasio	0.075
Acetato de Sodio	0.390
Citrato de Sodio	0,170
Cloruro de Sodio	0.490

* De Andueza I.; Ávila G.; Attías D. *Revista de la Sociedad de Química de México*, 44,3. 2000.

concentraciones de 2% y 0,5%, así como dispersiones salinas e isotónicas al 2% y 0,5%. Se determinó la influencia de los diferentes ingredientes (amortiguadores, isotonzantes y preservativos) sobre los parámetros físicos: pH, características de la película, tensión superficial, aporte osmótico. Todas las determinaciones de las dispersiones se realizaron a las 24 horas después de su elaboración (Andueza, 2000),

pH: Se determinó el pH de las muestras en estudio siguiendo la técnica de la USP 28 a 26 °C en un potenciómetro Orion Research Modelo S.A.

Tabla II
Porcentaje de diferentes mezclas en solución acuosa.
Influencia de las soluciones amortiguadoras

Componentes	Amortiguador No. 1	Amortiguador No. 2	Amortiguador No. 3
Cloruro de Calcio	0,048	0,048	0,048
Cloruro de Magnesio	0,030	0,030	0,030
Cloruro de Potasio	0,075	0,075	0,075
Cloruro de Sodio	0,490	0,490	0,490
Acetato de Sodio	0,390		
Citrato de Sodio	0,170		
Ácido Bórico		0,560	
Borato de Sodio		0,096	
Bifosfato de Sodio			0,080
Fosfato de Sodio			0,380

Tabla III
Porcentaje de diferentes mezclas en solución acuosa.
Influencia de los agentes isotonzantes

Fórmulas Componentes	1A	1B	1C	1D	2A	2B	2C	2D
Cloruro de Calcio	0,048	0,048	0,048	0,048	0,048	0,048	0,048	0,048
Cloruro de Magnesio	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Cloruro de Potasio	0,075	0,075	0,075	0,075	0,075	0,075	0,075	0,075
Acetato de Sodio	0,39	0,39	0,39	0,39				
Citrato de Sodio	0,17	0,17	0,17	0,17				
Ácido Bórico					0,56	0,56	0,56	0,56
Borato de Sodio					0,096	0,096	0,096	0,096
Cloruro de Sodio	0,49				0,49			
Dextrosa Anhidra		2,27				2,27		
Manitol Anhidro			2,9				2,9	

Tabla IV
Porcentaje de diferentes mezclas en solución acuosa.
Influencia de los agentes preservativos

Componentes	Fórmula 3A	Fórmula 3B
Cloruro de Calcio	0,048	0,048
Cloruro de Magnesio	0,030	0,030
Cloruro de Potasio	0,075	0,075
Ácido bórico	0,560	0,560
Borato de sodio	0,096	0,096
Cloruro de Sodio	0,490	0,490
Cloruro de Benzalconio	0,010	
EDTA	0,055	
Perborato de sodio tetrahidratado		0,053

210, con electrodo de plata/cloruro de plata Orion 9104 BN.

Característica de la película: Se siguió el método descrito por Wan (1987) y Andueza (2000), donde se utilizaron dos placas de Petri (9 cm de diámetro x 1,5 cm de alto); se adicionaron en cada una 10 mL de las dispersiones y se colocaron en una estufa Memmert modelo TV 30U por 4 horas a temperaturas entre 60-70 °C. Se determinó cualitativamente su adherencia al vidrio, separación de la película, coloración y apariencia. Se repitió el mismo procedimiento a 37 °C hasta completa deshidratación de la película. Los criterios para clasificar los atributos fueron los siguientes:

Apariencia: Deshidratada, hidratada.

Adherencia:

- Buena: La película es uniforme y continúa unida en todas las partes del vidrio.
- Regular: La película no está unida completamente en toda la superficie del vidrio.
- Mala: La película no se adhiere al vidrio.

Separación:

- Muy fácil: La película se despega del vidrio sin aplicar fuerza; sale uniformemente.
- Fácil: La aplicación de una fuerza manual con espátula, permite la salida de la película; no sale uniformemente.
- Difícil: La aplicación de una fuerza manual con espátula no permite la salida de la película; se resquebraja.

Color: blanco, transparente

La evaluación se realizó a las dispersiones de 0,5% y 2% de HPMC, empleando como solventes agua y las soluciones establecidas en las formulas: 1A, 1B, 1C (Tabla III). De igual manera se evaluaron las dispersiones de HPMC al 0,5% hidratadas con las soluciones: 2A, 2B, 2C, 3A y 3B (Tablas III y IV).

Tensión superficial: Se determinó la tensión superficial a 25 mL de las muestras de las dispersiones antes señaladas a 26 °C, empleando una balanza Leconte Du Nouy modelo 705 35 Cenco Alemania; los valores se expresaron en dinas/cm.

