

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

ENSAYO SOBRE LA FORMULACION DE
PRODUCTOS FARMACEUTICOS Y COSMETICOS
USANDO LA CARBOXI METIL CELULOSA
COMO AGENTE SUSPENSOR

Tesis presentada por

Jorge Francisco Hernández Portillo

Previa opción del título de

Doctor en Química y Farmacia

Abril 1971



San Salvador, El Salvador, Centro América.



UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR:

Dr. RAFAEL MENJIVAR

SECRETARIO GENERAL:

Dr. MIGUEL ANGEL SAENZ VARELA

— 88 —

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

DECANO:

Dr. RAUL AREVALO ALVAREZ

SECRETARIO:

Dra. AMELIA RODRIGUEZ DE CORTES

JURADOS

PRIMER EXAMEN GENERAL PRIVADO DE DOCTORAMIENTO

Presidente:
Dra. Guadalupe Ventura de Calles
Secretario:
Dra. Elda Consuelo Calderón
Vocal:
Dra. Rosa María Portillo de Rivas

SEGUNDO EXAMEN GENERAL PRIVADO DE DOCTORAMIENTO

Presidente:
Dr. Julio César Morán Ramírez
Secretario:
Dra. Hilda Mercedes Pacheco de Novoa
Vocal:
Dr. Francisco Flores González

ASESOR DE TESIS

Dr. Carlos Mata Gavidia

JURADO DE TESIS

Presidente:
Dr. Carlos Mata Gavidia
Primer Vocal:
Licenciado Romeo Alfredo Majano
Segundo Vocal:
Dr. Mauricio Lara Ortiz

DEDICATORIA

A mi Esposa:

Ana Cecilia Araujo de Hernández

Mis hijas:

Ana Cecilia y Lourdes María

Mis padres:

Dr. Francisco Hernández Pineda

Leticia Portillo de Hernández

Mis suegros:

Dr. Salvador Araujo

Elena Pohl de Araujo

A los Químico Farmacéuticos:

Dr. Fernando Portillo h.

Dr. Oscar Portillo Reina

Dr. Víctor Silhy

Ing. José Facussé

Dr. Julio César Morán Ramírez

A la Junta Directiva del Colegio de Químicos

Período 1968 - 1971

A mis compañeros y amigos

INDICE

I	Introducción	1
II	Tipos y Grados	2
III	Viscosidad	13
IV	Solubilidad	20
V	Compatibilidad con otros materiales	29
VI	Aplicaciones	34
VII	Métodos para determinar la viscosidad	37
VIII	Desarrollo de fórmulas	40
IX	Toxicología	49
X	Resumen	50
XI	Bibliografía	51

I. INTRODUCCION/

Los problemas técnicos que se han venido presentando para encontrar un agente suspensor y estabilizador en la elaboración de unguentos, pomadas, colirios, lociones, tabletas, pastas para empapelar paredes, pastas para cueros, elaboración de materiales usados en empaqueo de alimentos ... han sido resueltos con el descubrimiento de los derivados sintéticos de la celulosa, los cuales, entre otras, presentan las características siguientes:

- 1.- Se disuelven rápidamente en agua.
- 2.- Bajas concentraciones producen altas densidades.
- 3.- Las soluciones suspenden los sólidos efectivamente.
- 4.- Las soluciones tienen viscosidad estable.
- 5.- Las soluciones tienen baja D.O.B. (demanda de Oxígeno Bioquímico).
- 6.- Las soluciones tienen propiedades adhesivas.
- 7.- Las películas tienen resistencia al aceite y la grasa
- 8.- Las soluciones son estables en cualquier clima.

En éste trabajo de tesis queremos recalcar la gran utilidad práctica que puede tener para el Químico Farmacéutico, el uso de las gomas celulosas en la preparación de productos Farmacéuticos y Cosméticos.

La compañía HERCULES POWDER, uno de los mayores productores de gomas celulosas en los EE.UU nos ha proporcionado gentilmente, información técnica y muestras de sus diferentes tipos y

II. TIPOS Y GRADOS.

Se producen muchos tipos y grados de C.M.C. cuyo nombre -- químico es: Carboxi Metil Celulosa de Sodio, para llenar las diversas necesidades de la Industria. La estructura química de la C.M.C. es la de la figura 1.

Al producir la C.M.C. las sales inorgánicas, sobre todo el NaCl se forman como productos secundarios, en aquellos usos donde la presencia de la sal puede ser tolerada, se puede usar una calidad técnica conocida con el nombre de CMC-T, la cual, se produce en varios grados, variando el porcentaje entre 80-96% de CMC.

Hay una calidad refinada que no contiene menos de 99,5% de CMC.

La CMC-T se prepara tratando goma celulosa con álkalí y haciendo reaccionar éste con ácido monocloroacético, la reacción se controla en tal forma que se obtenga una predeterminada sustitución de grupos de Sodio Carboximetil ($-\text{CH}_2\text{COONa}$), lo cual se expresa como sustitución de grado ó sea el número de grupos de Sodio Carboximetil por unidad de Anhidro glucosa, sustituidos en la cadena de la celulosa.

Si escribimos la fórmula estructural de la Celulosa, podrá verse que en cada unidad de Anhidro glucosa existen tres grupos OH^- que pueden ser reaccionados teóricamente, figura 2.

Por lo que podemos decir que en la estructura de la CMC --

FIGURA # 1

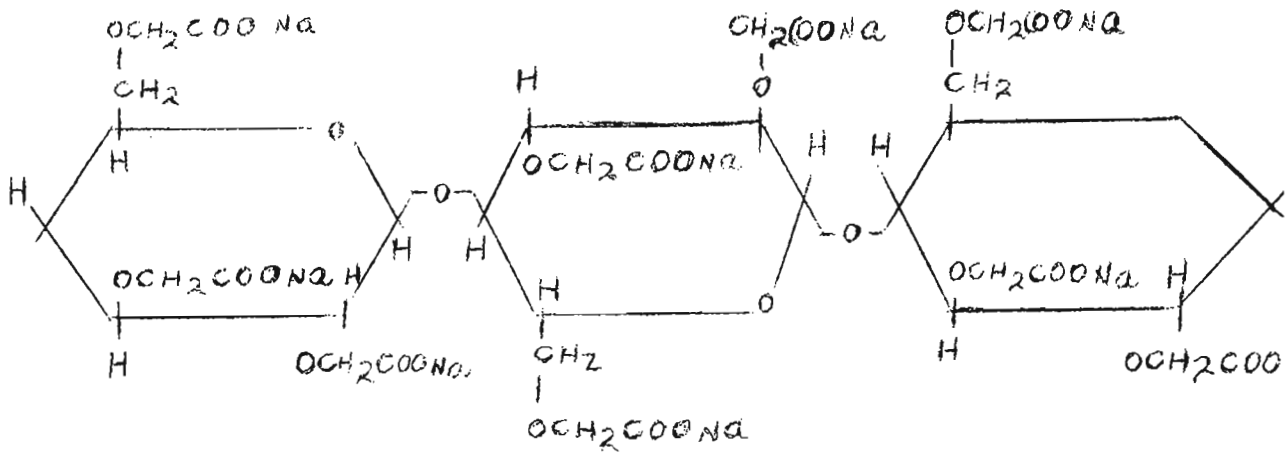


FIGURA # 2

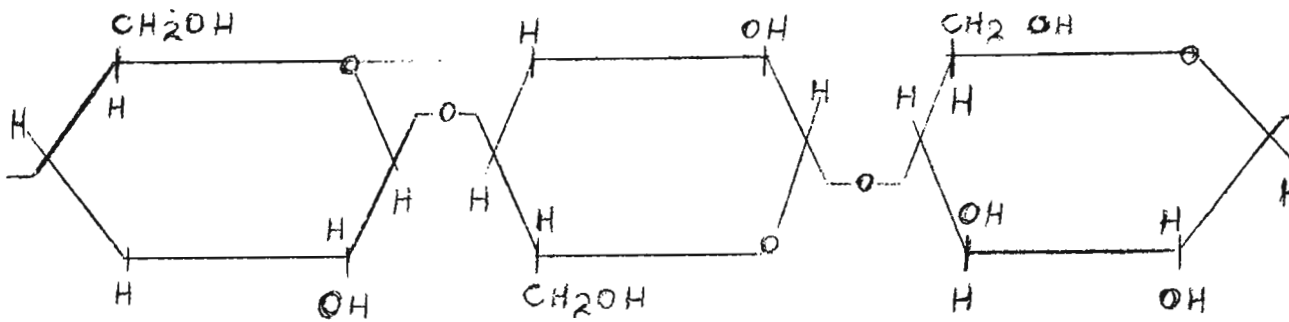
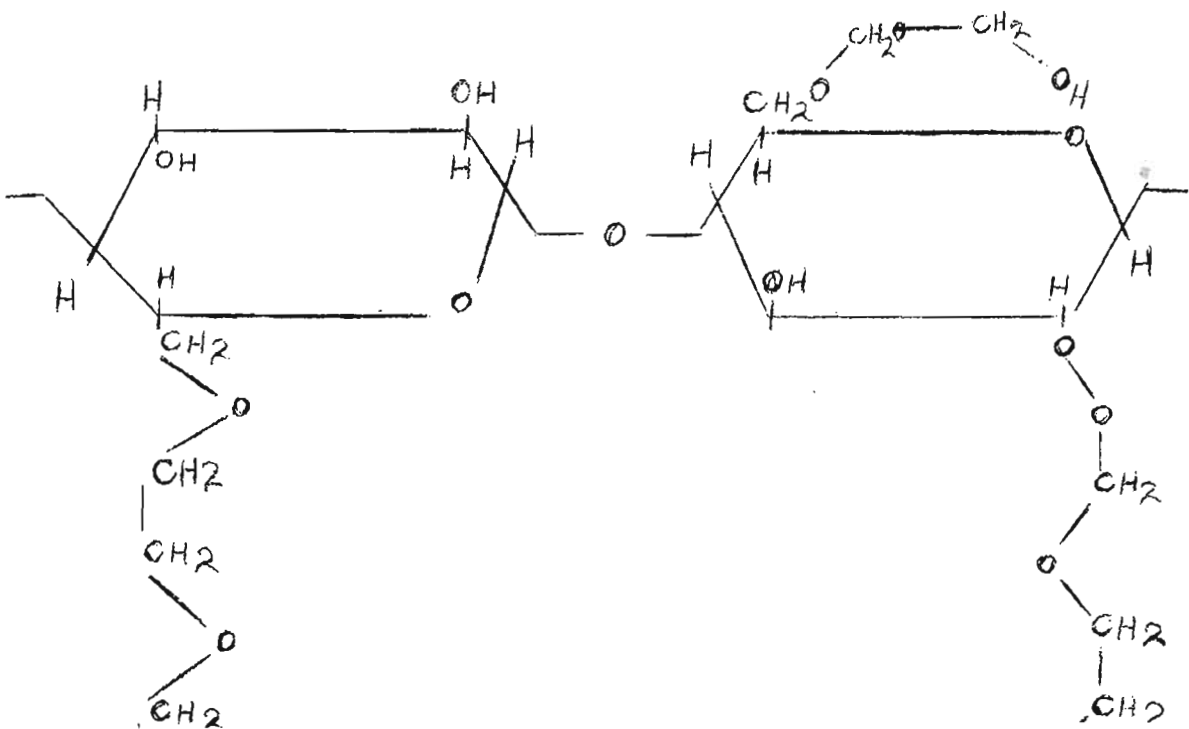


FIGURA # 3



La sustitución necesaria para alcanzar una solubilidad óptima y otras propiedades físicas deseables es mucho menor de tres, por ejemplo: uno de los tipos más ampliamente usados tiene una sustitución de 0,7 y se le denomina " Tipo 7 ".

La viscosidad puede ser controlada variando la longitud de la cadena celulosa básica, pero de ello hablaremos más ampliamente en el punto III.

La CMC-T es un polvo granular, seco de color claro, inodoro, el contenido de humedad es un típico 3,5% y un máximo de 8% enlatado.

La CMC-T contiene además una gran cantidad de sales, en gran parte Cloruro de Sodio y Glicolato de Sodio.

TABLA 1 TIPOS DE CMC

Nombre	Porcentaje de CMC en las bases secas	Sustitución Típica	Valor x Vol y/ml	Viscosidad en CPS sal al 2% en agua
CMC-7MT	96,5	0,7	0,7	105-600
CMC-7Lt	96,5	0,7	0,7	30-105
CMC-7AT	96,5	0,7	0,7	Máximo 30
CMC-7MTF	80,0	0,7	0,7	70-300
CMC-7LTF	80,0	0,7	0,7	15-70
CMC-IA	Mínimo 90	0,4	0,5	Máximo 1200
CMC-2T	Mínimo 88	0,2	0,5	Máximo 18

Formas de preparar las soluciones de CMC-T algunas de las técnicas que pueden ser empleadas para reducir la tendencia a la aglutinación son las siguientes: 1) Agregar cuidadosamente la CMC-

de una dispersión mayor sin permitir que la viscosidad de la -- solución se forme antes de que se añada toda la CMC-T.

2) Humedecer previamente la CMC-T con un líquido soluble - en agua y que no sea disolvente de la CMC-T, como ejemplo el E-tanol.

3) Mezclar la CMC-T seca, con otros materiales secos, para ser luego añadidos a la solución.

Los tipos de más fácil disolución son: CMC-7MtF y CMC-7LTF, los cuales poseen partículas más densas y largas que se dispersan más fácilmente, siendo ventajoso cuando los equipos existentes no proporcionan suficiente agitación. Los tipos de disolución rápida tienen un contenido de sal de aproximadamente 20%.

Si se requieren grandes cantidades de CMC-T en solución hay un aparato mezclador diseñado especialmente para ese uso.

