



**Universidad Nacional Autónoma de México**

**FACULTAD DE QUIMICA**

**ESTUDIO Y FORMULACION DE UNA  
SOLUCION HUMECTANTE PARA  
LENTES DE CONTACTO**

212

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO**

**P R E S E N T A**

**José Antonio Martínez Venegas**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE

RAMON ULACIA ESTEVE

V O C A L

MIGUEL A. CEBALLOS LEAL

SECRETARIO

IGNACIO NEGRETE REYNOSO

1er. SUPLENTE

MARIO MIRANDA CASTRO

2o. SUPLENTE

LUZ DEL CARMEN CAMACHO S.

Sitio donde se desarrolló el tema:

LABORATORIOS SILANES, S. A.

JOSE A. MARTINEZ VENEGAS

SUSTENTANTE

IGNACIO NEGRETE REYNOSO

ASESOR DEL TEMA

ANTONIO TORRES TELLO

SUPERVISOR TECNICO

A MIS PADRES

A MI HERMANA

A MIS ABUELOS

PARA CRISTINA

A l P r o f e s o r  
I G N A C I O N E G R E T E ,  
a g r a d e c i e n d o l a D i r e c c i ó n d e e s t e t r a b a j o

A l Q . F . B .  
A N T O N I O T O R R E S T E L L O D E M E N E S E S ,  
p o r s u s v a l i o s a s i d e a s

AGRADEZCO A LOS LABORATORIOS SILANES, S. A.  
POR LA AYUDA OTORGADA PARA LA REALIZACION  
DE ESTE TRABAJO.

## C O N T E N I D O .

|      |   |    |    |
|------|---|----|----|
| I.   | INTRODUCCION  | p. | 1  |
| II.  | GENERALIDADES   | "  | 6  |
|      | 1. Historia de los Lentes de Contacto   | "  | 6  |
|      | 2. Importancia de las Soluciones para Lentes de Contacto                        | "  | 8  |
|      | 3. El Ojo. Algunos aspectos de su Fisiología y Química                          | "  | 10 |
|      | 4. Lentes de Contacto y sus Aplicaciones  | "  | 14 |
|      | 5. Materiales usados en la fabricación de Lentes de Contacto                    | "  | 17 |
|      | 6. Aspectos Fisicoquímicos de las Soluciones Oftálmicas para Lentes de Contacto | "  | 21 |
|      | a) Propiedades coligativas e isotonicidad                                       | "  | 21 |
|      | b) Estabilidad química, pH y amortiguadores                                     | "  | 25 |
|      | c) Capacidad amortiguadora  | "  | 27 |
|      | d) Esterilidad y preservación microbiológica                                    | "  | 29 |
|      | e) Agentes que imparten viscosidad y surfactantes                               | "  | 36 |
| III. | PARTE PRACTICA  | "  | 44 |
|      | 1. Plan de Trabajo  | "  | 44 |
|      | a) Sistema amortiguador   | "  | 46 |



|     |   |    |    |
|-----|---|----|----|
| b)  | Determinación de la capacidad amortiguadora | p. | 47 |
| c)  | Isotonicidad                                | "  | 50 |
| d)  | Determinación de la tensión superficial     | "  | 52 |
| e)  | Viscosidad                                  | "  | 54 |
| f)  | Determinación de la capacidad bactericida   | "  | 57 |
| g)  | Pruebas de estabilidad física               | "  | 61 |
| h)  | Diagrama del Proceso de Fabricación         | "  | 64 |
| i)  | Pruebas de tolerancia en usuarios           | "  | 65 |
| IV. | DISCUSION                                   | "  | 68 |
| V.  | CONCLUSIONES                                | "  | 74 |
| VI. | BIBLIOGRAFIA                                | "  | 76 |