Aporte osmótico: Para la evaluación de las dispersiones y soluciones isotónicas, se aplicó el método teórico del equivalente en cloruro de sodio y el método del descenso del punto crioscópico mediante el empleo del Advanced TM Cryoscope Modelo 4D3 (Martin, 1993). Para este último se procedió a colocar la muestra en un tubo de vidrio de 2 mL; se sumergió en un baño a temperatura controlada, posteriormente se introdujo un termistor (detector) y un vibrador dentro de la dispersión. El baño disminuye su temperatura hasta que la muestra se sobrecongela. Luego el vibrador activado indujo la cristalización del agua de la dispersión de ensayo; este proceso origina una liberación de calor de fusión que aumenta la temperatura de la muestra hasta su punto de congelación.

Se empleó como estándar una solución de cloruro de sodio al 0,9% previamente desecado a 300 °C x 5 h (USP 28).

Los equivalentes en cloruro de sodio de las sustancias empleadas en este trabajo de investigación se encuentran en la Tabla V.

Resultados y discusión

La selección de la concentración de 0,5% de HPMC para evaluar diferentes componentes salinos, amortiguadores, isotonizantes y preservativos se basó en lo reportado previamente, donde se sugieren los parámetros de viscosidad para dispersiones de uso oftalmológico (15-25 cps) (Ansel, 1999). En la Figura 1 se puede observar los reogramas de diferentes concentraciones de HPMC en agua a fin de ilustrar la selección de la concentración de 0,5%, donde a diferentes velocidades de corte, la viscosidad de la dispersión permanece dentro del rango previamente establecido.

Los componentes salinos empleados para el desarrollo inicial de esta investigación se basaron en

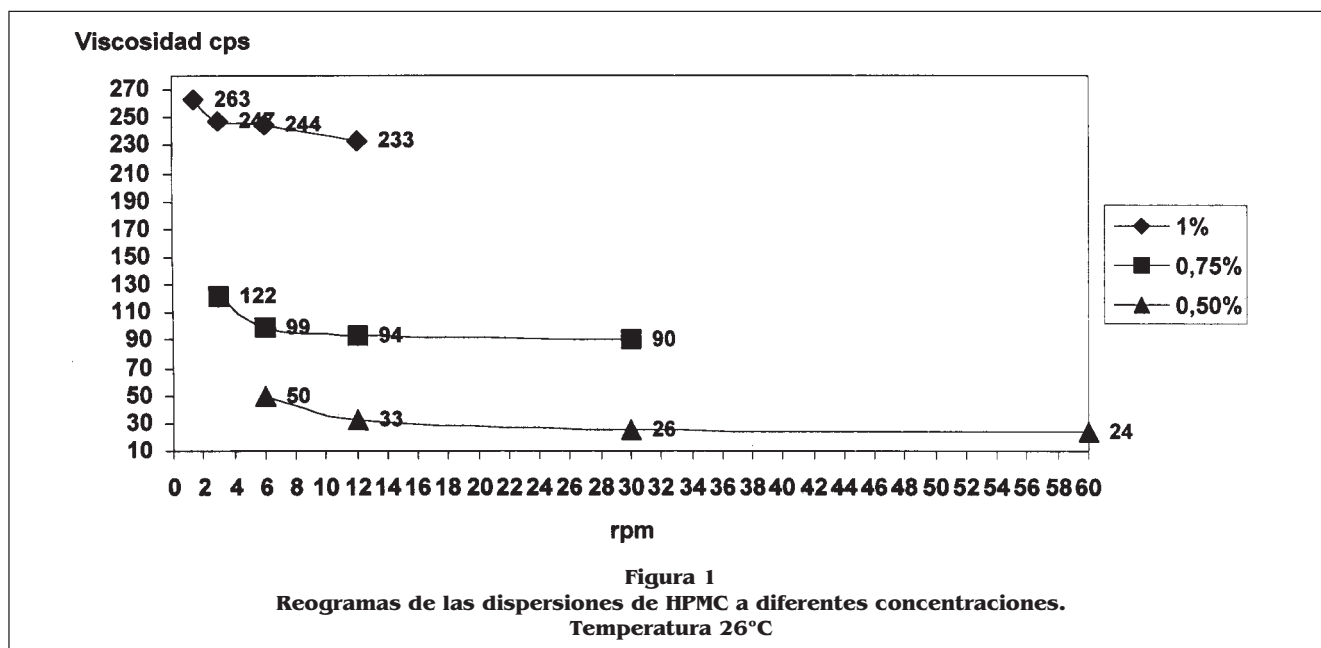


Tabla V
Valores del Equivalente en Cloruro de Sodio (E1%)

Compuesto	E1%
Acetato de Sodio	0,46
Ácido bórico	0,50
Bifosfato de sodio anhidro	0,46
Borato de sodio	0,42
Citrato de sodio	0,31
Cloruro de benzalconio	0,16
Cloruro de calcio (2H ₂ O)	0,51
Cloruro de magnesio	0,45
Cloruro de potasio	0,76
Cloruro de sodio	1
Dextrosa anhidra	0,18
EDTA	0,23
Fosfato de sodio desecado	0,53
Manitol anhidro	0,17
Perborato de sodio	No reportado

The Merck Index. An Encyclopedia of chemicals, drugs and biological. Thirteenth ed. Whitehouse Station (NJ): Merck & Co., Inc.: 2001.