ETIL HIDROXI ETIL CELULOSA SOLUBLE EN AGUA. (EHEC tipos 55 y 75).

La EHEC, una mezcla de éter celuloso, es un material no - iónico formador de película, con las propiedades características de la Hidroxi Etil Celulosa y la Etil Celulosa.

Los grados de EHEC 55 y 75 son solubles en agua siendo usa dos como: espesadores, ligadores, estabilizadores en adhesivos, en la reconstrucción de la hoja del tabaco, en removedores de pinturas, en emulsiones y en otras aplicaciones especiales.

La EHEC es un polvo blanco, fino, rápidamente soluble, -- forma un gel firme con la aplicación del calor, da películas transparentes que no es afectada por la luz visible ó ultravioleta

no es tóxico, ni inflamable y puede ser insolubilizado con reactivos químicos y calor.

Los grados de EHEC 55 y 75 tienen características de solubilidad poco usuales, la EHEC-55 es altamente soluble en agua únicamente mientras que la EHEC-75 es soluble en agua, ciertos sistemas solventes orgánicos y en mezcla de ambos. Los mismos grados tienen propiedades únicas de gelatinización y estabilidad.

Los grados especiales de EHEC-75 HHR y 75 HR son usados en removedores de pinturas y son solubles únicamente en una mezcla de Cloruro de Metileno y Metanol en proporción de 9:1 por volumen.

Las siguientes tablas nos dan los valores y propiedades típicas para diversos grados de viscosidad.

Tabla 2. ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO.

Grados	Tipos de Viscosidad	Viscosidad Brookfield a 25 C en cps.	
		1%	2%
EHEC-55	H °	1.500-2.500	
	K °		600-1.000
EHEC-75	HH x	2.500-3.500	
	H x	1.500-2.500	
	Especial °		1.000-1.500
	G °		150-400

o=Viscosidad medida en soluciones acuosas.

x=Viscosidad medida en soluciones acuosas ó en mezcla de -- Cloruro de Metileno y Metanol (9:1 por volúmen).

Tabla 3.

PROPIEDADES TÍPICAS.

Contenido de ceniza	0,5 máximo
Punto de gelatinización en soluciones acuosas:	
EHEC-55	55 ^o C
EHEC-75	35 ^o C
Valor de la masa, gal/lb	0,095
Resistencia a la tensión de una película de una película de 1 mm en rompimiento, en lb/seg	x 11.000
Flexibilidad de una película de 1 mm en doble pliegue	x 100.000
Largo de una película de 1 mm en rompimiento, porcentaje	x 20
Tensión superficial, dinas/cm: ^w	
EHEC-55K	47,6
EHEC-75 Especial	43,5
pH	7

x=Las propiedades de las películas han sido medidas con EHEC-75H.

w=La tensión superficial, fué medida en una solución acuosa al 0,01% y a 25^oC.

HIDROXI ETIL CELULOSA (HEC)

La hidroxil Etil Celulosa (HEC), es un polímero no iónico, soluble en agua, derivado de la celulosa. Si como la CMC es un éter celuloso, pero difiere en que es no iónico y sus soluciones no son afectadas por los cationes.

La HEC se disuelve rápidamente en el agua, ya sea este caliente ó helada. Sus soluciones tienen otras propiedades diferentes de flujo, que aquellas obtenidas con otros polímeros solubles en agua.

gen de viscosidad, tales soluciones son pseudoplásticas, esto es, que varían su viscosidad dependiendo de la cantidad de tensión aplicada.

Obtención de la HEC.- la HEC es un éter de Hidroxi Etil -- Celulosa, la estructura de la molécula de Celulosa, mostrando su cadena compuesta de unidades anhidroglucosas ya la hemos visto anteriormente y dijimos que cada unidad de anhidroglucosa contiene tres hidroxilos capaces de reaccionar.

Al tratar Celulosa con Hidróxido de Sodio y Oxido de Etileno, grupos de Hidroxietyl son introducidos para producir un éter hidroxietílico, el producto resultante es purificado y molido hasta formar un polvo blanco y fino.

Los grupos de Hidroxietyl pueden introducirse de dos maneras distintas en la molécula celulosa: 1) el Oxido de Etileno reacciona con los hidróxidos en la cadena celulosa y 2) el Oxido de Etileno reacciona con los hidróxidos sustituidos previamente, pudiendo polimerizarse formando una cadena al lado.

El número promedio de moles de Oxido de Etileno que se llega a adjuntar a cada unidad de Anhidroglucosa, en la cadena de la Celulosa, de las dos maneras descritas, es llamado: moles de sustituyentes combinados ó M/S/.

Al reaccionar el Oxido de Etileno con la Celulosa para -- formar el Eter de Hidroxi Etil Celulosa, se alcanza la solubilidad en agua cuando el grado de sustitución es aumentado. Al seleccionar las condiciones apropiadas de reacción y los sustituyentes de moles, se obtiene una solubilidad en agua, completa y

La estructura ideal de la HEC sería: la de la figura 3.

La HEC es producido en los EE.UU y en los países bajos en tres grados de sustitución: 1,8; 2,5; y 3,0 designados respectivamente como: HEC 180; HEC 250 y HEC 300.

La HEC 180 y 250 son producidos en seis tipos de viscosidad. Todos los grados y tipos de HEC pueden ser tratados para proporcionar dispersión rápida y fácil disolución en agua, éste tratamiento no altera la viscosidad de la solución.

La HEC grado R, es un tipo especial que se sugiere para algunas aplicaciones, particularmente cuando se quiere alcanzar al to grado de viscosidad, cuando el equipo de mezclado no es adecuado para alcanzar el grado regular ó cuando la HEC hay que mezclarla con arcilla u otros materiales de relleno.

La viscosidad, el tamaño de la partícula y el porcentaje de la solución, pueden variar a fin de llenar requisitos especiales.

TIPOS DE VISCOSIDAD DISPONIBLES EN HEC 180 Y 250.

Propiedades de la HEC.- la HEC es un polvo blanco, inodoro, insaboro, de derrame libre. Se disuelve fácilmente en agua fría ó caliente para dar soluciones suaves, claras y viscosas que son no ionicas.

BLA 4. TIPOS DISPONIBLES DE VISCOSIDAD
PARA HEC 180 Y 250.

pos	Viscosidad Brookfield en cps a 25°C en concentraciones variables.		
	1%	2%	5%
H	3.400-5.000	-----	-----
	1.500-2.500	-----	-----
	-----	4.500-6.500	-----
	-----	150-400	-----
	-----	-----	150-400
	-----	-----	75-150

Todos los tipos mencionados, concuerdan con las especificaciones adicionales:

Contenido de ceniza, porcentaje calculado como Na_2SO_4 ..4.00

Contenido de humedad, porcentaje en lata sellada.....5.00

maño de las partículas:

Molido regular--un máximo de 10% de retención en tamiz #40

Molido "X" --un máximo de 0,5% de retención en tamiz 60

Molido "W" --un máximo de 0,5% de retención en tamiz 80

nsidad de la masa, en g/ml.....0.55-0.75

lor.....blanco a bronceado
claro.

en solución.....6.5-8.5

TABLA 5.

Contenido de ceniza, porcentaje calculado como Na_2SO_4	3.5
Efecto del calor:	
Alcanza la suavidad a.....	135-140 ^o C
se vuelve café a.....	205-210 ^o C
Densidad de la masa, g/ml.....	0.6
Tamaño de la partícula, porcentaje que atraviesa un tamíz #40...	95
Demanda de Oxígeno Bioquímico (DOB)	
Tipo H (250 ó 180).....	7.000 ppm
Tipo L (250 ó 180).....	18.000 ppm
Soluciones:	
Gravedad específica, sol al 2%, g/ml.....	1,0033
Indice de refracción, sol al 2%.....	1,336
pH.....	7
Tensión superficial, dinas/cm:	
HEC-250 L al 0,1%.....	66,8
HEC-250 L al 0,001%.....	67,3
HEC-180 L al 0,1%.....	66,7
HEC-180 L al 0,001%.....	69,8
Tensión interfacial, dinas/cm:	
HEC-250 L al 0,001%.....	25,5
HEC-180 G al 0,001%.....	23,7
Valor de la masa en solución, gal/lb.....	0,1
Películas:	
Indice de refracción.....	1,51
Gravedad específica, g/ml al 50% de humedad.....	1,34
Contenido de la mezcla (en equilibrio)	
a 73 ^o F, 50% de humedad relativa.....	6%
a 73 ^o F, 84% de humedad relativa.....	29%

Después de cinco días de incubación. Bajo éstas condiciones de prueba, la harina de maíz, tiene una DOB de 800.000 ppm.

Absorción de humedad.- la HEC puede absorber la humedad de la atmósfera como lo hacen otros compuestos solubles en agua ó finamente divididos, la cantidad absorbida depende de la humedad inicial que contenga la HEC y también de la humedad relativa contenida en el aire. Al ser empacada la HEC, el contenido de humedad no excede del 5% por peso. Durante bodegajes prolongados el contenido de humedad de la HEC tiende a alcanzar un nivel de equilibrio que varía con la humedad del ambiente.

EQUILIBRIO DEL CONTENIDO DE HUMEDAD DE LA HEC.

Al 50% de humedad relativa a 73°F	6,0%
Al 88% de humedad relativa a 73°F	41,0%

Para mantener el contenido de humedad original, debe guardarse la HEC en recipientes fuertemente cerrados y en una atmósfera seca.

CARBOXI METIL HIDROXI ETIL CELULOSA. (CMHEC).

Una celulosa soluble en agua, con amplia tolerancia para los ácidos, álcalis y sales.

La CMHEC, un coloide hidrofílico, es la sal sódica de la Carboxi Metil Hidroxi Etil Celulosa, se presenta en dos grados diferentes: CMHEC-37 y CMHEC-43, éstas dos designaciones indican porcentajes diferentes de los dos grupos presentes en el éter mixto.

La CMHEC-37 tiene un promedio de sustitución de aproximadamente 0,3 de CMC y 0,7 de HEC, mientras que la CMHEC-43 tiene un promedio de sustitución de 0,4 de CMC y 0,3 de HEC.

De esta forma, en propiedades y usos, la CMHEC comparte algunos de los valores de los dos derivados de la celulosa solubles en agua: CMC y HEC.

La CMC en solución es iónica y la HEC es no iónica, así los dos grados de CMHEC proporcionan dos rangos disponibles de soluciones y su sensibilidad es selectivamente diferente ó sea que la CMHEC posee muchas de las ventajas de un polielectrólito como la CMC y al mismo tiempo demuestra más tolerancia para los cationes multivalentes que es la característica de la HEC.

III VISCOSIDAD

Una amplia gama de viscosidades en soluciones acuosas pueden ser obtenidas al seleccionar: el tipo de CMC-T, la concentración y la temperatura conveniente.

La figura 4 muestra el efecto de la concentración en la viscosidad de las soluciones acuosas de varios grados de CMC-T a 25⁰C. Esta gráfica proporciona una guía para seleccionar los mejores tipos de CMC-T que reúnan requisitos específicos de concentración y viscosidad.

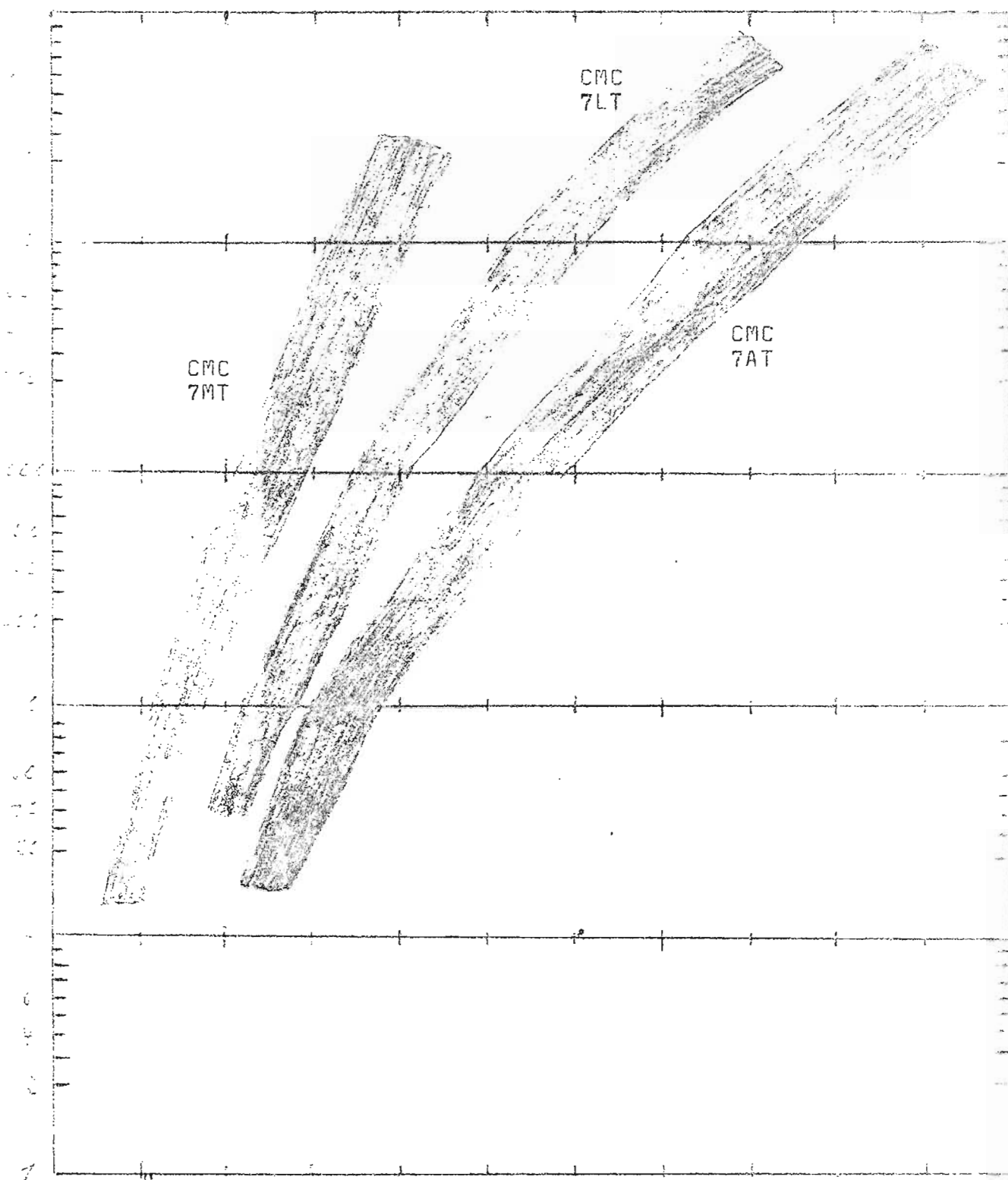
Frecuentemente los usuarios de CMC-T, desearían conocer el efecto de la temperatura en la viscosidad de las soluciones de CMC-T. La regla de la figura 5 proporciona un significado conveniente de estimación del efecto de los cambios de temperatura en la viscosidad de las soluciones.

