

## Metilcelulosa: sus Aplicaciones Farmacéuticas

Cristián TAPIA VILLANUEVA \* y Jaime SAPAG-HAGAR

*Laboratorio de Operaciones Unitarias,  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile,  
Casilla 233, Santiago 1, Chile.*

---

**RESUMEN.** El objetivo de este trabajo es señalar las propiedades más importantes de la metilcelulosa (MC) y explicar de qué manera éstas son determinadas por sus características físicas y químicas. Además, se discuten algunas de sus aplicaciones más importantes en formulaciones farmacéuticas.

**SUMMARY.** "Methylcellulose: Its Pharmaceutical Applications". The aim of this work is to point out the most important properties of methylcellulose (MC) and to explain the way that these are determined by its physical and chemical characteristics. Besides, some of the most important applications in pharmaceutical formulations are discussed.

---

### INTRODUCCION

La metilcelulosa (MC) es un excipiente comúnmente usado en la industria farmacéutica y cosmética debido a su gran versatilidad, que permite incorporarla en bajas concentraciones en una amplia gama de formulaciones: sólidas, líquidas y semisólidas. Esta versatilidad se debe a las importantes propiedades funcionales que posee: control reológico, formador de película, poder adhesivo, poder ligante y la propiedad de gelificación térmica reversible <sup>1</sup>.

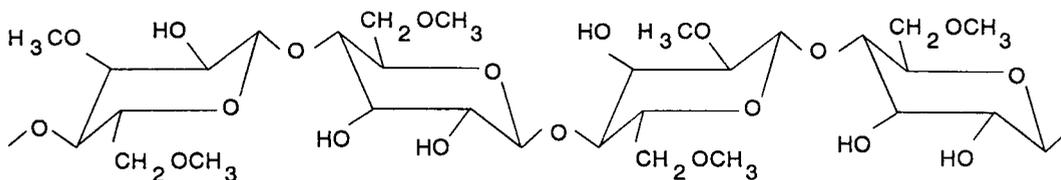
Una de las aplicaciones más corrientes de la MC es para el control reológico de las formulaciones. Al agregar este producto en pequeñas cantidades a la formulación es posible, por un lado, obtener un espectacular incremento en la viscosidad y, por otro, proporcionar a la formulación un comportamiento de flujo pseudoplástico.

### PROPIEDADES DE LA METILCELULOSA

Desde el punto de vista químico la MC corresponde a un éter de celulosa soluble en agua. Es un polisacárido lineal formado por unidades de D-glucosa unidas por enlaces  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 4) que presenta una sustitución variable de grupos metilo en las posiciones 2,3 y 6 de la unidad de anhidroglucosa <sup>2</sup>.

**PALABRAS CLAVE:** Biopolímeros; Éteres de Celulosa; Metilcelulosa.

**KEY WORDS:** Biopolymers; Cellulose Ethers; Methylcellulose.



**Figura 1.** Estructura de la metilcelulosa.

La MC se caracteriza comercialmente de acuerdo a la viscosidad que presenta una solución acuosa del derivado al 2% , medida en un viscosímetro rotacional Brookfield, a una velocidad especificada y a 20 °C . Es así como se ofrecen diferentes tipos de MC, los cuales se diferencian en el poder espesante que presentan sus soluciones al 2% <sup>3</sup>.

La farmacopea norteamericana USP XXII <sup>4</sup> caracteriza las soluciones acuosas de MC al 2% de acuerdo a su viscosidad aparente, la cual se determina por viscosimetría capilar utilizando un viscosímetro tipo Ubbelohde a 20 ± 0,1 °C. En ella se establece que el valor de viscosidad no debe ser inferior al 80% y no mayor que el 120% del establecido en la etiqueta para los productos de 100 cP o menos. Para los productos de más de 100 cP establece que el valor de viscosidad no debe ser menor que un 75% y no mayor que un 140% del declarado en la etiqueta.