«Sodium Chloride Equivalents and Freezing Point Depressions (°C) for Certain Concentrations (w/v) of Solution».

estudios previos en los que se evaluó la influencia de diferentes sales sobre una dispersión isotónica viscoelástica de HPMC al 2% en la cual se incorporaron componentes que simulaban la porción acuosa de los fluidos lagrimales (Tabla I) (Andueza 2000). Estos estudios (Andueza, 2000 y 2001) ya han reportado la influencia de algunas dispersiones salinas

de HPMC (Tabla I) sobre algunos parámetros físicos. Es por ello que en este trabajo se asocian los componentes ya evaluados con nuevos ingredientes indispensables para el desarrollo de esta formulación.

En el proceso de elaboración de las dispersiones acuosas de HPMC, las temperaturas comprendidas entre 80-90 °C no favorecen la solubilidad del polímero en agua o en soluciones acuosas de sales, por lo que el hinchamiento es limitado y la disolución es poca, formándose una fina dispersión heterogénea sólido/líquido. Por otra parte, al disminuir la temperatura (4-5 °C), el agua o las soluciones acuosas de iones son excelentes solventes y las partículas sólidas dispersas se hinchan y disuelven rápidamente bajo una agitación moderada (Tapia, 1995; Andueza, 2000; Andueza, 2001). Este paso es muy importante a fin de evitar la precipitación del coloide, así como también una deficiente humectación de las partículas, que traería como consecuencia la formación de una masa gelatinosa que retarda la hidratación completa del resto del coloide (Dow Chemical, 1988). Para obtener una completa dispersión es necesario disminuir la temperatura con un baño de hielo, para que las partículas se hidraten completamente en agua (Andueza, 2000; Andueza, 2001).

Caracterización física de las dispersiones de HPMC

Los diferentes valores de pH de las dispersiones de HPMC al 0,5% y 2%, empleando agua como solvente, se encontraron cercanos o dentro del rango

Tabla VI
pH promedio de las dispersiones de HPMC
en agua a dos concentraciones Temperatura 26 °C

Concentración de HPMC	2%	0,5%
pH	5,6	5,4

de la farmacopea europea y japonesa (Harwood, 2000) para una solución al 1%: 5,5-8,0 (Tabla VI). Estas concentraciones no presentaron diferencias entre los valores de pH ($p > 0.05$).

Se evaluó el efecto de las soluciones amortiguadoras sobre el pH de dispersiones salinas de HPMC al 0,5%. Para ello se emplearon las siguientes soluciones: citrato de sodio/acetato de sodio, Sorensen modificado (bifosfato de sodio/ fosfato de sodio) y Palitzsch (ácido bórico/borato de sodio), Tabla II. Estas soluciones son muy empleadas para ajustar el pH de las formulaciones oftálmicas.

El comportamiento de la solución de sales al incorporar el sistema amortiguador de fosfato presentó un precipitado blanco, amorfo, debido muy probablemente a la formación del fosfato dibásico de calcio (CaHPO_4); éste, por ser una sal de fosfato secundario más un metal alcalino térreo, es prácticamente insoluble en agua, por lo tanto a las concentraciones escogidas de cloruro de calcio y fosfato de sodio (Na_2HPO_4); no se recomienda utilizar el buffer de fosfato para ajustar pH (Vogel, 1983; The Merck, 2001) ya que estas dispersiones oftálmicas deben ser completamente homogéneas.

La dispersiones de HPMC al 0,5% en solución de sales con citrato de sodio/acetato de sodio (Fórmula 1A, Tabla III) y ácido bórico/borato de sodio (Fórmula 2A, Tabla III) conservaron el pH dentro del rango fisiológico, tal como lo reporta la USP 28 para soluciones de HPMC de uso oftalmológico (6,0-7,8). En la Tabla VII se evidencia que no existe diferencia entre las dos soluciones amortiguadoras, por lo que fue importante evaluar estas dispersiones sobre los otros parámetros físicos; así como también la incorporación de otros ingredientes (agentes isotonzantes y preservativos) que pudieran afectar el pH final de la preparación.

El comportamiento de los agentes isotonzantes: cloruro de sodio, dextrosa y manitol, sobre la nueva preformulación de HPMC al 0,5% y una dispersión viscoelástica de HPMC al 2%, emplearon como soluciones solventes las señaladas en la Tabla III.

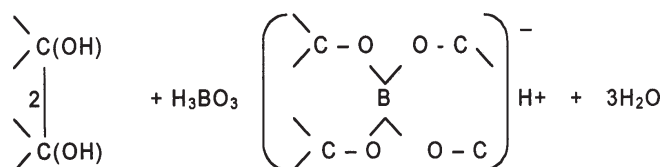
Los valores de pH de las soluciones correspondientes a las Fórmulas 1 (Tabla III) se encuentran en la Tabla VIII. La incorporación de distintos agentes

isotonzantes en la solución de sales sin el polímero no tiene influencia sobre el pH final.