Las soluciones de CMC-T son Anti Newtonianas en el hecho de que el valor del flujo, no varía directamente con la aplicación de la fuerza. Además son pseudoplásticas, pudiendo presentar Tixotropía.

Tixotropía es el fenómeno por el cual una solución muestra un aumento en la viscosidad aparente, cuando se le permite permanecer en reposo por cierto tiempo.

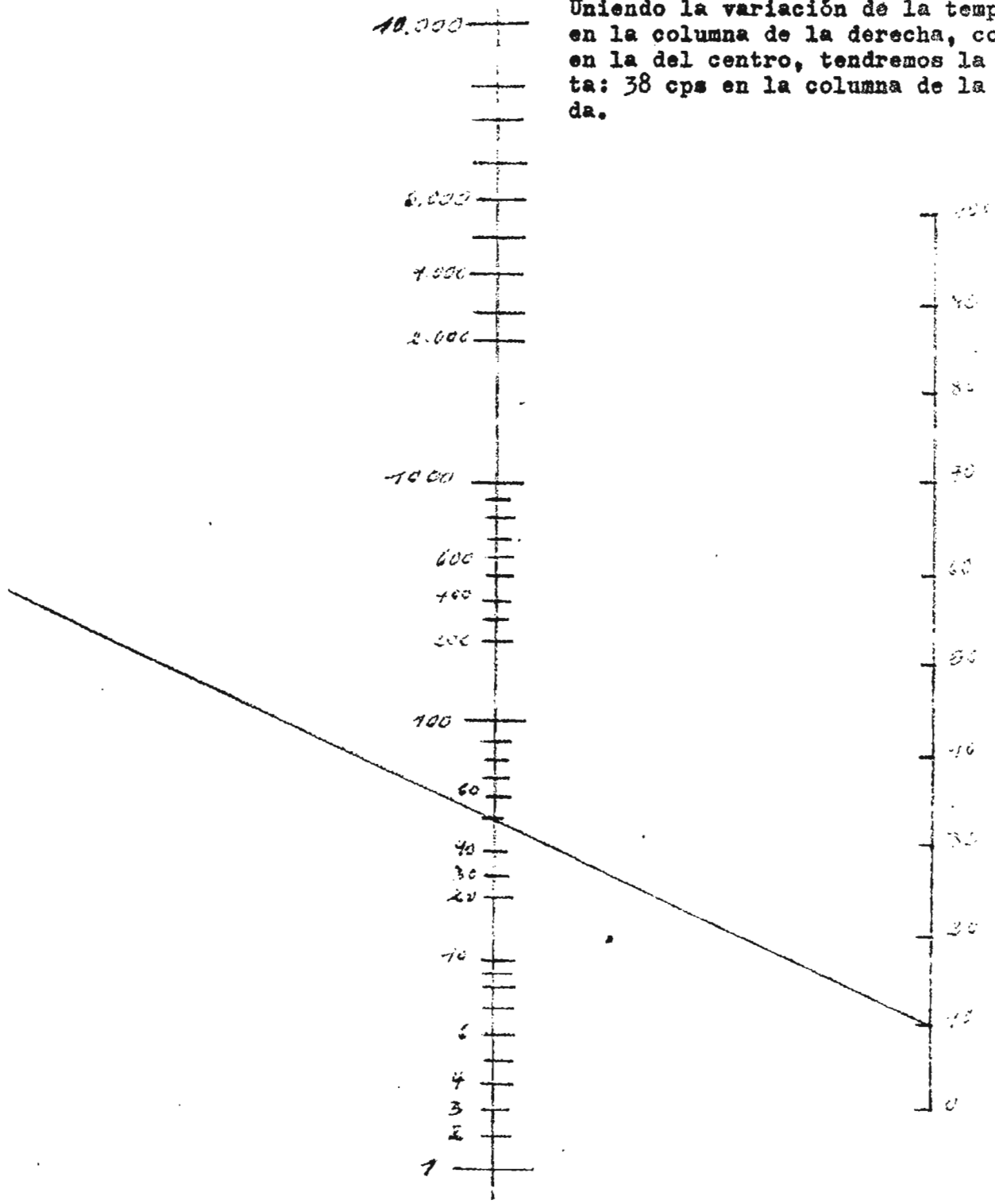
Al agitar la solución, se reducirá ésta viscosidad aparente lo que hará que la solución se vuelva más fluida. Este proceso es reversible y cuando las fuerzas se descontinúan, volverá

FIGURA # 4. EFECTO DE LA CONCENTRACION EN LA VISCOSIDAD DE LAS SOLUCIONES, CMPS.



GRA # 5. GRAFICA PARA DETERMINAR LA VISCOSIDAD DE LAS SOLUCIONES DE CMC-T.

Ejemplo.-un usuario de CMC-T encuentra que una solución al 2% de CMC-7LT, tiene una viscosidad de 50 cps a 25°C y quiere saber cual sería la viscosidad si se incrementa la temperatura en 7. Uniendo la variación de la temperatura en la columna de la derecha, con 50 en la del centro, tendremos la respuesta: 38 cps en la columna de la izquierda.



a ocurrir un aumento en la viscosidad aparente.

En soluciones de baja viscosidad ó baja concentración, el efecto de Tixotropía es tan pequeño que casi es nulo. Este fenómeno es deseado frecuentemente en ciertas aplicaciones, sin embargo, donde se requieren soluciones relativamente no Tixotrópicas, se sugiere usar el grado apropiado de CMC-T.

La viscosidad se mide con un viscosímetro Brookfield, usando un proceso estandar en la preparación de la solución, una descripción detallada del método empleado, se dá en el punto VII.

Estabilidad de las soluciones de CMC-T.- Bajo condiciones normales, las soluciones de CMC-T, poseen: buena viscosidad, estabilidad y requieren poco ó ninguna atención especial. Sin embargo, en bodegaje prolongado puede ocurrir debido a la pérdida de viscosidad una Despolimerización a través de la oxidación -- ácido-hidrólisis ó al ataque bacterial. Bajo condiciones normales, donde las soluciones de CMC-T son usadas a los dos ó tres días, la estabilidad de la solución no causa ningún problema.

Preservativos.- Si una solución de CMC-T no fuera usada a los pocos días de ser elaborada, se recomienda un preservativo para prevenir un ataque bacterial, aunque las soluciones esteriles, pueden ser embodegadas por largo tiempo, no son las mejores en la mayoría de las aplicaciones industriales y pueden tener pérdida de viscosidad a través del ataque bacterial.

A continuación nombramos unos de los preservativos usados para esos fines:

TABLA 6.

Fenoles Clorinados	Aceite de Pino
Asetato de Fenil Mercurio	Preventol
Nitrato de Fenil Mercurio	Benzoato de Sodio
Dowicide A	Acido Sórbito
Dowicide G	Thimerosal
Formaldehido	Timol
Hidroxiquinoleína	Zophirán
Yodine	Nicon P
Metil Parasop	Dowicil 100
Fenol	Dioxin.

Viscosidad de HEC.- Las soluciones de HEC pueden ser preparadas para dar varios valores de viscosidad a la temperatura ambiente, tales soluciones son No Newtonianas en derrame, puesto que cambian su viscosidad al quererlas separar.

En la HEC-R el porcentaje de hidratación ha sido inhibido para que cuando se disperse en agua, las partículas se separen y formen dispersiones instantáneas y libres de aglutinamiento. Este procedimiento especial, retarda la formación de geles en la superficie y causa dilatación y dispersión en las partículas en vez de que éstas se aglomeren en pelotas, así, se obtendrán fácilmente soluciones claras, suaves y viscosas en corto tiempo al añadir HEC-R al agua, batiendo suficiente para asegurar una dispersión equitativa y prevenir la sedimentación, permitiendo luego que la mezcla repose para una hidratación completa.

La HEC-R está diseñada para una fácil dispersión con equi-

de soluciones y de operaciones complejas de calentamiento y enfriamiento.

Efecto de la concentración.- Cuando la HEC se disuelve en agua, la viscosidad de las soluciones acuosas aumenta rápidamente con la concentración como vemos en la figura 6.

Las bandas muestran el margen de viscosidad que puede obtenerse de cada uno de los tipos estándar de HEC, la relación viscosidad-concentración es casi lineal.

El porcentaje de la solución es afectado por la temperatura y el pH del agua como nos indican las figuras 7 y 8.

Las altas temperaturas y el pH favorecen la hidratación ó sea el tiempo en el cual la viscosidad comienza a desarrollarse instantáneamente, causando coagulación en las partículas.

La HEC-R se dispersa rápidamente en agua a 25°C con un pH que varía de 2 a 8, para mejores resultados, la HEC-R debe ser añadida al agua en un pH neutro y a la temperatura ambiente.

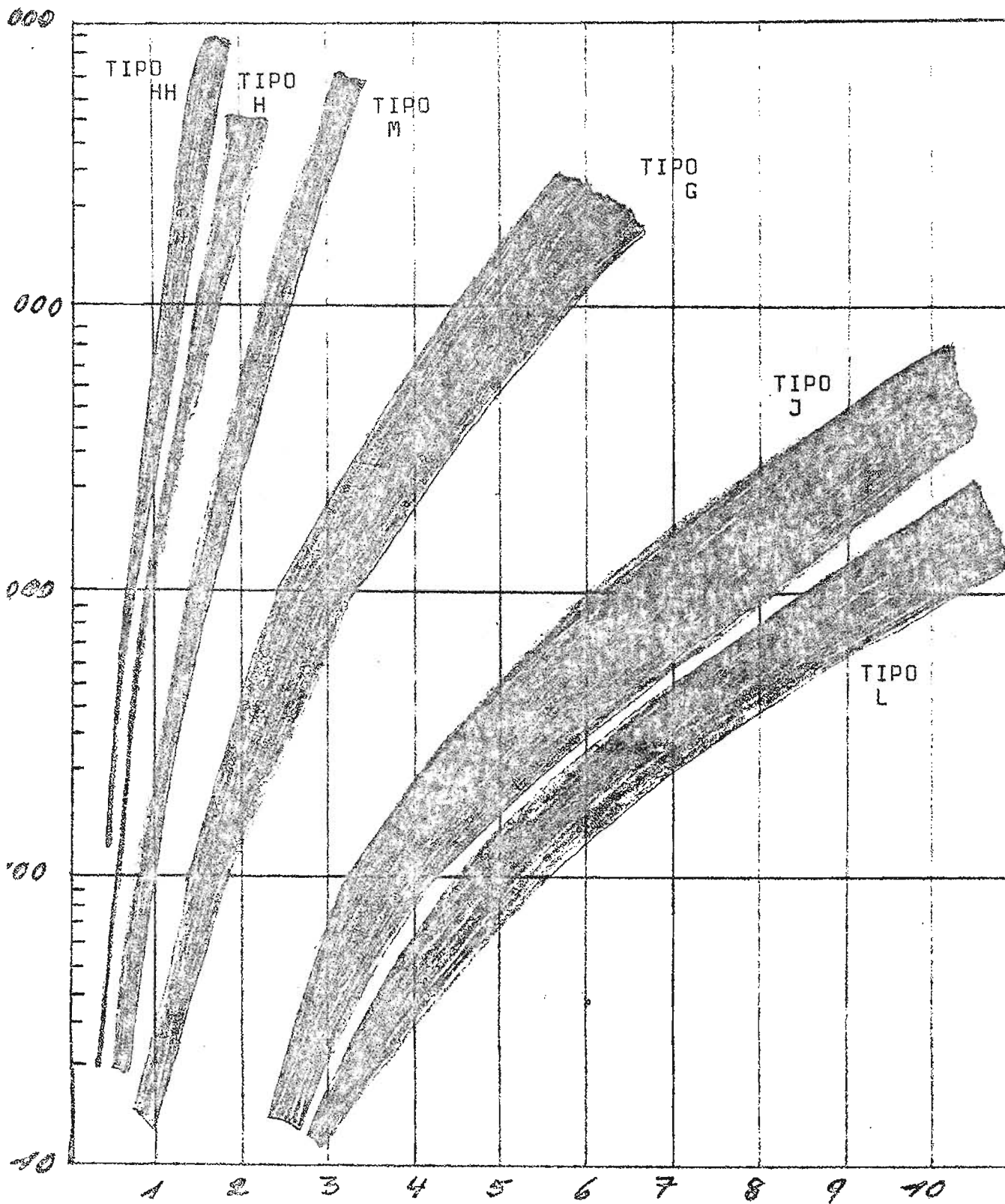
Mezclas.- Dos de los tipos de viscosidad de la HEC pueden ser mezclados para obtener una viscosidad intermedia. Debido a que la viscosidad es una función exponencial, el resultado de la mezcla no es aritmético pero puede predecirse; está basado en la ecuación de Arrhenius:

$$\log n = Kc$$

Para calcular la viscosidad de la mezcla de dos tipos diferentes, puede usarse la siguiente ecuación:

$$\log V_s = \frac{n}{100} \log V_1 + \frac{(100-n)}{100} \log V_2$$

FIGURA # 6. EFECTO DE LA CONCENTRACION Y VISCOSIDAD EN LAS SOLUCIONES ACUOSAS DE HEC.