Otra característica muy importante de la MC es su grado de sustitución (GS) o % de metoxilo (%MeO). Se entiende por GS promedio el número de grupos hidroxilo sustituidos por unidad de anhidroglucosa. Así, el GS teórico máximo sería 3,0 ya que en cada unidad de anhidroglucosa existen tres grupos hidroxilo que pueden ser sustituidos (posiciones 2,3 y 6). En la práctica, la mayoría de los productos comerciales de MC presentan GS promedio entre 1,5 y 2,0. Esto debido fundamentalmente a que bajo las condiciones de síntesis hay problemas de accesibilidad del agente eterificante en la molécula de celulosa y al mismo tiempo se desarrollan una serie de reacciones laterales que consumen el agente eterificante <sup>5</sup>.

De acuerdo a la USP XXII el % MeO que presenta la MC no debe ser menor que un 27,5% y no mayor que un 31,5% para todos los grados de viscosidad. La relación que existe entre GS y el % de MeO esta dado por la siguiente expresión :

$$GS = [\%MeO/31] * [162/(100-0,45161*\%MeO)]$$

El GS de la MC determina importantes propiedades del derivado, tales como la solubilidad en agua, la temperatura de gelificación y sus propiedades superficiales e interfaciales. Es así que cuando el GS o % MeO disminuye, la temperatura de gelificación aumenta y la solubilidad en agua disminuye. Además, cuando el GS se reduce la tensión superficial e interfacial también se reduce, lo que refleja la importancia de la fracción hidrofóbica en determinar la actividad superficial <sup>6</sup>.

### **Soluciones acuosas de MC**

#### *Consideraciones generales de la disolución de polímeros*

La disolución de polímeros sólidos ocurre en dos etapas. Al ponerse en contacto el polímero con el solvente, éste difunde inmediatamente dentro de las partículas sólidas, las cuales gradualmente se hinchan y se transforman en partículas gelificadas. Luego, las moléculas de polímero solvatado en la superficie de la par-

tícula hinchada se desenganchan gradualmente una de otra y lentamente difunden hacia el solvente. Esta última etapa puede acelerarse considerablemente por agitación, la cual acelera el desenganche de las moléculas de la superficie y reduce el espesor del film estacionario que rodea a la partícula.

De esta forma, cuando el polímero en polvo es agregado al solvente con agitación, las condiciones de mezclado deben ser tales que proporcionen una completa humectación y, al mismo tiempo, permitan que las partículas se separen antes que puedan hincharse y tornarse pegajosas o tiendan a gelatinizarse. Si ello no ocurre, las partículas tienden a aglomerarse formando una capa translúcida que encierra partículas de polímero seco. Debido al gran tamaño y pequeña superficie específica, estos aglomerados se disuelven lentamente <sup>7</sup>.

### *Procedimiento de disolución de MC*

Para preparar en forma correcta una solución acuosa de MC tomando en cuenta la situación física recién descrita, los fabricantes de MC recomiendan el procedimiento de "disolución caliente-fría" <sup>3</sup>. Este consiste en dispersar la MC en polvo en una pequeña cantidad de agua caliente a 80-90 °C (que corresponde aproximadamente a un 1/3 de la cantidad total de agua usar) con agitación intensa. A esta temperatura la solubilidad de la MC es mínima, de manera que se produce un hinchamiento limitado y una pobre disolución. Una vez que las partículas están totalmente humectadas y dispersas, se agrega el resto de agua fría de manera de enfriar la suspensión a cerca de 5 °C, temperatura a la cual el agua es un excelente solvente, por lo que de esta forma las partículas dispersas se hinchan y disuelven rápidamente bajo una agitación moderada.

Las soluciones acuosas de MC son almacenadas por aproximadamente 48 horas después de la disolución de manera de asegurar una hidratación completa, máxima viscosidad y claridad. Si se desea incorporar sales, éstas deben agregarse sobre la solución de MC ya preparada, de otra forma las soluciones pueden no alcanzar su total viscosidad y claridad.

### *Influencia de las sales en la solución de MC*

A altas concentraciones de sal ocurre la floculación de la MC, o sea una coagulación debida a electrolitos. Esta no corresponde a una transformación química, sino a una deshidratación reversible. La MC floculada por una concentración elevada de sal puede devolverse al estado de solución añadiendo agua.