## I. I N T R O D U C C I O N.

Es notable el desarrollo que han alcanzado los lentes de contacto de 1897 a la fecha. Pero fue hasta 1948, que se introdujeron los lentes de contacto corneal, los cuales han evolucionado totalmente la tecnología en materia de óptica. Se desarrollaron nuevos sistemas de fabricación y desde luego materiales con características superiores al vidrio para alcanzar los objetivos deseados. Sin embargo se presentaron problemas inherentes en cuanto a su adaptación y uso, puesto que el material plástico de los lentes es un cuerpo extraño para el ojo, por su naturaleza hidrofóbica rodeada de un ambiente hidrofílico. Por lo tanto, cualquier cuerpo de estas características introducido al ojo -- causa molestias y aun lesiones a los delicados tejidos oculares. Tomando en cuenta este problema básico, es necesario --

desarrollar una solución oftálmica que satisfaga las siguientes funciones:

1. Convertir la superficie hidrofóbica de los lentes en una hidrofílica para lograr la humectación.
2. Obtener una cubierta viscosa sobre la superficie de los lentes, de tal manera que los proteja del contacto directo de los dedos durante la inserción; esto previene la transferencia de depósitos grasos sebáceos (normalmente presentes en la piel), a la superficie de los lentes.
3. Obtener lubricación entre el párpado y la superficie de los lentes y al mismo tiempo el efecto amortiguador mecánico entre los bordes de los lentes y la superficie de la córnea para minimizar cualquier sensación extraña.
4. Auxiliar en la limpieza de los lentes después que se retiran del ojo (1).

Es obvio pensar que una solución para lentes corneales debe cumplir con todas las características de una solución oftálmica medicamentosa, aunque no se le considere como tal. Además es importante tomar en cuenta que esta solución, a diferencia de las solucio-

nes comunes para uso terapéutico, debe mantenerse en contacto con el tejido durante largos períodos de tiempo, por lo tanto su mala formulación puede causar daños mucho más severos.

Es pues requisito considerar para su preparación factores tales como son: la tonicidad, pH, estabilidad, viscosidad y tensión superficial, selección de un preservativo y esterilidad (2).

Hasta la fecha, el usuario está obligado a usar dos o más soluciones separadas para el cuidado de sus lentes, y muchos de ellos prefieren prescindir de ellas sin conocer las consecuencias que esto puede acarrear. Por lo tanto sería ideal preparar una solución que tenga características tales, que pueda ser utilizada como humectante y a la vez limpiadora, y conservadora de los lentes de contacto, sin ser irritante, con la capacidad de eliminar los depósitos extraños en la superficie de los lentes y sea estéril y antiséptica para garantizar la conservación de los lentes entre los períodos de uso. El objeto fundamental de una formulación de este tipo sería el de proporcionar una mayor comodidad y seguridad del usuario de lentes de contacto, ya que normalmente además de la solución humectante, debe utilizar soluciones conteniendo fuertes concentraciones de agentes bactericidas. Estos agentes podrían causar severas irritaciones y molestias a ---

raíz de una incompleta operación de enjuague, antes de aplicar la solución humectante.

Usualmente las soluciones para lentes de contacto contienen Cloruro de Benzalconio, el cual posee además de su actividad bactericida, propiedades humectantes. Sin embargo a las concentraciones empleadas como preservativo (0.01% - 0.004%), sus propiedades humectantes son muy pobres (3). Por lo tanto se ha incluido en las formulaciones comerciales, el Alcohol Polivinílico como principal agente humectante y protector del tejido corneal (18).

Por otro lado ha sido empleada la Metil-Celulosa como agente espesante, lo cual permite prolongar el tiempo de permanencia de la solución, y una efectiva lubricación entre el lente y la córnea (21).

En base a los estudios de compatibilidad de los surfactantes no iónicos con el tejido corneal (23), se propone aquí el desarrollo de una solución humectante conteniendo un surfactante de este tipo, con la finalidad de reducir la tensión superficial, emulsionando así los lípidos y otras sustancias que normalmente se depositan en la superficie de los lentes, potencializando de esta ma

nera la actividad limpiadora sin deteriorar las propiedades anti--  
sépticas y humectantes de la solución, y por consiguiente complete  
tando la formulación de una sola solución que cumpla con las condi  
ciones de limpieza, humectación y conservación requeridas pa--  
ra el uso de los lentes de contacto corneales.

