

## ESTUDIO DEL HINCHAMIENTO DE LA HIDROXIPROPILMETILCELULOSA EN FUNCIÓN DE LA POLARIDAD DEL DISOLVENTE

*Aurora Reillo Martín; Francisco Javier Navarro Lupión; Pilar Bustamante Martínez*

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, 28871, Madrid, España.

### Introducción

Los parámetros de solubilidad de los principios activos y excipientes son muy útiles para la elaboración de formas farmacéuticas. Los polímeros son excipientes muy importantes y muy utilizados en la industria farmacéutica. Este trabajo presenta los resultados iniciales de un estudio de determinación de los parámetros de solubilidad de la hidroxipropilmetilcelulosa utilizando medidas de hinchamiento.

Los parámetros de solubilidad de los polímeros sólo se pueden obtener por métodos indirectos y los resultados pueden verse afectados por variaciones en su constitución química. Las técnicas de determinación del parámetro de solubilidad de polímeros han sido ampliamente descritas en la literatura. Entre ellas, se pueden citar los métodos basados en medidas de hinchamiento (1), viscosidad intrínseca (2), índice de refracción (3) y la cromatografía de gases (4). La técnica de hinchamiento se utiliza con frecuencia para determinar el parámetro de solubilidad de los polímeros. Se basa en evaluar el hinchamiento del polímero en una serie de disolventes de parámetros de solubilidad conocidos. Se asume que se alcanzará el máximo hinchamiento cuando el parámetro de solubilidad del disolvente sea igual al del polímero.

### Materiales y Métodos

Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (Sigma®). Los disolventes utilizados (Panreac®) son de calidad espectrofotométrica o analítica y representan

distintas clases químicas, desde los más apolares hasta los más polares, con el fin de cubrir un intervalo amplio de parámetros de solubilidad (Tabla 1).

El hinchamiento puede definirse en términos de velocidad y de equilibrio de máxima imbibición, y define la capacidad de penetración de las moléculas del disolvente en el polímero, dependiendo del grado de entrecruzamiento del polímero, de su naturaleza y de la naturaleza del disolvente, entre otros factores.

Para las medidas de hinchamiento se elaboraron comprimidos de 300 mg constituidos únicamente por HPMC. Estos comprimidos se sumergieron en 20 ml de disolvente en un baño termostático a 25 °C y con agitación orbital a 90 rpm. El incremento de peso, que representa la cantidad de disolvente embebido, se midió en función del tiempo. Los experimentos se realizaron hasta que se alcanzó el equilibrio. El grado de hinchamiento se obtiene utilizando la siguiente ecuación (5):

$$W = (Wt - Wo) / Wo \quad (1)$$

En la que W = grado de hinchamiento, Wt = peso en gramos del polímero hinchado en el tiempo, Wo = peso inicial del polímero expresado en gramos.

Un gráfico de W frente al tiempo da lugar a las isotermas de hinchamiento. La porción horizontal de las isotermas corresponde al hinchamiento en el equilibrio. Para obtener una expresión lineal, se representa t/W frente a t de acuerdo con la ecuación:

$$t/W = A + Bt \quad (2)$$

Reorganizando la ecuación:

$$dW/dt = A/(A+Bt)^2 \quad (3)$$

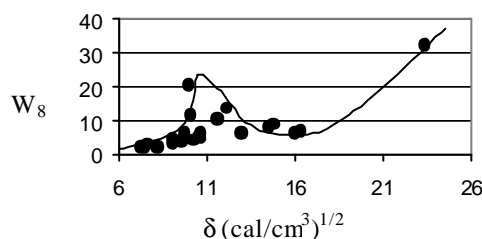
Cuando  $t \rightarrow 0$ , la ecuación (3) proporciona la *velocidad de hinchamiento inicial*,  $dW/dt = 1/A$ , que es la inversa de la ordenada en el origen de la ecuación (2). La inversa de la pendiente,  $1/B = W_8$  es el hinchamiento máximo o de equilibrio, que es la máxima cantidad teórica embebida de disolvente a  $t_8$ . El valor de A se corresponde con el momento en que se está realizando la imbibición de disolvente antes de que se produzca la deformación tridimensional encargada de retardar el hinchamiento

### Resultados y Discusión

La figura 1 representa el hinchamiento máximo,  $W_8$  frente al parámetro de solubilidad total,  $\delta$ , que mide la polaridad global de los disolventes:

$$\delta^2_T = \delta^2_d + \delta^2_p + \delta^2_h \quad (4)$$

En la ecuación (4),  $\delta_d$ ,  $\delta_p$  y  $\delta_h$  son los parámetros de solubilidad parciales de Hansen de dispersión, polar y enlace de hidrógeno, respectivamente, de los disolventes.