El % de sales que toleran las soluciones de MC depende del tipo de sal presente, concentración de MC y viscosidad del derivado utilizado. Es así como una solución de MC de 300 cP al 2% es capaz de tolerar hasta un 14% de cloruro de sodio y sólo un 5% de sulfato de aluminio. Las soluciones más concentradas de MC floculan con cantidades más reducidas de sales que las menos concentradas. Los tipos de MC de baja viscosidad toleran una mayor cantidad de sales que los tipos de mayor viscosidad a igual concentración.

## **APLICACIONES FARMACEUTICAS**

### ***Como agente espesante***

Al disolverse, los polímeros incrementan la viscosidad aparente de las solu-

ciones. Esta propiedad de espesar es usada en algunas preparaciones farmacéuticas y cosméticas como suspensiones, cremas y lociones. Un ejemplo es el espectacular incremento en viscosidad que sufre el agua, que presenta una viscosidad de 1 cP a 20 °C, al agregar 2 g de MC, de un tipo de viscosidad alto, a 98 g de agua. Es así como una solución al 2% de MC incrementa la viscosidad en 8000 veces.

Es interesante conocer el mecanismo que explica este gran incremento de viscosidad que es capaz de producir la MC.

La MC incrementa la viscosidad de la solución por hidratación, es decir, cada unidad repetida de MC tiene 3 a 4 grupos éter y 1 a 2 grupos hidroxilo que están totalmente hidratados en solución acuosa. Un oxígeno etéreo tiene dos pares de electrones no compartidos y puede, por tanto, unir 2 moléculas de agua a través de puentes de hidrógeno. Cada una de estas moléculas de agua puede a su vez unir otras moléculas de agua a través de puentes de hidrógeno y de esta manera la cadena de polímero queda rodeada por una capa de agua de hidratación. El aumento de tamaño del polímero intensamente hidratado incrementa fuertemente la resistencia al flujo o viscosidad de la solución <sup>8</sup>.

#### *Relación peso molecular-viscosidad*

Una de las características importantes de conocer de la MC es su peso molecular promedio. El peso molecular del derivado determina su poder espesante. Es así como a mayor peso molecular del derivado, mayor es la viscosidad de las soluciones que forma a una determinada concentración. Este hecho se explica por el mecanismo de hidratación anteriormente expuesto: a mayor grado de polimerización del derivado, mayor hidratación y por tanto mayor resistencia al flujo.

El peso molecular de la MC está determinado principalmente por el peso molecular de la celulosa usada en la síntesis. Es así que a partir de celulosa de pino insigne es sólo posible obtener MC de viscosidad baja y media, mientras que los derivados de alta viscosidad se obtienen a partir de celulosa de algodón <sup>5</sup>.

#### *Relación viscosidad-concentración*

La viscosidad de las soluciones acuosas de MC aumenta en forma exponencial con la concentración. En los grados de viscosidad alta este aumento de viscosidad es especialmente pronunciado. Las máximas concentraciones aplicables en la práctica ascienden a un 4% o 5% en el caso de MC de alto peso molecular. En el caso de productos de bajo peso molecular se pueden preparar soluciones de hasta un 10% a 12% <sup>3</sup>.

#### *Relación viscosidad-temperatura*

Al aumentar la temperatura se observa una disminución de la viscosidad de las soluciones de MC, casi independientemente del peso molecular y la concentración. Esta disminución es constante hasta alcanzar la temperatura de gelificación específica, la cual no es una constante propiamente tal, ya que depende, entre otros factores, del grado de sustitución y de la velocidad con que aumenta la temperatura. Después del punto de gelificación, al aumentar la temperatura aumenta la viscosidad hasta el punto de floculación. Al enfriarse las soluciones floculadas

vuelven a adquirir su fluidez inicial, lo que significa, como ya se señaló, que el proceso de coagulación térmica es reversible <sup>3</sup>.