## II. G E N E R A L I D A D E S.

### 1. HISTORIA DE LOS LENTES DE CONTACTO.

El término "lentes de contacto" fue usado por primera vez por el Doctor A. Eugen Fick en 1887, para designar un dispositivo -- de vidrio que se colocaba sobre el globo ocular, pero sin tocar la -- córnea. Ya en 1827 Sir John Hershel, había usado un dispositivo si- milar para proteger la córnea del contacto de los párpados infecta-- dos.

Estos científicos se dieron cuenta de la necesidad que había - de preparar una solución protectora entre los lentes y el ojo. Para esto Hershel empleó una substancia gelatinosa y Fick, usó una solu- ción al 2% de azúcar de uva. En 1892 el profesor Dor, de Lyon, --- Francia, propuso para estos fines, el uso de una solución salina fi- siológica que se siguió usando con muy pocas variaciones hasta 1939.

Estos lentes llenos de líquido se denominaron "esclerales", debido a que sus bordes descansaban sobre la parte blanca del ojo o conjuntiva, membrana mucosa superficial a la esclerótica del ojo. Sin embargo el mayor problema que se presentó, fue el de la visión borrosa, producida en muchos usuarios, treinta minutos después de su inserción en el ojo. Otras complicaciones fueron la formación de arco iris alrededor de las fuentes de luz, lagrimeo y dolor.

Hind y Smelser demostraron que quizás la mayor desventaja de este tipo de lentes, era su interferencia con el metabolismo de la Córnea y la Esclerótica.

Si tomamos en cuenta que la Córnea es un tejido vascularizado, el cual recibe los nutrientes del interior del ojo, mientras que absorbe oxígeno y elimina dióxido de carbono a través de la interfase epitelial, la solución se convertía entonces necesariamente en parte del sistema óptico, por lo tanto, la solución y los lentes bloqueaban la respiración normal y los tejidos corneales se volvían gradualmente menos transparentes, provocando una visión borrosa, muy molesta para el usuario. Como consecuencia de esto, Hind, en 1939 estudió la posibilidad de substituir la solución salina, aunque no pudo eliminar el problema completamente.



En 1948, Tuohy revolucionó totalmente la industria de los lentes de contacto, introduciendo los microlentes de plástico corneales. Estos eran muy ligeros, ópticamente claros y podían montarse sobre la córnea sin ningún dolor, puesto que no estaban en contacto directo con ella. En realidad el término, lentes de contacto, está mal empleado, puesto que los lentes nunca entran en contacto con la córnea, sino que están flotando libremente en el fluido precorneal y las secreciones mucosas. Son más fáciles de manipular, mucho más cómodos, e invisibles a simple vista, además que pueden ser usados durante todo el día (3).

Hoy en día es común el uso de los microlentes, y cada día es mayor el número de usuarios y especialistas dedicados a su fabricación y adaptación.

## 2. IMPORTANCIA DE LAS SOLUCIONES

### PARA LENTES DE CONTACTO.

El uso de las soluciones formuladas especialmente para lentes de contacto, no fue aceptado inmediatamente por las autoridades en este campo. Sin embargo más adelante se demostró que es definitivamente necesario formular soluciones especiales que cubran los aspectos microbiológicos de uso y conservación de los lentes (4).

Para apoyar la tesis que propone el uso de soluciones especiales, se deben considerar los problemas reales que causa el manejo inadecuado de los lentes de contacto.

(El agua potable se ha utilizado para lavar y conservar los lentes, lo cual es perjudicial por las siguientes razones: el agua potable tiene una cantidad indeterminada de bacterias y es incapaz de inactivar cualquier contaminación bacteriológica. Existe también la posibilidad de que el contenido de cloro de algunas aguas, pueda causar irritación ocular. El agua potable, particularmente en las áreas de aguas duras, tiende a depositar sales insolubles de la superficie de los lentes. La capacidad limpiadora del agua para remover partículas de la superficie de los lentes es muy pobre, comparada con la de una solución preparada para este fin.

El agua destilada tiene la desventaja de ser mal agente limpiador, además de que no posee actividad antibacteriana. El uso de agua destilada como agente conservador puede provocar una considerable contaminación bacteriana.