El comportamiento de las dispersiones de HPMC al 2% y 0,5% ante el añadido de los diferentes isotonzantes y en presencia de la solución amortiguadora de acetato de sodio/citrato de sodio (Fórmulas 1), evidenciaron pHs cercanos al fisiológico y dentro de los límites anteriormente reportados (Tabla IX).

Las soluciones de las Fórmulas 2 (Tabla III) evidenciaron que la incorporación de dextrosa y principalmente manitol, modifica los valores de pH de las soluciones y por ende la estabilidad del sistema amortiguador (Tabla X). Esto se explica ya que el ácido bórico puede transformarse en un ácido relativamente fuerte por el agregado de compuestos hidroxílicos orgánicos que contengan más de un grupo hidróxido, como las moléculas de manitol y dextrosa (Kolthoff, 1972, www. ugr.es, USP, 28).

El efecto de los compuestos polihidroxilados se explica mediante la formación de complejos, donde la constante de ionización del ácido en agua ($K_a = 5,8 \times 10^{-10}$) se ve modificada por la presencia del manitol ($K_a = 1,5 \times 10^{-4}$), dando como resultado mayor concentración de iones hidroxilos (H_3O^+) y por ende, variaciones del pH fuera del límite de especificaciones. Esto fue comprobado experimentalmente empleando soluciones acuosas de manitol y ácido bórico a las concentraciones empleadas en el estudio.



El comportamiento de las dispersiones de HPMC al 0,5% ante el añadido de los agentes isotonzantes y en presencia de la solución amortiguadora de ácido bórico/borato de sodio, evidenciaron nuevamente que la presencia del manitol afecta el pH, encontrándose éste fuera del límite inferior permitido (Tabla XI); resultado de gran importancia que permite descartar al manitol como agente isotonzante cuando se emplean soluciones amortiguadoras que contengan ácido bórico.

Es importante también resaltar que el manitol o dextrosa son sustratos ricos en energía que a esas concentraciones favorecen la contaminación microbiana, evidenciándose su aparición a los tres días de haberse elaborado la dispersión y conservándose ésta a temperatura ambiente (26 °C). Por todo lo

anteriormente expuesto, se decidió seleccionar como isotonzante al cloruro de sodio.

Con las Fórmulas número 2, no se evaluó la dispersión de HPMC al 2% ya que es una fórmula viscoelástica, para cirugía oftalmológica, donde el empleo del ácido bórico como solución amortiguadora sería tóxica sobre las células oftálmicas internas.

Debido a que se pretende elaborar un producto multidosis que garantice la conservación de la esterilidad durante su uso, es necesario evaluar los agentes preservativos. Se seleccionó el cloruro de benzalconio con EDTA por ser el más comúnmente empleado desde 1930. La evidencia indica que éstos desnaturalizan las proteínas y causan lisis de las membranas citoplasmáticas causando daños en las células oculares (Noecker, 2004); sin embargo, este agente de conservación antimicrobiana se continúa usando y no ha sido prohibido por nuestras autoridades sanitarias. El perborato de sodio, un preservativo oxidativo que se convierte en peróxido de hidrógeno cuando se combina con el agua, tiene la ventaja que al ser colocado en el ojo sufre un proceso catalítico originado por las enzimas que se encuentran en el saco conjuntival y se transforma por la reacción en agua más oxígeno, causando un mínimo de daño sobre las células ya que ellas son capaces de oxidar este tipo de preservativo. Caso contrario sucede con los amonios cuaternarios, donde la célula no tiene la capacidad de neutralizarlos.

Para evaluar estos agentes de conservación antimicrobianos, fue necesario seleccionar una de las dos soluciones amortiguadoras con cloruro de sodio como isotonzante (Fórmulas 1A y 2A). El criterio de aceptación fue en función del cálculo de la capacidad amortiguadora de las soluciones salinas con acetato de sodio/citrato de sodio o ácido bórico/borato de sodio. Se encontró que la solución salina isotónica con ácido bórico/borato de sodio presentó mayor capacidad reguladora; sin embargo es importante resaltar que en estudios anteriores se ha reportado que una dispersión isotónica de HPMC al 2% estéril con un contenido de sales como se muestra en la Tabla I, permanece estable entre 72 horas y 4 meses (Anduela, 2004). Esto permite continuar su evaluación en estudios posteriores sin descartarlo, ya que la presencia del ión citrato permite la formación de ácido cítrico, que es uno de los ácidos orgánicos que se encuentran como componentes en las lágrimas.