### Relación viscosidad-pH

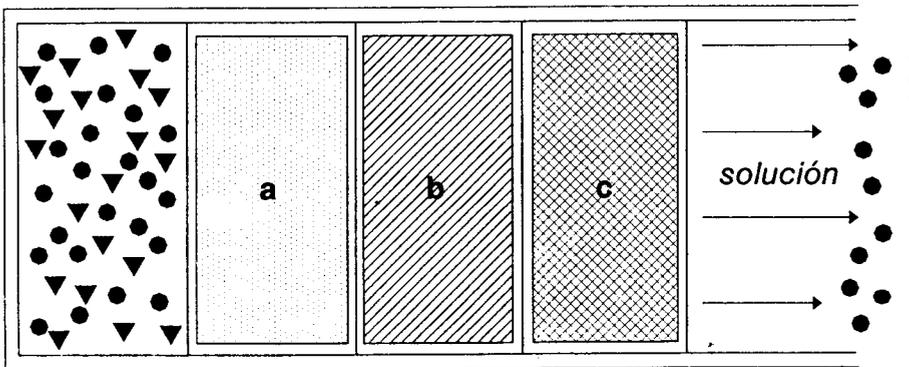
Una de las grandes ventajas de los éteres de celulosa no iónicos, como la MC, sobre los derivados iónicos como la carboximetil-celulosa (CMC) es que la estabilidad y viscosidad de las soluciones es independiente del pH en un amplio rango (pH = 2 a 11). En cambio, la CMC es inestable a pH bajo 4,0 y precipita su forma cida a un pH inferior a 2,0 <sup>1</sup>.

### Como controlador reológico

La reología de una solución acuosa de MC es afectada por su peso molecular, concentración, temperatura y la presencia de otros solutos. En general, a una temperatura inferior a la temperatura de gelificación las soluciones acuosas de MC presentan flujo pseudoplástico, es decir la viscosidad de la solución disminuye con el incremento de la velocidad de cizalla. La pseudoplasticidad se incrementa con el aumento del peso molecular o la concentración. Sin embargo, a una velocidad de cizalla baja todas las soluciones de MC presentan comportamiento newtoniano, es decir la viscosidad de la solución es independiente de la velocidad de cizalla <sup>1,3</sup>.

### Como sistema de liberación de droga

Los polímeros solubles en agua se usan frecuentemente como matrices hidrofílicas de liberación prolongada. En estos sistemas la penetración de agua al polímero es seguida por hinchamiento y gelificación. Así, la droga incorporada dentro de la matriz debe difundir a través de un gel viscoso que retarda su liberación (ver Figura 2) <sup>9</sup>.



**Figura 2.** Mecanismo de liberación de droga desde una matriz hidrofílica. a: capa de infiltración, b: capa de gel, c: capa de difusión, ▼: polímero, ●: droga.

Se evaluó la capacidad de MC en controlar la velocidad de disolución de sulfanilamida desde tabletas que contenían almidón. Al comparar los perfiles de disolución de formulaciones que contenían 10% de almidón y 2% de MC con diferentes grados de viscosidad, se observó que la velocidad de disolución no se redujo

al usar los grados de MC de mayor viscosidad. Pero al incorporar la MC en una concentración al 3% a una cantidad fija de almidón del 10%, se obtuvo una disminución de la velocidad de disolución de sulfanilamida con los tipos de MC de mayor viscosidad. Esto se debería a que al haber suficiente MC presente se formaría un gel continuo alrededor de la tableta, el cual retardaría la liberación de droga de una manera más eficiente al usar los tipos de MC de mayor viscosidad <sup>10</sup>.

En preparados de teofilina de liberación controlada usando MC como matriz hidrofílica se observó una rápida gelificación del polímero y una cinética de disolución cercana al orden cero <sup>11</sup>.

### ***Para controlar las propiedades de desintegración de tabletas***

También se han comparado los tiempos de desintegración de tabletas formuladas con sulfanilamida, almidón y MC de diferentes grados de viscosidad. Cuando el nivel de almidón se incrementa, a una concentración fija de MC al 2%, hay una disminución en el tiempo de desintegración para todos los grados de viscosidad de MC (20-10.000 cP). Para el grado de viscosidad más alto, MC 7.000-10.000 cP, se requiere el nivel de almidón más alto (10%) para disminuir el tiempo de desintegración. A un nivel de almidón del 10% hay una disminución en el tiempo de desintegración al usar los tipos de MC de mayor viscosidad. Este hecho se correlaciona bien con los estudios de penetración de agua, donde los tipos de MC de mayor viscosidad permiten una mayor penetración. Al parecer, la MC necesita un cierto nivel de hidratación para efectuar la desintegración. El almidón, debido a su afinidad por el agua, proporciona el agua a la MC hidratándose él primero. Mientras mayor es el grado de viscosidad de la MC empleada, requiere más agua para hincharse completamente y esta es proporcionada por el exceso de almidón <sup>10</sup>.