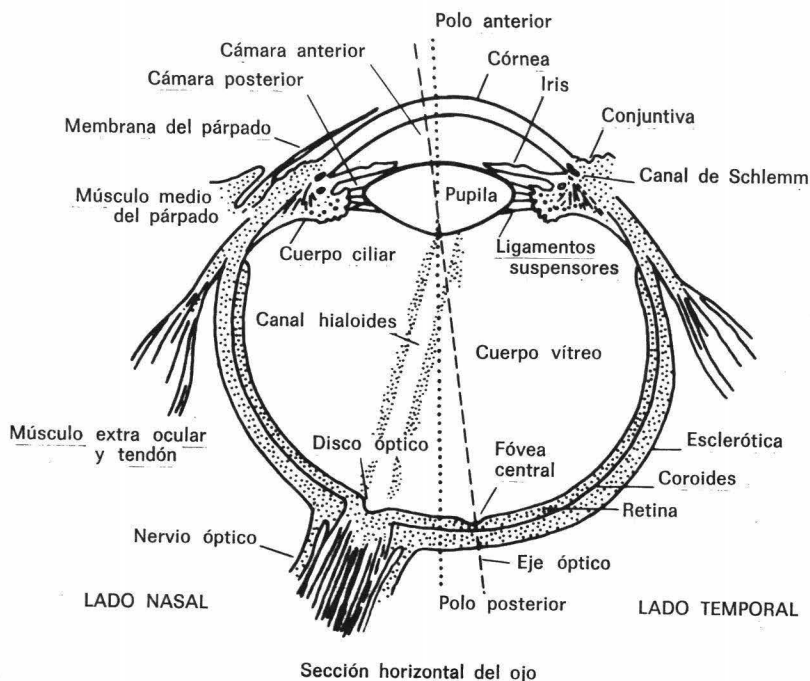
La saliva ha sido muy utilizada como agente humectante del plástico antes de insertar los lentes y aunque su contenido de polisacáridos conjugados lo hace un agente humectante eficiente, su alto -

contenido bacterico hace de la saliva un agente inseguro, que puede propiciar la adquisición de infecciones graves (4).

### 3. EL OJO. ALGUNOS ASPECTOS DE SU FISIOLOGIA Y QUIMICA.

El globo ocular está situado en la cavidad craneal llamada órbita. Es de forma esférica y tiene un diámetro medio de 24 mm, y pesa aproximadamente 7 g. Posee distintas cubiertas: la capa externa protectora es la esclerótica, la cual se continúa anteriormente, constituyendo la córnea donde se encuentra cubierto por la conjuntiva. La capa intermedia nutritiva es la coroides, con porciones especializadas, el Cuerpo Ciliar y el Iris. Estas estructuras están ligadas con la regulación de la entrada de luz al ojo. La capa más interna sensible a la luz es la retina, que contiene elementos nerviosos cuyas fibras transmiten finalmente los impulsos al nervio óptico.

El humor acuoso está en dos compartimentos, la cámara anterior contenida entre la córnea, la superficie anterior del iris y la porción central del cristalino; y la cámara posterior contenida entre la superficie del iris en su parte posterior, el cuerpo ciliar y los ligamentos suspensores y los bordes del cristalino (5).



Para realizar sus movimientos, el ojo posee seis músculos - extra-oculares.

La Córnea. Es un disco protuberante insertado en el segmento anterior de la esclerótica. La propiedad especial de la córnea, -- es su transparencia. Solamente presenta opacidad como resultado -- de daños a la superficie y de condiciones inflamatorias. Sin embargo los daños leves, son reparados rápidamente por las células epiteliales, las cuales cubren la superficie.

El epitelio de la superficie externa es la conjuntiva corneal, -

está compuesta de células escamosas, estratificadas que no contienen vasos sanguíneos (5). El tejido conjuntival contiene muchas glándulas mucosas unicelulares, con el fin de mantener húmedo el ojo. Los tejidos conjuntivales contienen muchos vasos sanguíneos y son particularmente ricos en vasos linfáticos. Los vasos sanguíneos están fundamentalmente colapsados, solamente se dilatan cuando hay irritación a causa de un cuerpo extraño, infección o por otras causas (6).