Estos criterios de capacidad amortiguadora, así como la evaluación de los agentes isotonzantes, permitió seleccionar la Fórmula 2A para el estudio de la influencia de los preservativos, resultando así las fórmulas solventes 3A y 3B (Tabla IV):

Tabla VII

pH promedio de las dispersiones de HPMC al 0,5% en agua y en solución de sales con: acetato de sodio/citrato de sodio o ácido bórico/borato de sodio. Temperatura 26 °C

Concentración de HPMC (%)	pH	Agua	Sol. isotónica: sales con acetato de sodio/citrato de sodio (Fórmula 1A)	Sol. isotónica: sales con ac. Bórico/Borato de sodio (Fórmula 1B)
	0			7,8
0,5		6,5	7,3	7,3

Tabla VIII

pH promedio a 26 °C de las soluciones de sales con solución amortiguadora de acetato de sodio/citrato de sodio y diferentes isotonzantes; t₀ y t₂₄.

Solución	pH t ₀	pH t _{24h}
Fórmula 1A	7,22	7,20
Fórmula 1B	7,26	7,24
Fórmula 1C	7,27	7,24
Fórmula 1D	7,11	7,11

Tabla IX

pH promedio a 26 °C de dispersiones isotónicas de HPMC al 2 % y 0,5%

Concentración	Fórmula			
	1A	1B	1C	1D
0,5%	7,42	6,84	7,48	7,11
2,0%	7,20	7,11	7,02	7,13
Límites USP 27: 6,0-7,8				

Tabla X

pH promedio a 26 °C de las soluciones de sales con solución amortiguadora de ácido bórico/borato de sodio y diferentes isotonzantes; t₀ y t₂₄

Solución	pH t ₀	pH t _{24h}
Fórmula 2A	7,18	7,10
Fórmula 2B	6,20	6,20
Fórmula 2C	5,60	5,52
Fórmula 2D	7,11	7,11

El pH de las dispersiones con y sin HPMC al 0,5% se encontró dentro de los límites permitidos por la USP 28 (Tabla XII).

La evaluación de las características de la película intenta establecer una correlación entre la adherencia

Tabla XI
pH promedio a 26 °C, de dispersiones isotónicas de HPMC al 0,5%.

Fórmula Concentración	2A	2B	2C	2D
0,5%	7,35	7,00	5,45	7,11
Límites USP 27: 6,0-7,8				

Tabla XII
pH promedio a 26 °C, de dispersiones isotónicas preservadas

Fórmula Composición	3A	3B
Dispersión sin HPMC	7,25	7,70
Dispersión con HPMC al 0,5%	7,30	7,60

Tabla XIII
Características de la película en las dispersiones de HPMC a 37 y 70°C

Composición Características	HPMC 2% agua	HPMC 0,5% agua	HPMC 0,5% y HPMC 2% en Fórmula 1A	HPMC 0,5% y HPMC 2% en Fórmula 1B	HPMC 0,5% y HPMC 2% en Fórmula 1C	HPMC 0,5% en Fórmula 2 ^a	HPMC 0,5% en Fórmula 2B	HPMC 0,5% en Fórmula 2C
Apariencia	Deshidratada	Deshidratada	Deshidratada	Hidratada	Deshidratada	Deshidratada	Deshidratada	Deshidratada
Adherencia	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena
Separación	Difícil	Difícil	Fácil	Muy fácil	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil
Color	Transparente	Transparente	Blanco	70°C:Blanco 37°C: Transparente	Blanco	Blanco cristalino	Blanco	Blanco

Tabla XIV
Características de la película en las dispersiones de HPMC con preservativos

Composición Características	HPMC 0,5% en Fórmula 3A	HPMC 0,5% en Fórmula 3B
Apariencia	Deshidratada	Deshidratada
Adherencia	Buena	Buena
Separación	Fácil	Fácil
Color	Blanco cristalino	Blanco cristalino

in vitro y su posible comportamiento *in vivo*; debido a que la película, y en especial su adherencia, es una característica deseable a los fines de esta investigación, ya que la HPMC debe interactuar con las glicoproteínas oftálmicas, formar una película uniforme, continua y flexible que favorezca la lubricación

y disminución de la fricción en el momento del parpadeo, protege las células epiteliales corneales y conjuntivales de la desecación, manteniendo un equilibrio acuoso y ocasionando una sensación más agradable en el paciente.

Las películas una vez expuestas en la estufa (37 y 70 °C) y colocadas a temperatura ambiente (26 °C) permitió observar una deshidratación uniforme del polímero sin aparición de rupturas o fisuras; siendo este último un requisito de estabilidad para la película lagrimal. La dispersión donde se incorporó como solvente la solución de la Fórmula 1B (sales + dextrosa + acetato de sodio/citrato de sodio) conservó un aspecto de gel compacto, uniforme y flexible, con buena adherencia y despegue. Lo anteriormente expuesto se podría explicar por el hecho de que la dextrosa unida a la solución de sales, interactúa con el polímero protegiéndolo de la deshidratación, es

decir, aumenta la temperatura de gelificación conservando por mayor tiempo la humectación de la película. Este hallazgo es de gran importancia ya que la adherencia, lubricación y humectación de la película sobre la superficie corneal son requisitos fundamentales a fin de evitar la pérdida del contenido lagrimal (Serrano, 2004).