GRA 7. EFECTO DEL pH Y LA TEMPERATURA EN EL TIEMPO DE
HIDRATACION DE LA ETIL CELULOSA. (HEC).

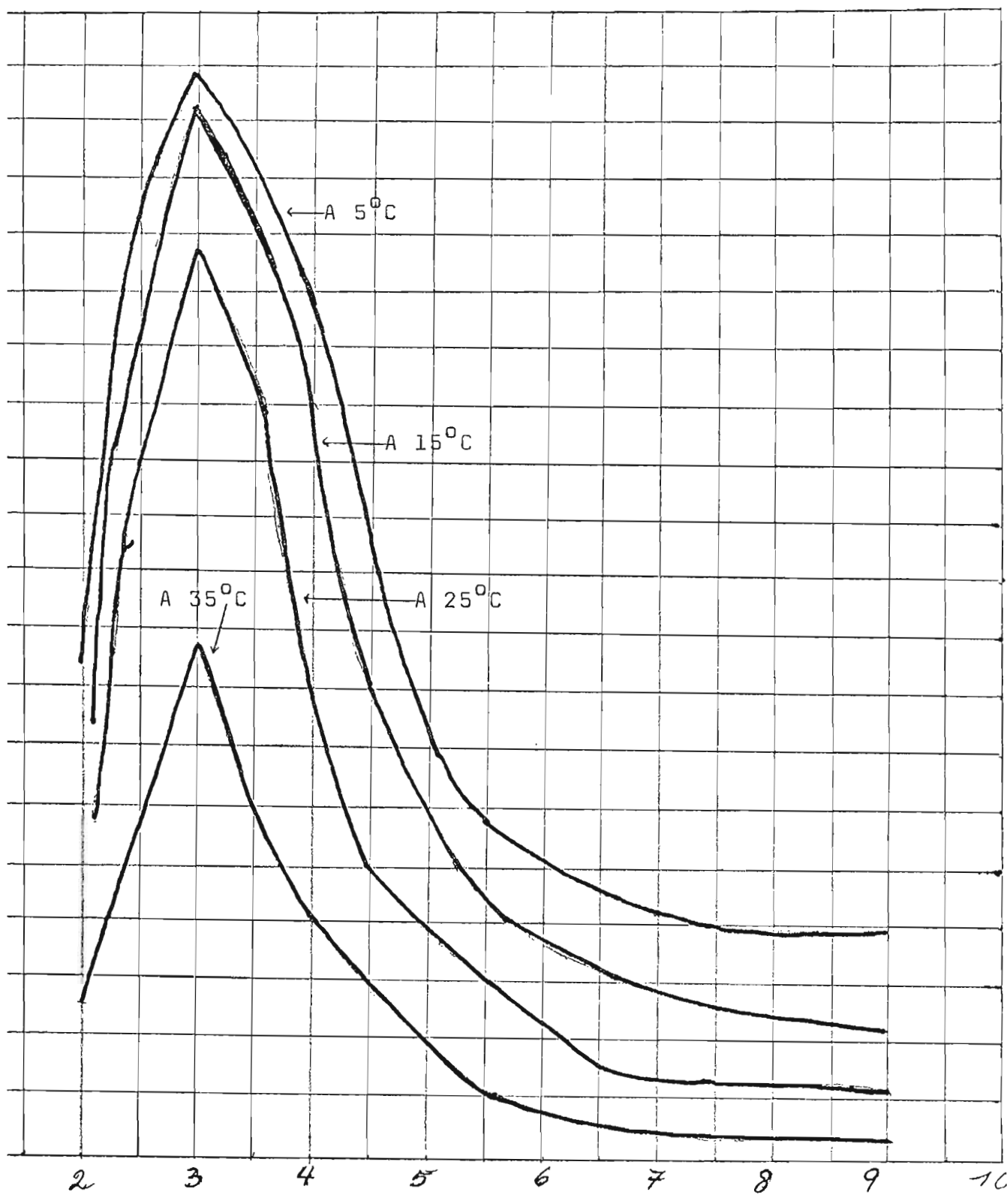
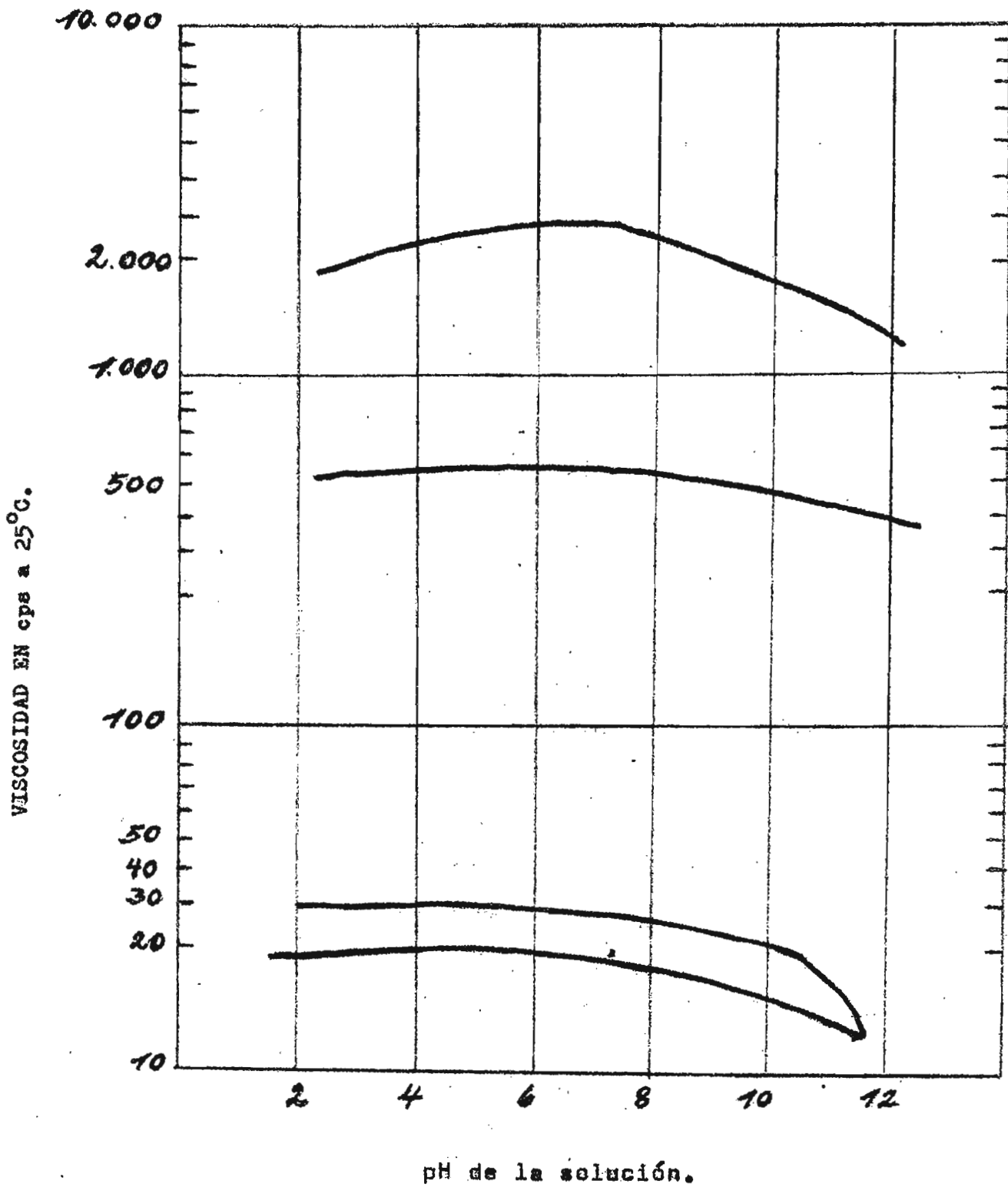


FIGURA # 8. EFECTO DEL pH EN LA VISCOSIDAD DE LAS SOLUCIONES DE HEC.



Donde V_s = Viscosidad de la mezcla
 V_1 = Viscosidad del primer componente
 V_2 = Viscosidad del segundo componente
 n = porcentaje por peso, del primer componente.

Todas las viscosidades deben ser determinadas a la misma concentración y expresadas en las mismas unidades.

Mientras que el valor de la viscosidad de las mezclas -- puede ser calculado con la fórmula anterior, es más conveniente leer de la carta de mezclas de la figura nueve.

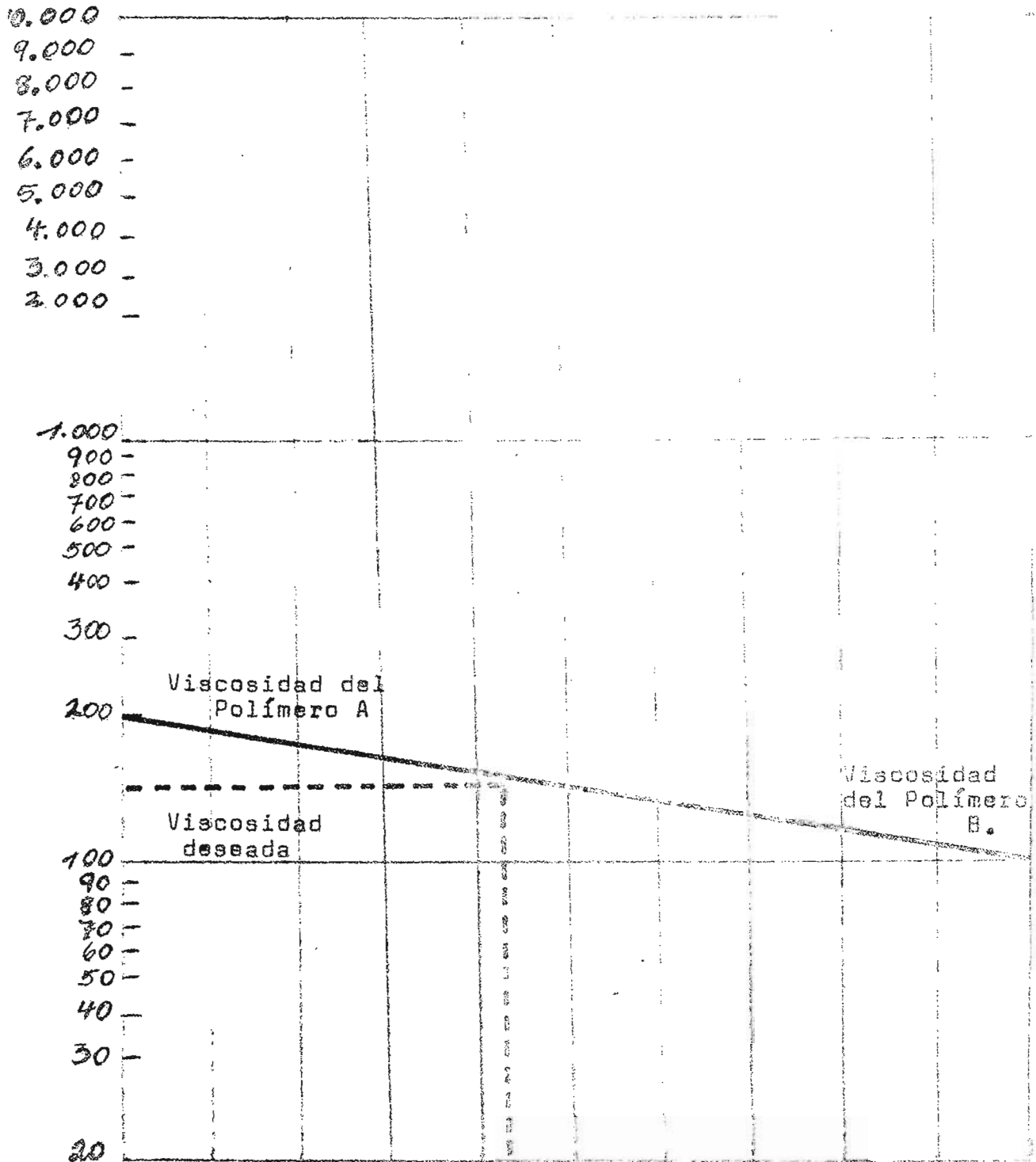
Usando la carta de mezclas, puede determinarse el resultado de la mezcla de varias cantidades de diferente viscosidad ó pueden determinarse las cantidades de HEC de dos tipos de -- viscosidad conocida, para alcanzar la viscosidad deseada.

Un ejemplo del uso de la carta de mezclas sería: supongamos que se desea obtener una solución que tenga una viscosidad de 150 cps al 5% de concentración y que los productos disponibles consistan en: HEC-J de 200 cps al 5% de concentración, Polímero A y HEC-L de 100 cps al 5% de concentración, Polímero B.

Dibujamos una línea conectando éstas dos viscosidades - (la línea gruesa de la carta), el punto en el cual ésta línea intercepta la línea de la viscosidad deseada (línea de puntos): 150 cps, se fija; leyendo el porcentaje en la parte inferior de la carta, la solución para éste ejemplo es que: 42% de la solución de HEC-L y 58% de solución de HEC-J darán una solución con viscosidad de 150 cps.