Los componentes lipoides de la córnea contribuyen a la penetración de los fármacos liposolubles.

La córnea cuenta con gran cantidad de nervios sensoriales. Las terminaciones nerviosas pasan a través de las células epiteliales a la superficie. Ningún tejido del cuerpo humano es más sensible a los estímulos dolorosos y al tacto que la córnea.

#### Permeabilidad de la Córnea.

Logan y otros autores han sugerido que las sustancias pasan más fácilmente a través de la córnea si poseen una solubilidad bifásica, es decir, tanto en grasas como en agua.

Muchos fármacos oftálmicos son bases débiles, sus sales se

aplican en el ojo, en solución acuosa. Debido a la capacidad neutralizante de las lágrimas, la solución cambia al pH fisiológico. Dependiendo de las características de disociación de las sustancias, una porción de la sal se convierte en base libre, la cual es usualmente liposoluble y penetra fácilmente en las células epiteliales, así hasta el estroma (substancia propia), luego el endotelio y humor acuoso, de donde se difunde al iris y al cuerpo ciliar hasta alcanzar el sitio de acción farmacológica.

Sin embargo las sustancias insolubles en lípidos pueden penetrar en la córnea, al parecer debido a sus dimensiones, pasando a través de los espacios extracelulares. Algunos investigadores encontraron que aproximadamente  $1/5$  de las moléculas que penetran en el epitelio corneal pasan al plasma por difusión colateral, a través del estroma y la esclerótica (6).

#### Secreciones Externas.

Las glándulas meobianas de los párpados secretan lípidos que se adhieren al epitelio de los alrededores del párpado, el cual por sus propiedades hidrofóbicas tiende a evitar que los fluidos acuosos se derramen del párpado.

Las células conjuntivales secretan moco, que lubrica las superficies epiteliales y atrapan materiales sólidos extraños. En ausencia de moco la córnea está propensa a ser dañada.

El moco contiene gran cantidad de un derivado de la acetilaminohexosa, de la cual derivan sus propiedades hidrofílicas. Normalmente las lágrimas son suficientes para mantener las superficies húmedas, ayudan a la lubricación de las superficies conjuntival y corneal, y proporcionan una película de líquido que siempre está humectando la superficie corneal, disminuyendo la reflectancia.

Las lágrimas contienen además una enzima llamada lisozima que da protección contra los agentes patógenos; sin embargo no provoca lisis de dichos organismos. Es un fluido muy rico en proteínas, urea, azúcar, sales y mucina. Las proteínas están en una concentración de aproximadamente 0.7% p/v, lo cual contribuye significativamente a sus características de amortiguador ácido-base.

#### 4. LENTES DE CONTACTO Y SUS APLICACIONES.

Existe un número definido de indicaciones médicas para los lentes de contacto:

Keratoconus (córnea en forma de cono), afaxia (ausencia del

cristalino) en uno o ambos ojos como resultado de la cirugía; miopía aguda; astigmatismo irregular; errores de refracción en presencia de nystagnus.

Los lentes de contacto pueden también cubrir el aspecto cosmético, en el sentido de que pueden substituir a los lentes comunes (gafas), siempre y cuando la córnea, los párpados, la conjuntiva y las propiedades de las lágrimas sean normales. En estos casos se puede obtener una tolerancia, de doce horas o más diariamente, por períodos hasta de dos años sin presentar síntomas de ninguna gravedad en 80% de los pacientes. Después de un período de dos años, el porcentaje de individuos que utilizan los lentes diariamente puede bajar hasta 60%. Por lo menos el 5% deja de usarlos definitivamente, por presentar síntomas adversos. Por lo menos el 40% de los que utilizan lentes mayores de 8.20 mm. pueden presentar síntomas de edema corneal e irritaciones que pueden durar de algunas horas a varios días.

Debemos enfatizar la estrecha relación que existe entre la córnea y el lente de contacto, pues es en este tejido tan delicado donde se aplicarán directamente. Los lentes de contacto como cuerpos inanimados, pueden cambiar sus características, sólo si cambiamos sus valores. La córnea es un material viviente y está sujeto a



cambios y a su propio sistema respiratorio. Debemos considerar -- que la córnea obtiene el oxígeno de cuatro fuentes principales:

- a) Los vasos del Limbo
- b) El humor acuoso
- c) El fluido Precorneal
- d) Los elementos presentes en la atmósfera.