De igual modo, la presencia de los componentes de la Fórmula 1B favorece la flexibilidad de la película, lo que podría fortalecer uniones poliméricas que disminuirían la movilidad de la dispersión y por ende la velocidad de drenaje. A su vez, la flexibilidad es una característica que podría facilitar la penetración de la dispersión dentro de las estructuras celulares (Desai, 1995). La asociación de HPMC con dextrosa como coadyuvante abre nuevos horizontes para el desarrollo óptimo de este tipo de formulaciones.

El resto de las dispersiones evaluadas, una vez completada la deshidratación, no presentaron diferencias apreciables en cuanto a su adherencia al vidrio. Sin embargo, en la separación uniforme de la película de la superficie del vidrio, se pudo observar que la presencia de sales lo favorece considerablemente.

Las dispersiones de HPMC en agua, una vez deshidratadas, presentaron un aspecto transparente. Por el contrario, el añadido de los componentes salinos unidos a soluciones amortiguadoras y agentes preservativos, presentó una turbiedad con tendencia hacia el color blanco (Tablas XIII y XIV).

El comportamiento de las tensiones superficiales de las dispersiones de HPMC al 0,5% en solución de sales correspondiente a las Fórmulas 1A y 2A es menor que la dispersión de HPMC en agua (Tabla XV). Las fuerzas de atracción entre las moléculas de las dispersiones se ven afectadas por la presencia de sales, muy probablemente por reorientación molecular de la interfase dispersión/aire.

Al comparar estos hallazgos con una dispersión viscoelástica de HPMC al 2% (Andueza 2000), la presencia de las sales en la concentración mas diluida del polímero (0,5%) no proporciona una marcada disminución de la tensión superficial, si se compara con el valor encontrado para la dispersión en agua (Tabla XVI). Como se puede observar, la concentración del polímero influye sobre la interacción dispersión/aire, afectando así este parámetro físico.

En cuanto al comportamiento de los agentes isotonzantes sobre las dispersiones de HPMC al 2% y 0,5%, según las fórmulas establecidas en la Tabla III, la presencia de la dextrosa y el manitol proporcionaron valores similares a los encontrados con cloruro de sodio, donde la tensión superficial es menor que la dispersión de HPMC en agua correspondiente. Por otra parte, no existió variación entre los valores de tensión superficial de las dispersiones empleando diferentes solventes en la hidratación del polímero (Tabla XVII).

El añadido de agentes preservativos de uso oftalmológico como el cloruro de benzalconio con EDTA o perborato de sodio, demostró una mayor disminución de la tensión superficial en la dispersión; donde la presencia del cloruro de benzalconio y/o EDTA ratifica una vez más su poder modificador de las fuerzas cohesivas de las distintas dispersiones oftálmicas (Andueza, 2001) (Tabla XVIII).

Es importante resaltar que estas dispersiones de HPMC al 0,5% serán formuladas bajo la forma de colirio, los cuales se administran en forma de gotas,

Tabla XV
Tensión Superficial promedio de las dispersiones de HPMC al 0,5% en agua y en solución isotónica con: ácido bórico/borato de sodio o acetato de sodio/citrato de sodio, a 26 °C

Medio solvente	Agua	Acetato de Sodio/ Citrato de Sodio (Fórmula 1A)	Ac. Bórico /Borato de Sodio. (Fórmula 2A)
Tensión Superficial dinas/cm	52,53	50,36	50,40

Tabla XVI
Tensión Superficial de dispersiones en agua e isotónicas de HPMC a diferentes concentraciones, a 26 °C

Concentración HPMC	2% en agua	2% en Fórmula 1A	0,5% en agua	0,5% en Fórmula 1A
Tensión Superficial dinas/cm	63,87*	56,97*	52,53	50,36

* De Andueza I.; Ávila G.; Attías D. *Revista Facultad de Farmacia* – UCV 64,2. 55, 2001.

Tabla XVII
Comparación de la Tensión Superficial de dispersiones de HPMC con diferentes isotonzantes, a 26 °C

Medio ste. Conc. HPMC	Agua	Fórmula 1A	Fórmula 1B	Fórmula 1C	Fórmula 2A	Fórmula 2B	Fórmula 2C
	0,5%	52,53	50,36	49,57	50,04	50,40	51,43
2,0%	62,90	54,27	55,85	54,67			

Tabla XVIII
Tensión Superficial de dispersiones de HPMC al 0,5% con diferentes agentes preservativos. Temperatura 26 °C

Medio solvente	Agua	Fórmula 2A	Fórmula 3A	Fórmula 3B
Tensión Superficial dinas/cm	52,53	50,40	43,34	48,25

donde el diseño apropiado de la dosificación dependerá de los componentes seleccionados; ellos tienen influencia sobre el tamaño de la gota y, por ende, es necesaria, la calibración de los goteros para así garantizar una correcta dosificación del producto.