**Figura 1.** Hinchamiento máximo experimental frente al parámetro de solubilidad total de los disolventes.

La gráfica muestra, de forma cualitativa, la zona de polaridad y el tipo de disolventes que proporcionan el máximo hinchamiento. Se observa un destacado máximo para el agua, con un  $\delta = 23,40$   $(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ , y otro máximo menos marcado en una zona que se corresponde con valores de parámetro de solubilidad total entre 10 y 12  $(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ .

El valor de máximo hinchamiento, por lo tanto, se corresponde con el agua seguido de otros disolventes como el dioxano, amidas, polioles y alcoholes. Por otro lado, según se incrementa la cadena hidrocarbonada del disolvente disminuye el hinchamiento. Los resultados obtenidos

conducen con los parámetros de solubilidad de la hidroxipropilmetilcelulosa recogidos en la literatura (6).

La Tabla 1 muestra los valores experimentales de hinchamiento máximo de la hidroxipropilmetilcelulosa en los distintos disolventes.

Para demostrar gráficamente los efectos del disolvente se utilizan los diagramas ternarios de Teas y para ello se expresan los parámetros de solubilidad parciales de Hansen del siguiente modo (7):

$$f_d = (\delta_d/\delta_d + \delta_p + \delta_h) \quad (5)$$

$$f_p = (\delta_p/\delta_d + \delta_p + \delta_h) \quad (6)$$

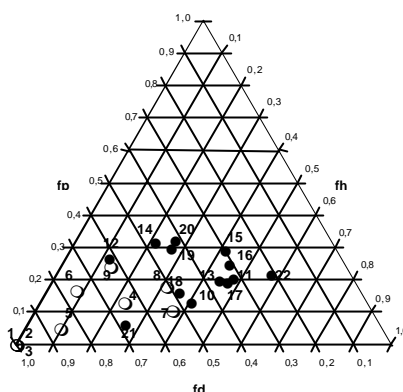
$$f_h = (\delta_h/\delta_d + \delta_p + \delta_h) \quad (7)$$

**Tabla 1.** Hinchamiento máximo de la Hidroxipropilmetilcelulosa

Disolvente	$\delta^*$	$W_8$
1 - Hexano	7,3	1,676
2 - Ciclohexano	8,2	1,826
3 - Heptano	7,5	1,829
4 - Dietileter	7,66	2,74
5 - Benceno	9,07	3,016
6 - Clorobenceno	9,59	3,71
7 - Octanol	10,23	4,01
8 - Etilacetato	9,04	4,342
9 - Etilendicloruro	10,7	4,57
10 - Pentanol	10,59	5,094
11 - Etilenglicol	15,99	5,838
12 - Acetofenona	10,63	5,942
13 - Etanol	12,96	6,083
14 - Acetona	9,76	6,094
15 - 1,4-butandiol	16,36	6,609
16 - Metanol	14,49	7,87
17 - 1,2-propanodiol	14,77	8,636
18 - Alcohol bencílico	11,64	10,1
19 - Dimetilacetamida	10,11	11,468
20 - Dimetilformamida	12,13	13,532
21 - Dioxano	10,01	20,243
22 - Agua	23,40	32,258

\*  $\delta$  está expresado en  $(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ .

En la figura 2 se representan los valores obtenidos con las ecuaciones (5), (6) y (7) a lo largo de los tres ejes del gráfico triangular.



**Figura 2.** Diagrama triangular de solubilidad de la Hidroxipropilmetilcelulosa, en disolventes individuales a 25 °C utilizando los parámetros de solubilidad parciales. (1)  $W_p \geq 5,0$  (m)  $W_p < 5,0$

En las tablas 2 y 3 se recogen los parámetros parciales y los valores de  $f_d$ ,  $f_p$  y  $f_h$ , de los disolventes utilizados en este estudio.