Cualquier interferencia creada, debido a las características físicas de los lentes de contacto, causará una interferencia definitiva sobre el metabolismo corneal. Si las dimensiones de los lentes son demasiado grandes para la córnea, entonces el CO<sub>2</sub> es retenido dentro de la estructura de la córnea, del endotelio hacia afuera.

Así pues la sintomatología del usuario está en proporción directa a la medida con que ocurran las interferencias en el metabolismo corneal (9). De lo anterior, podemos deducir la importancia que representa el problema de adaptación de los lentes de contacto, de acuerdo a las características del individuo para que obtenga el mayor provecho y comodidad de dichos implementos.

#### Contra-Indicaciones:

Los individuos que presentan artritis en las manos y brazos,

así como las personas excesivamente nerviosas o irritables no son buenos candidatos.

Personas con Epífora (excesivo lagrimeo)

Dacrocistitis (obstrucción del ducto nasolagrimal)

Insuficiencia lagrimal (Kerato conjuntivitis sicca), debida a una degeneración de la glándula lagrimal (3).

## 5. MATERIALES USADOS EN LA FABRICACION DE LENTES DE CONTACTO.

Todos los lentes de contacto en la actualidad, se fabrican de un plástico llamado Polimetilmetacrilato (PMMA) y los polímeros análogos. Se han hecho lentes experimentales del polímero hidroxietilmetacrilato (HEMA) en combinación con Etilenglicoldimetilmetacrilato (EGMA). Se han estudiado también polímeros del silicón. Sin embargo las propiedades físicas y químicas del PMMA lo hacen una substancia casi ideal. Es transparente, transmite el 92% de la luz incidente, es suficientemente duro para mantener la integridad óptica y es relativamente fácil de moldear y pulir. El PMMA es además químicamente inocuo. El HEMA combinado con EGMA y polímeros de silicón ofrecen la ventaja de ser blandos y flexibles, por lo tanto reducen el período de adaptación y son más cómodos para el

usuario. No obstante son químicamente menos estables, lo cual limita su uso. No soportan temperaturas elevadas por mucho tiempo.

La humectación del PMMA y los polímeros del silicón, no es posible, sin el uso de agentes humectantes, debido a su carácter hidrofóbico, mientras que el HEMA combinado con el EGMA se pueden humectar con facilidad (9).

Otro punto importante que hay que tomar en cuenta es que el PMMA tiene una tensión superficial de 39 dinas/cm a temperaturas ordinarias, lo cual significa que para obtener la máxima humectación del plástico, la solución humectante debe tener una tensión superficial menor que ésta (2).

El ideal es que los lentes de contacto sean blandos, para permitir que se adapten mejor al movimiento y reacomodo que ocurre durante el parpadeo, lo cual permite además el intercambio necesario del fluido lagrimal (bajo los lentes) para prevenir hipoxia y alteraciones metabólicas en la córnea.

La aparición de nuevos materiales coloca en un dilema al médico, ya que los materiales usados, como el PMMA han dado buenos resultados en ojos normales; sin embargo existe la posibilidad de substituirlo próximamente por materiales blandos.

El problema básico en la adaptación de los lentes duros, es siempre la interacción que existe entre esta superficie dura y el movimiento del ojo. Las fuerzas que tienden a dislocar el lente deben ser menores que las que tienden a centrarlo. La perfecta adaptación del lente a la superficie del ojo sólo se logra cuando éste es pequeño, además así se facilita la respiración de la córnea y el flujo rápido del líquido lagrimal.

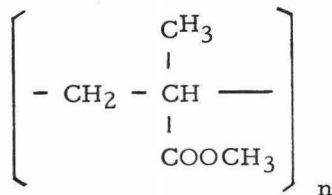
Los lentes de contacto blandos tienen poca rigidez y por lo tanto se moldean a la forma del ojo. Sin embargo esta elasticidad inherente, tiende a unir herméticamente los lentes sobre el ojo.