Por otra parte, es importante resaltar que la presencia de los componentes solventes en las dispersiones de HPMC al 0,5% reduce la tensión superficial

al rango reportado para las lágrimas naturales del ojo humano (40-50 dinas/cm) (Ibrahim, 1988; Serrano, 2004). Estos resultados demuestran una vez más que el desarrollo de esta preformulación evalúa y toma en consideración las propiedades físico-químicas de la película lagrimal con el fin de obtener un producto óptimo, seguro y aceptado por el paciente.

Las dos técnicas empleadas para la evaluación del aporte osmótico (equivalente en cloruro y descenso del punto crioscópico) permiten evaluar de forma indirecta la presión osmótica, la cual es un requisito indispensable y nos da a conocer si la dispersión a ser instilada en un órgano tan sensible como el ojo, tiene la misma presión osmótica que los fluidos lagrimales, es decir, es isotónica. Esta consideración es de suma importancia, ya que se evita la irritación o el dolor y se asegura que las células permanezcan intactas en tamaño y forma.

Al aplicar el método del equivalente en cloruro de sodio, el valor correspondiente a 0,9% en dicha sal es indicativo de la isotonicidad de una dispersión. Al comparar los dos métodos, los resultados encontrados presentaron variaciones. El punto de congelación permitido para los fluidos lagrimales es desde

-0,56 °C hasta -0,8 °C, sin embargo el especificado por el instrumento para una solución isotónica de cloruro de sodio es de -0,541 °C. Otros autores reportan valores menores: -0,52 °C (Luna, 1947).

Se puede observar que todas las dispersiones isotónicas de HPMC (Tabla XIX) se encuentran alrededor del rango establecido. Así mismo, la HPMC en agua, por ser una solución coloidal, tiene muy poco efecto sobre la presión osmótica debido a que su larga molécula no está dissociada y por lo tanto, no podría atravesar las membranas biológicas, es decir, no ejercen presión osmótica (propiedad coligativa de las soluciones verdaderas). Esta afirmación se evidencia al observar que el punto de congelación de la dispersión es prácticamente cero, es decir el valor del agua pura. En contraposición a esto, el cloruro de sodio en solución se disocia completamente en sus iones; la dextrosa y el manitol permanecen en solución bajo la forma molecular, dando lugar a un descenso del punto de congelación del agua. Es importante recordar que la tonicidad es dependiente del número de partículas de soluto en solución, independientemente de la naturaleza de las partículas.

TABLA XIX
Valores promedio de E1% y punto crioscópico de dispersiones de HPMC al 0,5% y 2% en diferentes fórmulas

Dispersión	Aporte osmótico en E1%_{NaCl}	Punto Crioscópico (°C)	Punto Crioscópico teórico (°C)
Cloruro de Sodio al 0,9% (estándar)	0,9	0,5407	0,541
HPMC 0,5% en agua	0	0,0126	
Fórmula 1A sin HPMC	0,938	0,554	
Fórmula 1A con HPMC al 0,5%	0,938	0,575	
Fórmula 1A con HPMC al 2%	0,938	No congela	
Fórmula 1B sin HPMC	0,938	0,556	
Fórmula 1B con HPMC al 0,5%	0,938	0,579	
Fórmula 1B con HPMC al 2%	0,938	No congela	
Fórmula 1C sin HPMC	0,938	0,566	
Fórmula 1C con HPMC al 0,5%	0,938	0,583	
Fórmula 1C con HPMC al 2%	0,938	No congela	
Fórmula 1D sin HPMC	0,448	0,268	
Fórmula 2A sin HPMC	0,900	0,538	
Fórmula 2A con HPMC al 0,5%	0,900	0,591	
Fórmula 2B sin HPMC	0,899	0,583	
Fórmula 2B con HPMC al 0,5%	0,899	0,598	
Fórmula 2C sin HPMC	0,900	0,542	
Fórmula 2C con HPMC al 0,5%	0,900	0,581	
Fórmula 2D sin HPMC	0,757	0,467	

En cuanto a la influencia de los componentes de la Fórmula 1A y 2A sobre la HPMC al 0,5%, se pudo observar que el aporte osmótico se mantiene dentro del rango isotónico en donde el polímero no tiene mayor influencia sobre el valor obtenido (Tabla XIX); por lo que se recomienda que al aplicar el método del equivalente en cloruro de sodio, considerar como cero el valor de la HPMC. Así mismo, la variación de los agentes isotonizantes (Fórmulas 1 y 2) sobre las soluciones salinas y las dispersiones de HPMC al 0,5% y 2%, también se indica en la Tabla XIX. Como se puede observar, las dispersiones isotónicas conteniendo HPMC al 2% no congelaron, esto se podría explicar debido a que son dispersiones muy viscosas de alrededor de 4.000 cps. Esta viscosidad, al igual que presencia de partículas suspendidas en una formulación, puede afectar el punto de congelación por alteración del proceso de cristalización del agua (Shah, 1995).