Efecto de la tención.- Pequeñas cantidades de HEC dispersas

FIGURA # 9. CARTA DE MEZCLAS DE MEC.



centaja											
mero A	100	90	80	70	60	50	40	30	20	10	0
ntaje	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100

en agua, modifican grandemente sus propiedades. El cambio inmediato que resulta es el aumento en la viscosidad.

Un aspecto interesante de éste aumento de viscosidad, es el hecho de que una solución parece tener un amplio rango de viscosidades cuando se le somete a diferentes condiciones de fuerza física. Estas condiciones, pueden referirse convenientemente como: tensiones altas, intermedias y bajas.

Por ejemplo esparciendo un líquido como que si éste fuera una loción ó un unguento, sería tensión alta. Por otra parte, después de que el líquido ha sido aplicado, la gravedad y la tensión superficial controlan el derrame, éstas fuerzas son condiciones de baja tensión.

La tensión intermedia puede ser tipificada al vaciar el líquido contenido en una botella.

Así, si una solución de HEC de alta viscosidad, parece ser un sirope viscoso cuando se vacía de una botella, al mismo se conducirá como un líquido fluente cuando se aplica como loción y al removerse la tensión alta se convertirá instantaneamente a una consistencia fluida, éste tipo de conducta en su fluidéz es llamado: pseudoplástico ó No newtónico, la cual difiere de la consistencia que depende del cambio de tiempo, la que anteriormente llamamos Tixotropía.

Entre más bajo sea el peso molecular, menor cambio en la viscosidad ocurrirá, según varíen las condiciones de tensión.

soluciones de HEC, hacen que sean menos pseudoplásticas y no -
Newtónicas que las de alto peso molecular, como son las solu--
ciones de polímeros.

Los márgenes de viscosidad para la CMHEC son los siguien-
tes, medidos con el viscosímetro Brookfield al 2% de concentración
y a 25°C.

TABLA 7.

Tipo	Viscosidad en cps
CMHEC-43L	20-100
CMHEC-37L	25-50
CMHEC-37M	200-1.000

Por los datos de viscosidad-concentración proporcionados
en la tabla 7, se sugiere que las soluciones en "stock" para
diluir posteriormente a temperatura ambiente, no deben contener
más del 5% de CMHEC, pues soluciones con mayor concentración, -
forman goles casi firmes al estar en reposo.

CMHEC tipo 37L

Datos generales de Viscosidad-Concentración en agua a 25°C.

Porcentaje	Viscosidad en cps
1	7
2	35
4	450
6	3000

Las figuras 10 y 11 nos dón la curva de la relación entre la -
concentración y viscosidad de las soluciones de CMHEC-37L,37M y
43L.

FIGURA # 11. RELACION ENTRE CONCENTRACION Y VISCOSIDAD PARA SOLUCIONES DE CMHEC-43L.

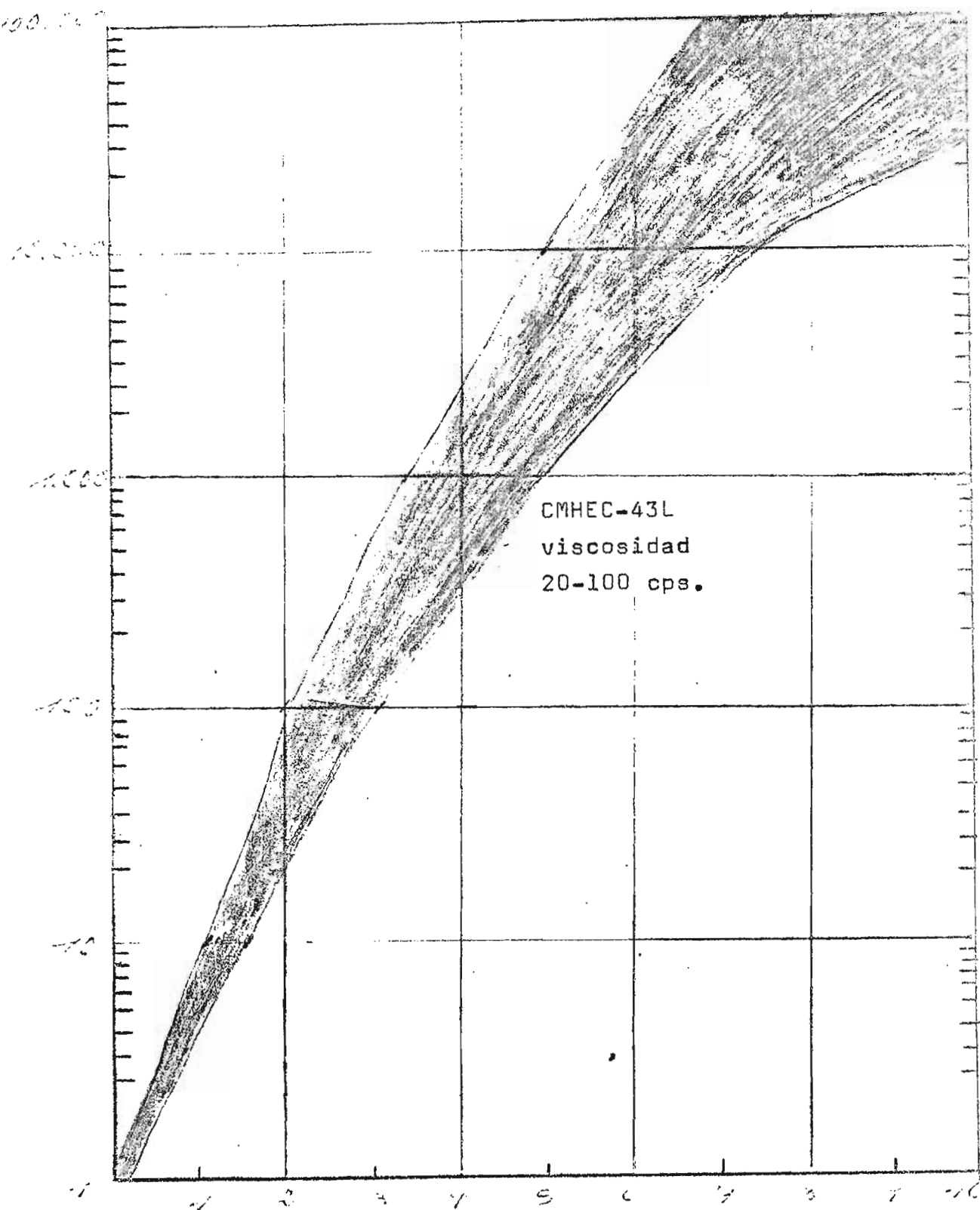
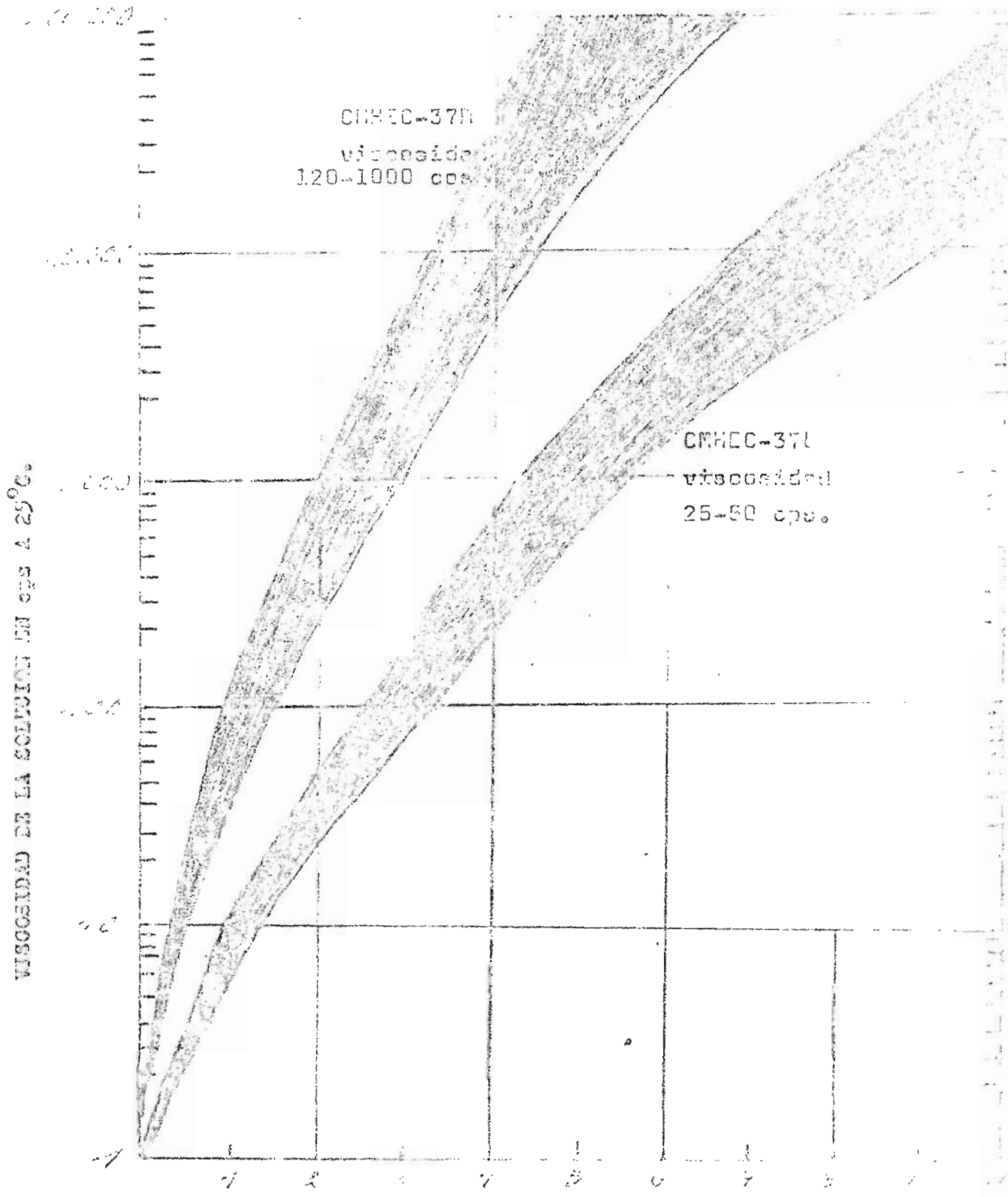


FIGURA # 10. RELACION ENTRE CONCENTRACION Y VISCOSIDAD
 PARA SOLUCIONES DE CMHEC-37M y CMHEC-37L.



Viscosidad medida con el viscosímetro Brookfield, a 25°C, de concentración y 25°C.

IV. SOLUBILIDAD.

La mayoría de los tipos de CMC-Tec, son solubles en agua fría ó caliente, el porcentaje de solubilidad no aumenta con la temperatura, pero sí con el grado de sustitución.

Debe tenerse gran cuidado al preparar las soluciones, a fin de asegurarse que las partículas estén bien dispersas y húmedas; hay que evitar el hinchamiento prematuro de las partículas de CMC-Tec, causado por la inmediata disolución de unos pocos gránulos, que luego forman una cubierta altamente viscosa, casi gelatinosa, alrededor de los gránulos que no se han solubilizado.

Efecto del pH en la solubilidad.- La solubilidad de la CMC-Tec es afectada por el pH, la CMC-Tec alcanza su máxima viscosidad entre un pH 7-9, aunque solamente ocurran pequeñas variaciones entre un pH 5-11. A mayor pH bajo 11, la solubilidad de la CMC-Tec mejora y la viscosidad baja.

En los ácidos, cuando el pH alcanza un valor cercano a 3, hay un pequeño aumento en la viscosidad.

Un pH más bajo, ocasiona precipitación de la forma del ácido libre de la CMC-Tec. La tolerancia exacta de la CMC-Tec a los ácidos varía con los tipos de ácidos y el grado de sustitución. En general, según aumenta el grado de sustitución, la tolerancia al ácido llega a ser mayor.

Procedimiento para medir la humedad.- 1.- Pese dos muestras de 0,5 g, con una exactitud de 0,001 g, en latas de humedad con tapadera, previamente secadas y pesadas.



tras en un horno, manteniendo la temperatura durante tres horas a $105 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, enfríelas en un desecador y pése las.

3.- Regrese las muestras al horno por 45 minutos, enfríe y pese, si el peso de la segunda pesada, no está dentro del margen de 0,005 g comparado con el de la primera, repita por períodos de 45 minutos, hasta que dos pesadas subsiguientes estén de acuerdo. Luego usando el peso seco más bajo que se halla obtenido, calcular el porcentaje de humedad de la manera siguiente:

$$\frac{\text{Peso de la muestra original} - \text{Peso después de secado}}{\text{Peso de la muestra original}} \times 100 = \% \text{ de HUMEDAD.}$$

Solubilidad de la HEC.- Como polímero soluble en agua la HEC es esencialmente insoluble en solventes orgánicos, sin embargo es parcialmente soluble en algunos de ellos. Generalmente aquellos que son solubles en agua ó que tienen grupos polares, muestran algún efecto.

Los resultados de la tabla 8, se obtuvieron al añadir 1 g de HEC a 100 g del solvente a temperaturas de: 25°C (frío) y -- 55-60 (caliente).

La HEC se disuelve rápidamente en agua helada ó caliente, dando soluciones suaves, claras y uniformes.

Las soluciones de HEC no forman geles al calentarse, ni aún cuando el agua hierva. Sin embargo, como la mayoría de espesantes solubles en agua, las partículas tienden a aglomerarse formando pelotas cuando se ponen en contacto con el agua, de esta forma, el tiempo requerido para alcanzar una disolución com

TABLA 8. SOLUBILIDAD DE HEC EN SOLVENTES ORGANICOS.