Con lentes hidrofílicos de alto contenido de agua, los factores físicos se pueden alterar considerablemente por cambios en la tonicidad de las lágrimas, temperatura, velocidad del aire, además de la frecuencia del parpadeo, debido a que los lentes blandos forman una superficie anterior al ojo; por lo tanto, es importante considerar las propiedades del material con respecto a la velocidad del flujo de agua y gases y a la formación de una barrera para las grandes moléculas.

La respiración de la córnea y su metabolismo estará relacionado directamente con las propiedades del material de los lentes, --

tanto como del tamaño y la forma para obtener el balance fisiológico adecuado de oxígeno, dióxido de carbono y otros metabolitos, si se quieren evitar complicaciones metabólicas de dicho tejido -- (9).

Como ya se dijo el PMMA es un material de carácter hidrofóbico; esto es debido al gran número de grupos metilo que contiene, en relación a los grupos carboxilo del éster en su molécula:



Esto impide, por consiguiente, que la superficie de los lentes pueda ser humedecida por el fluido lagrimal. Para evitar que el usuario sufra molestias, los lentes necesitan humectarse antes de ser colocados sobre el ojo. Una segunda consecuencia de las propiedades hidrofóbicas del plástico es la afinidad a adherirse, de las sustancias hidrofóbicas provenientes del mismo ojo, de los dedos, en jabones y cosméticos. Consecuentemente, estas sustancias están casi siempre presentes sobre los lentes cuando éstos son retirados de los ojos, por lo tanto se deben limpiar inmediatamente después de usarse.

A pesar de la naturaleza hidrofóbica del PMMA éste es capaz de absorber una pequeña cantidad de agua. El plástico deshidratado absorbe del 1 al 1.5% en peso de agua, en 24 y 48 horas respectivamente. Una buena solución conservadora hidrata el plástico mucho más rápidamente y aumenta un 2.07% en peso, en solamente ocho horas. Se ha demostrado también que el polisorbato 80 al 1% produce una rápida hidratación (4).

## 6. ASPECTOS FISICOQUIMICOS DE LAS SOLUCIONES OFTALMICAS PARA LENTES DE CONTACTO.

### a) PROPIEDADES COLIGATIVAS E ISOTONICIDAD.

Para evitar las molestias que puede causar un producto terapéutico instilado en el ojo, es necesario que éste sea isotónico con el fluido lagrimal.

Las molestias en el ojo por soluciones que no son isotónicas se deben al ajuste en la presión osmótica que ocurre en la membrana corneal, dando como resultado el paso de fluidos a través de la membrana. Este paso puede causar una sensación de ardor provocado por la acumulación de fluidos, que además podrían lavar el ingrediente activo del ojo. Sin embargo se han hecho estudios que demue

tran que el epitelio corneal puede soportar amplias variaciones de tonicidad antes de ser dañado; esto es debido a que las soluciones oftálmicas típicas se administran en dos o tres gotas (el ojo no puede alojar más que esto). Además existen factores individuales, como el grado de secreción, velocidad de flujo a través del ducto lagrimal, área de la superficie expuesta, temperatura y humedad relativa (2). Es por esto que la USP XVII admite intervalos de tonicidad de 0.6% a 1.5% en términos de cloruro de sodio (10).

Ahora bien, antes de saber cómo ajustar la tonicidad, es necesario entender cuál es el significado del término.

La tonicidad de una solución está relacionada con la presión osmótica. Van't Hoff estudió esta relación y la expresó como sigue:

La presión osmótica de una solución, es igual en magnitud, a la presión que el soluto puede ejercer en la misma forma que un gas, a la misma concentración y temperatura.

Matemáticamente esto se puede expresar como:

$$PV = nRT \quad (I)$$

Donde P, es la presión osmótica; n, es el número de moles de un soluto en el volumen total V; a la temperatura absoluta T, y R,

es la constante de los gases. O bien:

$$P = \frac{nRT}{V} = \frac{gRT}{MV} = CRT \quad (II)$$

Donde  $g$  es el peso del soluto teniendo el peso molecular  $M$  y  $C$  de la concentración expresada en molaridad.