### ***Como formador de películas***

A partir de soluciones acuosas de MC pueden fabricarse películas de alta transparencia y resistencia. Estas películas son solubles en agua y resistentes frente a la mayoría de los solventes orgánicos, grasas y aceites. Las películas de MC pueden hacerse más elásticas y flexibles agregando un plastificante tal como glicerina o poliglicoles 3.

Se ha descrito que la velocidad de hinchamiento de las películas de MC es altamente dependiente de la temperatura del medio. A temperaturas altas (40 °C) con respecto a la temperatura corporal, el hinchamiento de la película es bajo debido a la transformación sol-gel que sufre la MC, mientras que a temperaturas bajas (34 °C) hay una rápida expansión de la película seguida por su disolución <sup>12</sup>.

### ***Como agente de granulación***

Los derivados de celulosa como la MC y otros polímeros naturales modificados son generalmente usados como agentes de granulación y en formulaciones para compresión directa debido a sus propiedades ligantes y adhesivas <sup>13</sup>.

Cabe por último destacar que la MC, al igual que otros derivados de celulosa, es biodegradable, a diferencia de otros polímeros solubles en agua de amplio uso, como Carbopol, polivinil-pirrolidona, sales del ácido poliacrílico y polivinilalcohol<sup>14</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Greminger, G.K. (1979) "Cellulose Derivatives Ethers", en "*Encyclopedia of Chemical Technology*" (Kirk-Othmer, ed.), 3rd Ed, John Wiley & Sons, N.Y, vol. 5, págs. 149-63
2. Mc Ginnis, G y F. Shafizadeh (1990) "Celulosa y Hemicelulosa", en "*Pulpa y Papel*" (J. Casey, ed.), 1a Ed., Limusa, México, vol. 1, págs. 55-9
3. *Catálogo Culminal. Derivados de Celulosa*. Henkel, DHsseldorf, págs 20-30
4. *The United States Pharmacopeia* (1990) United States Pharmacopeial Convention, Inc. 22nd Revision, Rockville, USA, págs. 864-5
5. Tapia, C. (1993) "*Preparación de Metilcelulosa en medio homogéneo a partir directamente de pulpa mecánica*". Tesis para optar al grado de Magister en Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de Chile, Chile, págs. 55-66
6. Florence, A. y D. Atwood (1989) "*Physicochemical Principles of Pharmacy*", 2nd. Ed, Macmillan Press, London, págs. 300-3
7. Martin, A., J. Swarbrick y A. Cammarata (1983) "*Physical Pharmacy*", 3rd Ed, Lea & Febiger, Philadelphia, págs. 603-9
8. Pillai, J.C., A. Babar y F.M. Plakogiannis (1988) *Pharm. Acta Helv.* 63: 46-53
9. Zunino, G. (1991) "*Estudio de la aplicación de Quitosano de producción nacional para la obtención de un comprimido de liberación prolongada por compresión directa*". Memoria para optar al título de Químico-Farmacéutico de la Universidad de Chile, Chile, págs. 3-4
10. Wan, L.S.C. y K.P.P. Prasad (1986) *Chem. Pharm. Bull.* 34 : 4294-300
11. Shangavi, N.M., P.R. Kanath y D.S. Amin (1990) *Drug Dev. Ind. Pharm.* 16: 1843-8
12. Wan, L.S.C. y K.P.P. Prasad (1990) *Drug Dev. Ind. Pharm.* 16: 945-50
13. Banker, G y N. Anderson (1986) "Tablets", en "*The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*" (Lachman, ed.), 3rd Ed, Lea & Febiger, Philadelphia, págs. 327-8
14. Potts, J. (1984) "Plastics, Environmentally Degradable", en "*Encyclopedia of Chemical Technology*" (Kirk-Othmer, ed.), 3rd Ed, John Wiley & Sons, N.Y, vol. S, págs. 643-4