	Frío a 25°C	Caliente a 55-60°C
ALCOHOLER.		
Metanol, frío y caliente, Anhidro.	Insoluble	Insoluble
Etanol, frío y caliente, Anhidro.	Insoluble	Insoluble
Etanol en agua, 70:30 por peso.	Parcialmsol.	Parcialm sol.
60:40 por peso.	Parcialm sol.	Parcialm sol.
30:70 por peso.	Soluble.	Soluble.
ESTERES.		
Lactato de Etilo	Insoluble	Insoluble
Salicilato de Metilo	Insoluble	Insoluble
GLICOLER		
Etilen glicol	Se infla	-----
Glicerina	Se infla	Parcialm sol
Propilen glicol	Se infla	Parcialm sol
ACIDUR		
Formico (90%)	Soluble	-----
Acetico glacial	Insoluble	-----
MISCELANERUR		
Anilina	Insoluble	Insoluble
Sulfóxido de dimetilo	Soluble	Soluble
n-acetil etanolamina	Insoluble	-----
Espíritus vineros	Insoluble	-----
Tolueno	Insoluble	-----
Hexano	Insoluble	-----

TABLA 8B.

COMPATIBILIDAD DE LA HEC CON SOLUCIONES DE SALES INORGANICAS.

Base. Un mililitro de HEC-250, se agregó a 15 g de la solución de s

Clave. C=Compatible. P=Precipita. MP=Muy poco soluble.

	Concentración de sal			Concentración de	
	10%	50% ó Saturada		10%	50% Saturada
Nitrato de Aluminio	C	C	Nitrato de Plata	C	P
Sulfato de Aluminio	C	P	Carbonato de Sodio	MP	P
Cloruro de Amonio	C	C	Cloruro de Sodio	C	C
Nitrato de Amonio	C	C	Dicromato de Sodio	C	C
Sulfato de Amonio	C	P	Perbromato de Sodio	--	P
Cloruro de Calcio	C	C	Nitrato de Sodio	C	P
Nitrato de Calcio	C	C	Perborato de Sodio	C	C
Nitrato de Cromo	C	C	Sulfato de Sodio	P	P
Sulfato de Cromo	C	C	Sulfato de Sodio	C	P
Sulfato Disódico	P	P	Tiosulfato de Sodio	P	P
Cloruro Férrico	C	P	Cloruro de Estaño	C	C
Sulfato Férrico	C	C	Cloruro de Zinc	C	C
Cloruro Ferroso	C	C	Nitrato de Zinc	C	C
Cloruro de Magnesio	C	C	Sulfato de Zinc	C	P
Nitrato de Magnesio	C	C			
Sulfato de Magnesio	C	P			
Cianuro de Potasio	C	C			
Perocianuro de Potasio	C	P			
Metasulfito de Potasio	C	C			

En general, los tipos de baja viscosidad, se disuelven más fácilmente que los de alta viscosidad, las soluciones de una - variedad H de HEC, no deben ser preparadas en soluciones a concentraciones mayores de 2%.

El grado R de HEC soluciona los problemas de aglomeración y disolución lenta, dispersándose fácilmente.

Se sugiere usar los mismos procedimientos de la preparación de las soluciones de CMC-T para la HEC.

Aunque la HEC es un éter celuloso y por lo tanto su estructura relacionada con muchos otros polímeros solubles en agua -- derivados de la celulosa, difiere marcadamente de ellos.

Las diferencias pueden observarse más fácilmente, en las propiedades de sus soluciones en agua.

Insolubilidad de las películas de HEC: Las películas de HEC pueden insolubilizarse mediante ligamento cruzado de los - grupos Hidroxilo, con un componente polifuncional, controlando la cantidad de reactivo añadido, o de obtenerse o si cualquier grado de insolubilidad. Un sin número de sustancias son capaces de ejecutar la reacción de ligamento cruzado. Usando un cuchillo de humedad de 100 mm de espesor, el promedio del espesor de una película seca es de 4 mm. Las películas son curadas calentán--dolas durante cinco minutos a 150°C.

CMHEC

CARBOXY METIL HIDROXI ETIL CELULOSA DE SODIO.

Las soluciones de CMHEC, pueden prepararse fácil y rápida-

2.- El agua está caliente. 3.- Se aplica agitación al máximo y
 4.- Cuando se añade la CMHEC al agua en el porcentaje apropiado. Las partículas secas deben separarse individual y no amontonadamente, cuando se ponen en contacto con el agua, esto acelera la dilatación de las partículas, siendo éste el primer paso para su dispersión en el agua.

Si las partículas secas se hinchan al ponerse en contacto con el agua y éste apoltonamiento no se disuelve inmediatamente, se forma una capa firme, dilatada, sobre la superficie, la cual produce terrenos que son difíciles de dispersar y romper.

La forma de preparar las soluciones, para evitar aglutinación, es idéntica para la dada por la CMC-T.

Soluciones más suaves de CMHEC pueden obtenerse, al pasarlas por un homogenizador ó un molino coloidal.

Una dispersión molecular más completa, da por resultado, el mejoramiento de la claridad y suavidad de la solución.

La CMHEC puede disolverse directamente en agua, es conveniente que las soluciones de "stock" tengan a lo sumo del 3 al 5%. Tales soluciones en agua pueden estar sujetas a ataques microbianos si no se mantienen esterilizadas, para evitarlo pueden añadirse preservativos.

Algunos de los preservativos más convenientes son: Formaldehido, Aceite de Pino, Nutil Parasop, Dovicido G y Fenol.

Solubilidad en solución.- Una de las propiedades sobresalientes de la CMHEC es su amplia compatibilidad con varias sales.

En las tablas 9 y 10 damos v rios resultados.

Solubilidad en medio ácido .- El tipo 37 de CMHEC es de mucho interés para dar viscosidad en medio ácido. Por ejemplo, una solución al 2% puede ser diluida con Acido Acético glacial, hasta que se formen nubes, 100 cc de la solución de CMHEC requieren 28 g de Acido Acético glacial para alcanzar el punto de formación de nubes, el PH a éste nivel es de 3; dichos puntos se obtienen a pH 2,8 con el Acido Sulfúrico y 2,1 a 2,2 con Acido Nítrico y Acido Clorhídrico.

Solubilidad en solventes orgánicos.- Soluciones acuosas de CMHEC al 1-2% pueden ser diluidas con etanol en igual volúmen, antes de que ocurra la precipitación, soluciones más concentradas tolerarán menos la disolución.

Otros componentes tales como los Glicoles y Glicerina pueden ser tolerados en cantidades menores.

Las soluciones de CMHEC-37 son más tolerantes a éstos Polioles que las del tipo 43, aunque ambas son bastante inertes a todos los solventes orgánicos tales como: Cetona, Esteres, Alcoholes puros, Éteres, Hidrocarburos y Solventes clorinados.

TABLA 9. CMHEC AL 1% EN SOLUCIONES DE SAL.

Base. 1% de solución de CMHEC disuelta en una solución de sal. Apariencia anotada después de tres días en reposo a -- 25-30°C.

en solución.	CMHEC-43	CMHEC-37
aCl	Parcialmente soluble	Soluble
a ₂ SO ₄	Insoluble	Insoluble
a ₃ PO ₄	Parcialmente soluble	Soluble
aH ₂ PO ₄	Parcialmente soluble	Soluble
aOOC CH ₃	Insoluble	Parcialmente soluble
H ₄ Cl	Parcialmente Soluble	Soluble
H ₄ OOC CH ₃	Insoluble	Parcialmente soluble
ripolifosfato de sodio, saturado	Insoluble	Insoluble
en solución.		
aCl (1)	Soluble	Soluble
a ₂ SO ₄ (1)	Soluble	Soluble
a ₃ PO ₄ (1)	Soluble	Soluble
aH ₂ PO ₄ (1)	Soluble	Soluble
a OOC CH ₃ (1)	Soluble	Soluble
H ₄ Cl (1)	Soluble	Soluble
H ₄ OOC CH ₃	Soluble	Soluble
aCl ₂	Insoluble	Soluble
aCl ₂	Insoluble	Soluble
nSO ₄	Parcialmente soluble	Soluble
iSO ₄	Parcialmente soluble	Soluble
iCl ₂	Parcialmente soluble	Soluble
nSO ₄	Insoluble	Soluble
l ₂ (SO ₄) ₃	Parcialmente soluble	Soluble
r ₂ (SO ₄) ₃	Insoluble	soluble
e ₂ (SO ₄) ₃	Insoluble	Parcialmente soluble

Estas pruebas fueron hechas, mezclando partes iguales de: solución al 2% de CMHEC con 20% de solución de sal, para dar 1% de dispersión de CMHEC en 10% de solución de sal.

TABLA 10. CMHEC al 1% en solución de 5% de sales.

Base. mezcla volúmenes iguales de: 2% de soluciones acuosas con 10% de solución de sal; bátalo, observe la aparición después de tres días. El resultado es una dispersión de 1% de celulosa en 5% de sal.

Entración de sal 5%		CMHEC-43 (0.02)	CMHEC-37 (0.014)
cloruro de Sodio	(0.73) ⁽¹⁾	Soluble	Soluble
2	(0.98)	Soluble	Soluble
2	(0.48)	Parcialm soluble	Soluble
$CO_3)_2$	(0.38)	Soluble	Soluble
4	(0.62)	Soluble	Soluble
$NO_3)_2$	(0.50)	Parcialm Soluble	Soluble
4	(0.65)	Soluble	Soluble
2	(0.77)	Soluble	Soluble
$CO_3)_2$	(0.55)	Soluble	Soluble
CO_4	(0.47)	Casi soluble	Soluble
$SO_4)_3$	(0.43)	Parcialm soluble	Soluble
3	(1.12)	Soluble	Soluble
$SO_4)_3$	(0.76)	Parcialm soluble	Parc.soluble
3	(0.94)	Gel	Gel
$CO_3)_3$	(0.63)	Parcialm soluble	Parc.soluble
4	(0.63)	Parcialm soluble	soluble
2	(0.74)	Soluble	Soluble
$CO_3)_3$	(0.60)	Parcialm soluble	Soluble
$SO_4)_3$	(0.75)	Insoluble	Soluble
3	(0.92)	Insoluble	Insoluble
4	(0.64)	Soluble	Soluble
x	(0.26)	Soluble	Soluble
acetato de Sodio	(0.34)	Soluble	Soluble
CO_4	(0.29)	Soluble	Soluble

Los números entre paréntesis, se refieren a la concentración de sal en la solución, expresada como g. equivalente/litro ó normali-

V. COMPATIBILIDAD CON OTROS MATERIALES.

La CMC-T es compatible con la mayoría de las sustancias - solubles en agua, tales como el Etanol y la Acetona.

Ya que la CMC-T es una sustancia iónica, muchas sales ionizadas reaccionan con ella y a través del intercambio de iones, puede haber cambios en la viscosidad, solidificación y aún en la precipitación.

En general, los cationes monovalentes forman sales solubles con la CMC-T y los polivalentes, pueden formarlas insolubles. Las soluciones de CMC-T, pueden tolerar concentraciones más altas de cationes divalentes que de trivalentes.

El agua es usada generalmente como el solvente más común de la CMC-T.

Los plastizantes solubles en agua, tales como la glicerina y la Etenolamina, también pueden ser usados en combinación con la CMC-T.

Las películas de CMC-T son solubles y no son afectadas por: aceites, grasas y otros hidrocarburos. En los usos donde se emplea la formación de película, la resistencia a los Hidrocarburos, aceites vegetales y ceras, es especialmente útil.

La EHEC tipos 55 y 75 es soluble en agua, son compatibles con todos los ácidos y bases diluidos y con soluciones al 10% ó saturadas de: Nitroto Fosfórico y Ferrico, Cloruro de Zinc, Ferricianuro de Potasio, Dicromato de Sodio y Perborato de Sodio, siendo también compatible en alto grado con: Plastizantes, emulsificantes y surfactantes.

La Administración de Drogas y Alimentos del Departamento de Salud, Educación y Bienestar Social de los EE.UU ha incluido la HEC en la lista de los materiales que se pueden usar en adhesivos, cubiertas y polímeros que están en contacto con los alimentos ó sea artículos de metal, papel ó cartón que se utilizan en el empaque de alimentos, aclaramos que la HEC puede utilizarse en películas destinadas al empacamiento de alimentos, pero no como aditivo directo en los mismos.

En su tolerancia por otros materiales, la HEC excede a muchos otros polímeros solubles en agua. Trataremos de ver los tipos de Compuestos con los que la HEC puede formularse. Para tener una idea clara, la HEC se añadió a la concentración dada al material de prueba, mezclando poco a poco, para asegurar la disolución completa de la HEC.

La densidad y viscosidad de cada solución, fueron determinadas dos días de una hora de preparadas y mantenidas 48 horas a la temperatura ambiente.

1. Emulsiones Látex, en las tres emulsiones típicas que fueron probadas, la HEC demostró ser completamente compatible. En una concentración de 0,5%, la HEC contribuyó significativamente a la viscosidad.

2. Polímeros celulósicos solubles en agua, la HEC puede ser usada con otros polímeros celulósicos solubles en agua, sin ningún efecto inesperado. Cuando se combinan con látex gomas, se forman soluciones: Claras. Homogéneas y de alta viscosidad. Sin embargo hay que tener notar el inesperado aumento en la

viscosidad cuando se añade HEC tipo H a un polímero celuloso aniónico soluble en agua CMC-4H y CMC-7H.

3. Resinas solubles en agua, la HEC muestra un amplia tolerancia por muchas resinas solubles en agua. De los tres tipos de resinas solubles en agua, evaluados, ninguno resultó ser incompatible con la HEC. Sin embargo, hay que hacer notar el aumento anormal en la viscosidad al mezclarla con Elnanol, O.