La presencia de los agentes preservativos no modifica la isotonicidad de las dispersiones ya que la concentración requerida para que ejerza su efecto antimicrobiano es muy baja, por lo que el aporte osmótico del número de partículas en solución se mantiene dentro del rango establecido.

Conclusión

El estudio de los diferentes parámetros para el desarrollo de un sustituto de lágrimas naturales es significativo para continuar el desarrollo y diseño de formulaciones poliméricas oftálmicas, así como la selección de la técnica de manufactura más adecuada.

Agradecimientos

A Laboratorio Farma S.A por su colaboración. A la Universidad Central de Venezuela por permitirme realizar esta investigación.

Referencias bibliográficas

- ANDUEZA, I.; ÁVILA, G. Y ATTÍAS, D. 2000. Caracterización Física de Hidroxipropilmetilcelulosa con potencial aplicación oftalmológica: pH, Tensión Superficial, Característica de la película. *Rev. Soc. Quím. Méx.* 44: 224-228.
- ANDUEZA, I.; ÁVILA, G. Y ATTÍAS, D. 2001. Influencia de dispersiones salinas de Hidroxipropilmetilcelulosa para uso oftalmológico sobre el pH y la Tensión Superficial. *Rev. Fac. de Farm. UCV.* 64:51-55.
- ANDUEZA, I.; ÁVILA, G. Y ATTÍAS, D. 2004. Influencia de la esterilización sobre el comportamiento reológico y pH de una dispersión isotónica de Hidroxipropilmetilcelulosa. *Rev. Soc. Quím. Méx.* 48:220-224.
- ANSEL, H.; POPOVICH, N. Y ALLEN, L. 1999. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Ed. Williams and Wilkins, pp. 406-411, 414-417, 469-478.
- Coatvisión, 2002. *Enfermedades oculares – ojo seco*. Centro Oftalmológico de Alta Tecnología. Disponible en: www.coatvisión.com/ojoseco.htm
- DESAI, SD Y BLANCHARDI, J. 1995. *Ocular Drug Formulation and Delivery*. En: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Swarbrick J, Boylan J, editors. Ed. New York: Marcel Dekker, Vol. 11. p. 43-75.
- DOW CHEMICAL COMPANY (US). 1988. *Methocell Cellulose Ethers Technical Handbook*. Midland, Michigan pp. 16-17.
- HARWOOD, RJ. 2000. Hydropropylmethylcellulose. En *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Editors Arthur H. Kibbe. 3rd ed. Washington: Am. Pharm. Ass. pp. 252-255.
- IBRAHIM, H.; BURI, P. Y GURNY, R. 1988. Composition, structure et paramètres physiologiques du système lachrymal impliqués dans la conception des formes ophtalmiques. *Pharma Acta Helv.* 63:146-154.
- KOLTHOFF, IM. 1972. *Análisis Químico Cuantitativo*. Nigal s.r.l. (B.A) p. 816.
- LUNA, C.; NIELSEN, P. Y PEDERSEN, B. 1947. *The preparation of Solutions Isoosmotic with Blood, Tears, and Tissue*, Danish Pharmacopeia Commission, Emanar Munksgaard, Copenhagen Vol. 2.
- MARTIN, A. 1993. *Colloids*. En *Physical Pharmacy*. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; pp. 393-418/563-567.
- NOECKER, R. Y HERRYGERS, L. 2004. Effect of Preservatives in Chronic Ocular Therapy. *Clin & Refra. Opt.* 15: 43 - 48.
- SERRANO, H. 2004. *Sistema Lagrimal*, 2^a Ed. Highlights of Ophthalmology pp. 60-70/ 215-227.
- SHAH, J. 1995. Tonicity. En *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Marcel Dekker New York, ed. pp. 141-162.
- STEVENSON, D.; Tauber, J. Y REIS, B. 2000. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease. *Ophthalmology* 107: 967-974.
- SWARBRICK, J. Y BOYLAN, J. 1995. *Ocular Drug Formulation and Delivery*. En *Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology*. Marcel Dekker Inc, Press. New York; vol. 11 pp. 43-75.
- TAPIA, C. Y SAPAG-HAGAR, J. 1995. Metilcelulosa: sus aplicaciones farmacéuticas. *J. Acta Farm. Bonaerense.* 14: 41-47.
- THE MERCK INDEX. 2001. *An Encyclopedia of chemicals, drugs and biological*. Thirteenth Merck & Co., Inc. ed. Whitehouse Station (NJ), pp. 283, 1544-1545, 8725, MISC-32-42.
- USP 28-NF 23. 2005. *United States Pharmacopeia convention, Inc.*, Rocville, MD. pp. 979, 2251, 2444, 2455, 2735, 2740, 2967.
- VOGEL, A. 1983. *Química Analítica Cualitativa*, 6^a ed. Kapelus, p. 437.
- WAN, L. Y PRASAD, KPP. 1987. A simple technique for measuring expansion of methylcellulose films in water. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 13, 7: 1279-1291.

Recibido: septiembre 2006

Aceptado: octubre 2006