**Tabla 2.** Parámetros parciales de Hansen de los disolventes utilizados

Disolvente	$\delta_{d1}^*$	$\delta_{d2}^*$	$\delta_{d3}^*$
1 - Hexano	7,3	0	0
2 - Ciclohexano	8,2	0	0
3 - Heptano	7,5	0	0
4 - Dietileter	7,1	1,4	2,5
5 - Benceno	9,0	0,5	1,0
6 - Clorobenceno	9,3	2,1	1,0
7 - Octanol	8,3	1,6	5,8
8 - Etilacetato	7,4	2,6	4,5
9 - Etilendicloruro	9,3	3,6	2,0
10 - Pentanol	7,8	2,2	6,8
11 - Etilenglicol	8,3	5,4	12,6
12 - Acetofenona	9,6	4,2	1,8
13 - Etanol	7,7	4,3	9,5
14 - Acetona	7,6	5,1	3,4
15 - 1,4-butandiol	8,2	8,1	11,6
16 - Metanol	7,4	6,0	10,9
17 - 1,2-propanodiol	8,2	4,6	11,4
18 - Alcohol bencílico	9,0	3,1	6,7
19 - Dimetilacetamida	8,2	5,6	5,0
20 - Dimetilformamida	8,5	6,7	5,5
21 - Dioxano	9,3	0,9	3,6
22 - Agua	7,6	7,8	20,7

\*  $\delta$  esta expresado en  $(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ .

representan por círculos negros y por círculos blancos los disolventes donde se produce un hinchamiento menor ( $W_8 < 5,0$ ).

Tal y como se observa en la figura los mayores valores de hinchamiento del polímero se obtienen para los disolventes con mayores valores de  $f_h$ , lo cual indica que la interacción que favorece fundamentalmente la máxima imbibición es la de enlace hidrógeno.

Las interacciones polares también favorecen el hinchamiento aunque en menor medida que las anteriores y, por último, las fuerzas de dispersión son las menos implicadas en el hinchamiento del polímero. Esto se pone de manifiesto si observamos que la mayor parte de los disolventes con altos valores de  $f_d$  se corresponden con valores bajos de hinchamiento del polímero. Se exceptúan algunos disolventes como el dioxano y la acetofenona, en los cuales la contribución de interacciones polares y por puente de hidrógeno producen un hinchamiento mayor que el que cabe esperar en función de sus valores de  $f_d$ .

**Tabla 3.** Valores calculados de  $f_d$ ,  $f_p$  y  $f_h$ .

Disolvente	$f_d$	$f_p$	$f_h$
1 - Hexano	1,000	0,000	0,000
2 - Ciclohexano	1,000	0,000	0,000
3 - Heptano	1,000	0,000	0,000
4 - Dietileter	0,645	0,127	0,227
5 - Benceno	0,857	0,048	0,095
6 - Clorobenceno	0,750	0,169	0,081
7 - Octanol	0,529	0,102	0,369
8 - Etilacetato	0,510	0,179	0,310
9 - Etilendicloruro	0,624	0,242	0,134
10 - Pentanol	0,464	0,131	0,405
11 - Etilenglicol	0,316	0,205	0,479
12 - Acetofenona	0,615	0,269	0,115
13 - Etanol	0,358	0,200	0,442
14 - Acetona	0,472	0,317	0,211
15 - 1,4-butandiol	0,294	0,290	0,416
16 - Metanol	0,305	0,247	0,449
17 - 1,2-propanodiol	0,339	0,190	0,471
18 - Alcohol bencílico	0,479	0,165	0,356
19 - Dimetilacetamida	0,436	0,298	0,266
20 - Dimetilformamida	0,411	0,324	0,266
21 - Dioxano	0,674	0,065	0,261
22 - Agua	0,211	0,216	0,573

Los disolventes donde se produce un mayor hinchamiento del polímero ( $W_8 = 5,0$ ) se

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

### Bibliografía

1. Y. Yagi, H. Inomata, and S. Saito, *Macromolecules*, 25, 2997 (1992).
2. R. Mieczkowski, *Eur. Polym. J.*, 27, 377 (1991).
3. D.M. Koenhen and C.A. Smolders, *J. Appl. Polym. Sci.*, 19, 1163 (1975).
4. G. DiPaola-Baranayi, *Macromolecules*, 15, 622, (1982).
5. A. Martin, *Physical Pharmacy*, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia, London, 1993.
6. P. Sakellariou, R.C. Rowe and E.F.T. White, *International Journal of Pharmaceutics*, 31, 175 (1986).
7. A. Beerbower, P. L. Wu and A. Martin, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 73(2), 179 (1984).

### Agradecimientos

Universidad de Alcalá (proyecto E 018/2000) y CICYT (proyecto PM 99-0127).