4. Gomas naturales, la HEC puede usarse combinada con gomas naturales sin que se produzcan efectos indeseados.

5. Preservativos, la HEC puede ser usada y es compatible con una gran variedad de preservativos solubles en agua. De todos los que fueron investigados, solamente uno produjo efectos no deseados: Dovicide G el cual, en altas concentraciones produjo un aumento inmediato en la viscosidad.

6. Surfactantes ó Detergentes Sintéticos.- los cuatro tipos de detergentes sintéticos: aniónicos, catiónicos, anfóteros y no iónicos, fueron evaluados con HEC, no resultando ningún efecto indeseable e excepto con Estearato de Sodio, que se produce un considerable aumento en la viscosidad.

Hacemos notar que los componentes no iónicos: Igepal 200 y Span 60, son solo ligeramente solubles en agua, teniéndolo en cuenta para la apariencia de la solución.

7. Desespumantes, dispersiones de Silicones en aceite, emulsiones de Silicones y desespumantes orgánicos, pueden usarse con HEC sin ningún efecto indeseable.

8. Plastizantes. Los plastizantes no afectan la calidad de

9. Proteínas. (También considerar resinas solubles en agua). En general, las proteínas tienden a aumentar su viscosidad -- cuando se mezclan con HEC, parece que en cierto momento, la interacción entre un constituyente de la proteína y la HEC, causa cambios poco corrientes en la viscosidad.

Gelatina, Bloom 200 tipo A y Caseinato de Sodio, son ejemplos de ello.

10. Solventes Orgánicos, la HEC tiene mayor tolerancia para los solventes orgánicos solubles en agua, que los derivados iónicos. También la HEC tiene mayor tolerancia para los solventes polares, que aquellos coloides solubles en agua con menos características polares.

11. Tintas fluorescentes ó Abrillantadores ópticos, de tres clases evaluados, todos mostraron un marcado efecto en la viscosidad de la HEC, aumentándola considerablemente, sin ningún efecto en la apariencia de la solución.

12. Desinfectantes Cuaternarios. Surfactantes catiónicos. No ocurre ningún efecto anormal cuando se agrega HEC a Hyamine 2389, sin embargo con Arquad 12-50 y Hyamine 16-22, en altas concentraciones, se puede producir un aumento anormal en la viscosidad.

13. Sales Inorgánicas, en general, debido a su carácter no iónico, la HEC muestra una amplia tolerancia para las sales inorgánicas, asimismo, es relativamente estable en ácidos y bases fuertes. Las excepciones a ésta tolerancia son las siguientes:

TABLA 11.

SALES QUE PRODUCEN ALTA, NORMAL Y BAJA VISCOSIDAD CON HEC.

Sal	Viscosidad	Concentración %
Sulfato de Cobre	alta	saturada
Clorhidróxido de Aluminio	alta	15
Persulfato de Potasio	normal, baja al almacenarla.	0,1
Permanganato de Potasio	baja	1-5

Los tipos de CMHEC son compatibles en solución y películas con CMC, MC y Gelatina. En la gelatina, la CMHEC es compatible en una solución que contenga: 6% de Gelatina, 2% de CMHEC y 92% de agua, dando la apariencia de película. La CMHEC es también compatible en películas que han sido hechas con ésta fórmula: 5 partes de Glicerina, 10 partes de Gelatina, 5 partes de CMHEC y 80 partes de agua, tales películas se dilatan más en agua helada, pero no se disuelven tan rápidamente como las películas de gelatina-glicerina.

Ambos grados de CMHEC son miscibles con gomas naturales, tales como: Goma Arábiga, Tragacanto y Alginato de Sodio dando combinaciones turbias. Coloides cargados positivamente tales como: Rosinamina ó Cetil Trimetil Bromuro de Amonio, en solución con CMHEC, se causan mutua precipitación.

VI. APLICACIONES.

Los grados superiores de CMC-T, son reconocidos como seguros para usarse en productos para emplear alimentos, según la ordenanza de aditivos para alimentos, publicada en el Registrador Federal el 31 de Enero de 1961.

El peso molecular extremadamente alto de los grados H y HH de la EHEC-75, lo mismo que su solubilidad en agua y ciertos sistemas solventes orgánicos, hacen de éste producto, un espesador útil y versátil para sistemas acuosos y orgánicos, por ejemplo la EHEC-75HMR es el espesador más eficiente en el mercado, para dar viscosidad a los removedores de pintura no inflamables y que no se desecaran.

Las propiedades de solubilidad de la EHEC 55 y 75, las hacen unas muy buenas estabilizadoras, útiles para: asfalto, emulsiones de pinturas multicolores y otros sistemas latex. La apariencia de las películas de ambos grados del sistema, en agua ó en solventes orgánicos, son fuertes y flexibles. Las propiedades de las películas de éstos productos, los capacitan para producir cubiertas de gran resistencia, aún bajo altos cargas de masas inertes.

La habilidad de las soluciones acuosas de EHEC para formar geles firmes, cuando se calientan a elevadas temperaturas, nos dá un efecto de viscosidad exagerada, lo que podemos utilizar para mantener sólidos en suspensión ó para prevenir el agrietamiento de las películas de EHEC durante el proceso de secado.

Un ejemplo de esto se dá en la reconstrucción de la hoja del tabaco, donde la formación de geles en la solución de EHEC, previene el agrietamiento de las hojas cuando éstas pasan a través del túnel de secado.

La combinación de las propiedades de solubilidad, formación de geles y viscosidad, hacen a los grados de EHEC solubles en agua, muy valiosos como materiales adhesivos. Teniendo además aplicaciones como pastas para papel de grado, pastas para cuero; en el secado de la pasta de cuero, la EHEC se solubiliza rápidamente en agua, la viscosidad es fácilmente controlada por concentración; una ligadura inicial se desarrolla casi inmediatamente en el horno, mientras que mantiene firmemente el cuero en su lugar, sin embargo no es tan fuerte como para dañar las fibras, los trozos de EHEC en el cuero, pueden ser removidos fácilmente con agua.

Las propiedades inherentes a la HEC, ayudan a establecer aquellos usos industriales a que proporciona beneficios para justificar su uso. Mientras que los acrílicos sintéticos, se estima que representan solamente el 5% del uso total de polímeros solubles en agua, el uso de la HEC crece constantemente.

La naturaleza no iónica de la HEC, su libertad de gelatinización y su compatibilidad con otros polímeros, la llevan al uso frecuente con gomas y resinas naturales. Su fácil solubilidad, uniformidad y niveles de alta viscosidad alcanzados en bajas concentraciones, lo hacen cada vez más útil en usos que al principio fueron asignados a otros polímeros.

La CMHEC como vimos en el punto II, contiene grupos modificados iónicos y no iónicos, teniendo las características hidrofílicas de ambos tipos; así es útil en aplicaciones donde un coloide iónico como la CMC-T se precipita ó inactiva por la presencia de sales metálicas ó ácidos. Sin embargo, la CMHEC contiene algunos grupos iónicos que la hacen un coloide más disperso y floculador que un compuesto completamente no iónico como la CMC ó MC.

Por éstas características, la CMHEC-43 tiene usos especiales como agente espesador y suspensor en pulimentos metálicos, el loción calamina, en éstas aplicaciones éstas previene la redeposición del sucio arrastrado en el enjuague, sobre las prendas limpias, como estabilizador en goma latex leucial, ligador en lápices de color a base de plomo, retardador en cementos y ligador en glaseados de cerámica.

La CMHEC-37, con un balance diferente de grupos iónicos y no iónicos, tiene usos especiales de agente emantecador y retardador para cementos y morteros, como estabilizador de espuma en extinguidoras de fuego: seco-mixtos, espesador en pastas de impresión para textiles, como espesador, suspensor y formador de película en preparaciones dermatológicas que son ricas en Aluminio, en recubrimientos especiales de papel para "Offset" y en litografía. En electrolaminado actúa como agente abrillantador, en Galvanizado, Niquelado-Platinado, en baños de Estaño y es usado como aditivo coloidal en el refinamiento electrolítico del cobre.

VII. METODOS PARA DETERMINAR LA VISCOSIDAD.

Preparación de las soluciones.- inmediatamente después de haber tomado porciones de la muestra de CMC-T para determinar la humedad, deben tomarse porciones de la misma CMC-T que no se hallan secadas, para preparar las soluciones, en las que determinaremos la viscosidad.

Las pesadas de las muestras deben ser llevadas a cabo prácticamente al mismo tiempo, para asegurar que el contenido de humedad de las porciones respectivas sea el mismo.

El método corriente para determinar la viscosidad de las soluciones, es por medio del Viscómetro Brookfield, el volumen especificado de la solución, no debe ser menor que el que sea necesario para cubrir el apropiado eje Brookfield.

Método. 1.- Pese las cantidades especificadas con una aproximación de 0,005 g pasándolos rápidamente a botellas de pesar, de vidrio, previamente pesadas y tapadas, para eliminar la ganancia ó pérdida en el contenido de humedad.

2.- Pase cuidadosamente la masa de la muestra de CMC-T a una botella de 12 onzas con tapadera de rosca, evitando cualquier pérdida del polvo, tape la botella con papel celofán y enrosque la tapa.

3.- Pese nuevamente la botella de pesar con el tapón y registre ese peso, réstelo a éste es el del punto 1 y el resultado deberá ser el peso total de la CMC-T que no se ha secado y que usaremos para determinar la viscosidad de la solución.

4.- Del porcentaje de humedad determinado en el punto IV, se puede calcular el peso del agua que debe ser añadida para producir una solución al 2%:

$$\text{Peso del agua} = \text{Peso de la CMC-T que no se ha secado} \times \frac{98\% \text{ de Humedad}}{2}$$

5.- Añada la cantidad calculada de agua destilada a las botellas de 12 onzas, que contienen las muestras de CMC-T.

6.- Mueva el contenido con un agitador mecánico para completar la solución, teniendo cuidado de no derramarla. Después que la solución esté bien disuelta, muévela a alta velocidad durante 10 ó 15 minutos.

7.- Cubra la boca de la botella con celofán y tápela bien, colóquela en un baño de temperatura constante a $25^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ por treinta minutos ó el tiempo necesario para ajustar la solución a esa temperatura. Mientras que la solución está en el baño de temperatura constante, seleccione en la tabla, la combinación del eje viscosidad del viscómetro Brookfield, apropiado para el tipo de viscosidad de CMC-T ó HEC que está siendo probado.

TABLA 12. Combinaciones eje-viscosidad Brookfield, para soluciones de CMC-T.

tipo de CMC-T	Eje número	Eje-velocidad en rpm	Factor	Lectura máxima en cps.
, 7LT, 7LTF, 2T	1	60	1	100
7MTF	2	60	5	500
7MT	2	30	10	1000

TABLA 13. Combinaciones eje-viscosidad Brookfield, para soluciones de HEC.

tipo de HEC	Eje número	Eje-velocidad en rpm	Factor	Lectura máxima en cps.
L	1	30	2	200
J	2	60	5	500
G	2	60	5	500
M	4	60	100	10.000
H	3	30	40	4.000
HH	4	30	200	20.000

Colóquela el eje elegido al viscosímetro y póngalo a la velocidad indicada; determine la viscosidad de la muestra dos horas después de haberla sacado del agitador. Si la solución ha permanecido más de dos horas en reposo, vuélvuela al agitador otros diez minutos y colóquela en el baño por treinta minutos más, para determinar la viscosidad proceda de la manera siguiente: a) Agite la botella vigorosamente durante 10 segundos. b) Inserte inmediatamente el eje apropiado del viscosímetro Brookfield en la solución y comience a rotar el eje, déjelo que rote tres minutos antes de tomar la lectura. c) Para el movimiento, lea el disco y multiplique la lectura por el factor mostrado en la --

VIII. DESARROLLO DE FORMULA.

Bases para unguentos.- Las gomas celulósicas son usadas preferentemente, como bases ó estabilizadores en una variedad de preparaciones medicinales, tales como productos dermatológicos y oftálmicos.

Algunas de las ventajas de la goma celulosa como base de unguentos son: alta estabilidad química, neutralidad en soluciones acuosas, resistencia a los ácidos y bases, resistencia a la luz, buena emulsificación y alto poder dispersivo, buena resistencia en la formación de películas y gran miscibilidad.

Las propiedades de formación de película de la goma celulosa, son de valor particular, para hacer membranas conteniendo sulfonamida ó escarchas para el tratamiento de quemaduras.

Cuando se combina con Glicerina ó Sorbitol, nos dá un plastizador y con Clorobutanol dá un agente antiséptico.

La goma celulosa forma una base estable y fácilmente moldeable para los unguentos oftálmicos que se aplican en el saco conjuntivo, adhiriéndose a las superficies corneas de la conjuntiva y córnea. Cuando se usan agentes medicinales solubles, la película de la goma celulosa es transparente.

TIPICA BASE DE UNGUENTO.

Ingredientes:	% por peso
Goma celulosa	12,00
Glicerina ó Sorbitol en polvo	20,00
Clorobutanol	1,00
Agua destilada	167,00

Procedimiento: mezcle la goma celulosa con la glicerina agitando suavemente ó mezcle la goma celulosa con el sorbitol. Disuelva el Clorobutanol en el agua y añada ésta solución a la mezcla goma celulosa-glicerina ó goma celulosa sorbitol, que se ha calentado previamente, sin hervir. Bátase vigorosamente durante un minuto, luego esporadicamente, hasta que se obtenga un gel claro y espeso.

Lociones.- La Goma Celulosa es usada en una variedad de lociones Farmacéuticas, proporcionando viscosidad y actuando como agente suspensor. Las lociones preparadas con Goma Celulosa, no se asientan pronto, al agitarlas no se forma costra y no tapan la salida de los frascos pequeños, fluyendo fácilmente; se esparcen suavemente y cuando se secan, dejan una película que no se quita fácilmente, ni aún al roce de las telas; la loción seca, se lava fácilmente con agua helada.

En algunos sistemas puede ser ventajoso usar HEC en vez de Goma Celulosa, debido a su amplia tolerancia a los sales y a los solventes orgánicos.

La fórmula siguiente para la loción calamina, una preparación dermatológica muy valiosa, es un ejemplo de un tipo específico de loción conteniendo Goma Celulosa.

Loción Calamina

Ingredientes:	Cantidad
Goma Celulosa	10,00 g
Diocetil Sulfosuccinato de Sodio	0,33 g
Calamina	40,00 g
Oxido de Zinc	40,00 g
Glicerina	15,00 cc
Agua	480,00 cc
Volúmen total	500,00 cc

Procedimiento: disuelva la goma celulosa en 300 cc de agua agitando vigorosamente, luego sucesivamente añada 147 cc de agua, después añada el Diocetil Sulfosuccinato de Sodio que se ha disuelto previamente en 43 cc de agua; incorpore en el mortero la Calamina, el Oxido de Zinc y la Glicerina con unos 20 cc de la base de suspensión preparada, hasta tener una pasta suave, a ésto añada el sobrante de la base en pequeñas porciones, mezclando despacio después de cada adición.

Loción Fungicida

Ingredientes:	% en peso	Ingredientes:	% en peso
A. Veegum	3,00	C. Vancido UN	0,50
agua	98,80	Isopropanol	16,00
		Benzocaína	3,00
		mentol	0,10
Ingredientes:	% en peso	Ingredientes:	% en peso
B. Oxido de Zinc	8,00	D. Goma Celulosa	0,60
Propilen glicol	10,00	Agua	60,00

Procedimiento.- 1. Añada el Veegum al agua, agitando continuamente hasta que esté suave. 2. Mezcle B en el mortero. 3. Añada B a A. 4. Añada C a 3 con agitación rápida. 5. Añada muy despacio la Goma Celulosa al agua, mezclando hasta que esté bien suave. 6. Añada D a 4 y mezcle bien.

Loción para el Acné

Ingredientes:	% en peso	Ingredientes:	% en peso
A. Goma Celulosa, DMC	1,60	C. Glicerina	10,00
Agua	30,00	Vancide BN	0,50
B. Veegum	1,60	Resorcinol	6,00
Agua	40,00	Agua	40,00
D. Nytal 400	16,00	E. Loción	2,00
Dióxido de Titanio	5,80		
Oxido de Hierro	2,20		
Azufre	10,00		
Agua	33,40		

Procedimiento.- 1. Añada la Goma Celulosa al agua, muy despacio y agitando continuamente hasta que esté suave. 2. Disperse el Veegum en el agua. 3. Mezcle A y B. 4. Añada C a 3. 5. Añada D y mezcle bien. 6. Añada E.

Damos fórmulas para vehículos de suspensión que puedan ser preparados de inmediato ó para uso como vehículos en "stock". Los vehículos son neutros al no disminuir presión, pudiendo disminuirla en un pH ácido de 4,5. La siguiente fórmula, ilustra la preparación de vehículos de suspensión para tales usos.

FORMULA PARA PREPARAR VEHICULOS DE SUSPENSION.

Ingredientes:	Fórmula A	Fórmula B
Goma Celulosa, CMC	5,03 g	4,00 g
Agua	234,00 cc	234,00 cc
Dioctil Sulfosuccinato de Sodio (sol al 1%)	16,25 cc	16,25 cc
Fenol líquido	1/4 cc	1/4 cc
Tween 20	0,10 cc	-----
Acido Cítrico	-----	5,00 g
Fosfato disódico (anhidro)	-----	5,00 g
Volúmen total	250 cc	250 cc

En la preparación de vehículos de suspensión, a menos que se omita al final de la fórmula, deben agregarse 30 cc de Glicerina al agente medicinal.

Procedimiento fórmula A: Vehículo para stock. Disuelva la goma celulosa en 175 cc de agua, revuélvalo vigorosamente, añada los restantes 59 cc de agua, 16,25 cc de solución al 1% de Dioctil Sulfosuccinato de Sodio, 1/4 cc de Fenol líquido y 0,10 cc de Tween 20, mézclelo bien y enváselo.

Procedimiento fórmula B. Vehículo de suspensión en que disminuye presión. Disuelva el Fosfato Disódico y el Acido Cítrico en 59 cc de agua, añada ésta a la goma celulosa dispersada en 175 cc de agua, luego añada la solución al 1% de Dioctil Sulfosuccinato de sodio y el Fenol líquido.

LAXANTES DENSOS Y GRUESOS.

En un estudio clínico que duró tres años en el Memorial Hospital West Chester de Pensylvania y abarcó 250 pacientes, para evaluar la goma celulosa como un laxante coloidal, los resultados demostraron que la goma celulosa, es un laxante e-

La Goma Celulosa, no produce asperezas ni irritación en las delicadas membranas del tracto gastrointestinal, es de valor particular en pacientes con intestinos irritables y con espasmos, puede ser usada ventajosamente en casos de hemorroides y prostatitis.

Las propiedades lubricantes de la Goma Celulosa facilitan la defecación, se puede contar con el hecho que se producen resultados satisfactorios con dosis menores que las requeridas con otros laxantes coloides.

La Goma Celulosa no interfiere con la absorción de elementos nutritivos esenciales, tampoco absorbe Vitaminas solubles en la grasa del tracto gastrointestinal.

La Goma Celulosa puede ser administrada bajo la forma de cualquier solución, en polvo ó en forma de tabletas, la forma de tabletas es la más deseable.

FORMULA PARA TABLETAS DE CMC.

Ingredientes	Partes por tableta en g.	Partes por 1.000 Tab/g.
Goma Celulosa CMC	0,500	500
Lactosa USP	0,050	50
Alcohol: agua destilada, 50;50	0,033	33 (66cc)
Estearato de Calcio USP, polvo fino	<u>0,003</u>	<u>3</u>
	0,586	586

Procedimiento.- mézclense la goma celulosa y la lactosa, pásense por tamíz # 50 ó 60. Incorpore a la solución el alcohol preferiblemente por spray, mezcle durante cinco minutos, páselo por un tamíz # 40. Añade Estearato de Calcio previamente

tamizado en un tamíz # 100. Hazelo bien, comprima inmediatamente.

Las tabletas hechas con CFC de alta densidad, están propensas a dar una apariencia ligeramente manchada a menos que se le quiten las partículas más grandes ó sea las que no pasan por un tamíz 50 ó 60.

Tabletas más compactas pueden fabricarse, aumentando la presión ó el contenido de lactosa de la fórmula. Una presión sugerida para hacer las tabletas es de 21,000 lbs/plg².

Las tabletas deben ser secadas durante una hora a 120°F para quitarles la humedad que hubiesen recogido.

ANTIACIDOS.

Las pruebas de laboratorio demuestran que la Goma Celulosa puede ser un antiácido, mediante su acción en una solución acuosa, como una sustancia que disminuye densidad y también por ser sustituyente de un ácido débil: Acido Clorhídrico.

Las dosis pueden ser suministradas en dos formas, 1. como una tableta conteniendo 450 mg de Goma celulosa y 150 mg de -- MnO y 2. como un líquido, 15-30 cc de una solución al 5% de Goma Celulosa.

De los 28 pacientes que padecían de úlceras duodenal, tratados con Goma Celulosa, 22 obtuvieron resultados clínicos satisfactorios. La forma líquida actuó más rápidamente y en las úlceras sangrantes se prefiere ésta fórmula a la tableta; la cual es igualmente satisfactoria para mantenimiento.

La gastroscopía demuestra que las tabletas se disuelven en el estómago en una ó dos horas. Las dosis excesivas demuestran que no hay ninguna toxicidad ni otras reacciones. El constipado no se declaró en los pacientes que tomaron ésta droga, ya que la Goma Celulosa actúa como un laxante denso, suave.

Cubierta de tabletas.- La CMC-T y la HEC pueden ser usadas en vez de las cubiertas de azúcar, en las tabletas medicinales y para cubiertas de tabletas regulares y entéricas, que se terminan con cubiertas de azúcar. El uso de CMC-T y HEC da por resultado, un sin número de ventajas en las tabletas, tales como:

Reducen los costos de producción, ya que la naturaleza amorfa de la película, no requiere la subcubierta de tableta redonda de la manera usual.

Permite a las tabletas retener su tamaño, forma, peso original; factores que facilitan el empaque.

Produce cubiertas que son mucho más durables, bajo condiciones de humedad y temperaturas altas.

Proporciona cubiertas que hacen a las tabletas fáciles de digerir.

Una típica solución para la cubierta de tabletas es la compuesta de: CMC-T ó HEC como una solución al 5% en 50% volúmen - por volúmen de alcohol.

Fórmula de cubiertas para tabletas.

Ingredientes:	Partes por peso en gramo:
Sulfato de Bario, USP	153
Goma Celulosa CMC	5
Cocoa soluble y mezcla de azúcar (Quick Nestlé)	76
	====
	234.

Procedimiento.- para obtener una suspensión suave y agradable, diluya la mezcla en ocho onzas de agua, incorpórelos en el mortero, déjelos reposar 5-10 minutos y bátala.

IX. TOXICOLOGIA.

Estudios de toxicidad aguda y crónica, desarrollados en el Memorial Hospital West Chester de Pennsylvania, en ratas, conejillos de indias, perros y humanos, demuestran que en ingestión, la CMC-T es fisiológicamente inertes.

Es además reconocida como segura en la enmienda de aditivos alimenticios, donde se escribe como: CMC Sódica, (sección 121.101 de las regulaciones de aditivos alimenticios).

Pruebas adicionales con voluntarios humanos, no dieron evidencia de irritación ó sensibilidad primaria.

Estudios toxicológicos intensivos que se han hecho con HEC, nos demuestran que es fisiológicamente inerte. Se observó una irritación moderada en los ojos, la que se aclaró a las 24 horas.

Se encontró que la HEC, no produce más irritaciones en la piel, que las que dá el almidón de trigo.

Estas pruebas indican, que las Gomas Celulosas, pueden ser usadas en la mayoría de las preparaciones farmacéuticas, no siendo recomendada usarla en la preparación de inyectables parenterales.

X. RESUMEN.

Como hemos demostrado en el desarrollo del trabajo, los productos sintéticos derivados de la Celulosa, son de gran ayuda para que el Químico Farmacéutico, pueda solucionar los problemas de suspensión y estabilidad.

Tienen además aplicaciones muy valiosas en la Industria Química y en el campo de las investigaciones médicas.

Los derivados sintéticos de la Celulosa tienen gran consumo en la elaboración de cosméticos, de gran aceptación en el mercado mundial.

Una observación que creo muy importante es la que, hay que procurar usar siempre preservativo en el desarrollo de las fórmulas, pues las formas farmacéuticas tienden a formar hongos por la gran avidez de agua que poseen las Gomas Celulosas y la contaminación que pudieran tener los otros componentes.

XI. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Blythe, R.H.; Gulesich, J.J.; Tuthill, H.L.; "Evaluation of Hydrophilic properties of Bulk Laxatives Including the New Agent, Sodium Carboxymethylcellulose", Journal of American Pharmaceutical Association.
- 2.- Brick, I.B., M.D., "Effect of Sodium Carboxymethylcellulose on the Blood Cells". American Journal of Digestive Diseases.
- 3.- Brick, I.B., M.D., "Experiences with Sodium Carboxymethylcellulose as an Antacid", American Journal of Digestive Diseases.
- 4.- Doerr, D.W.; Serles, E.R.; Deardorff, D.L.; "Tablet Coatings: Cellulosic High Polimers", Journal of American Pharmaceutical Association.
- 5.- Goldstein, S.W., "A Hydrophilic Ophthalmic Ointment Base", - Journal of American Pharmaceutical Association.
- 6.- Goldstein, S.W., "A Hydrophilic Suspension Vehicle", Journal of American Pharmaceutical Association.
- 7.- Goldstein, S.W., "New Formulas for Calamine Lotion; Phenolated Calamine Lotion", Journal of American Pharmaceutical Association.
- 8.- Hércules Toxicological Data Bulletin T-101, "Natrosol 250- Summary of Toxicological Investigations".
- 9.- Hollabough, C.B.; Burt, L.H.; Walsh, A.P.; "Carboxymethylcellulose Uses and Applications", Industrial Engineering Chemistry.
- 10.- Lesser, M.A.; "Cellulose Derivatives in Drugs and Cosmetics,

- 11.- Necheles, Heinrich, and Harry Kroll (To Michael Reese Research Foundation). Antacid Preparation, U.S. Patent #2,477,080
- 12.- Schultz, J., "Carboxymethylcellulose as a Colloid Laxative". American Journal of Digestive Diseases.
- 13.- Shelanski, H.A.; Clark, A.M.; "Physiological Action of Sodium Carboxymethylcellulose on Laboratory Animals and Humans", Food Research.
- 14.- U.S. Patent #2,680,089, Barium Sulfate Suspensions.
- 15.- Enciclopedia de Terminología Química de Kirk-Othmer.
- 16.- Farmacia Práctica de Remington.
- 17.- Boletines técnicos de: George Luoders, subsidiario de Monsanto con sede en Nueva York.
- 18.- Hércules Cellulose Gum and Natrosol 250 in Pharmaceuticals.
- 19.- Hércules EHEC 55 and 75. Water-Soluble Ethyl Hydroxyethyl Cellulose.
- 20.- Hércules CMHEC. A Water-Soluble Cellulosic With Broad Tolerance for Acids, Alkalies, Salts.-