La ecuación (II) establece que las soluciones de no electrólitos de la misma concentración molar, tendrán la misma presión osmótica a la misma temperatura. Esta ecuación es válida para soluciones muy diluidas.

La presión osmótica depende de la concentración total de partículas presentes en una solución, mientras que la tonicidad depende de la concentración de estas partículas, las cuales no pasan a través de una membrana osmótica. En otras palabras, una solución puede ser isosmótica según las pruebas químicas y físicas, pero no puede ser isotónica con respecto a una membrana, puesto que la membrana no es permeable al soluto (2).

Debido a que la presión osmótica es difícil de medir y a que los cambios provocados en ella son idénticos a los producidos en el punto de congelación, se utiliza este último para determinar la tonicidad relativa de una solución.



La depresión del punto de congelación de los fluidos corporales, como del plasma sanguíneo y del fluido lagrimal, se ha determinado que es de  $-0.52^{\circ}\text{C}$ . Esta depresión es equivalente a la que produciría una solución de cloruro de sodio al 0.9%. Por lo tanto, esta solución se acepta como isotónica y las tonicidades se expresan en términos de equivalentes de cloruro de sodio.

Algunos autores consideran un poco más alta la tonicidad de las lágrimas debido a la evaporación, y establecen un equivalente de hasta 1.4%; sin embargo hay autores que lo consideran incorrecto. Se ha encontrado que las soluciones con un punto crioscópico del rango de  $-0.47^{\circ}\text{C}$  a  $-0.77^{\circ}\text{C}$  (equivalente a 0.7 - 1.4% de NaCl) no son irritantes (2).

La U.S.P. XVIII establece que: "La mayoría de los fármacos usados en las soluciones oftálmicas usualmente, pueden ser agregados a una solución de cloruro de sodio u otro vehículo isotónico en cantidades de hasta el 3% sin causar aumento en la presión osmótica a niveles que puedan causar dolor.

El ajuste de la isotonicidad se puede conseguir con el cloruro de sodio solamente; sin embargo, en las soluciones humectantes para lentes de contacto se agrega además cloruro de potasio en la

misma concentración que en las lágrimas para lograr una solución -- más fisiológica y obtener una mejor lágrima artificial (2).

b) ESTABILIDAD QUIMICA, pH Y AMORTIGUADORES.

Son requerimientos esenciales para obtener una buena formu- lación oftálmica: efectividad farmacológica, ausencia de irritación, estabilidad y esterilidad. Esto puede ser difícil de lograr en algu- nos casos, principalmente debido al vehículo o pH, que puede ser el óptimo para que haya efectividad farmacológica, pero indeseable --- desde el punto de vista de la estabilidad.

El pH normal del fluido lagrimal es aproximadamente 7.4, -- por lo tanto el paciente siente mayor comodidad cuando las solucio- nes tienen aproximadamente este pH.

El ojo tolera amplios límites de pH; sin embargo los valores de pH fuera del límite 6-8 causan necesariamente molestias. El ojo parece ser más sensible a pH ácidos que alcalinos (2).

La tolerancia del ojo a los valores fluctuantes de pH se debe- a cuatro factores:

a) la acción neutralizante del fluido lagrimal, el cual tiene-

alta capacidad amortiguadora debido a sus constituyentes  
protéicos;

- b) la baja capacidad amortiguadora de la mayoría de las soluciones oftálmicas;
- c) el aumento inmediato de lágrimas después de la instilación del producto en el ojo; y
- d) la pequeña cantidad de solución instilada normalmente.

Cuando por razones de estabilidad el pH es muy lejano a 7.4, la capacidad amortiguadora de la solución debe ser mínima, para que las lágrimas rápidamente restablezcan el pH de 7.4.

Hay tres razones para adicionar amortiguadores a una solución oftálmica o para lentes de contacto:

- a) minimizar el dolor;
- b) asegurar la estabilidad del principio activo; y
- c) controlar la actividad terapéutica.

En las soluciones para lentes de contacto es necesario imitar lo mejor posible las características del fluido lagrimal, por lo cual es necesario también obtener un grado de humectación similar.

Uno de los ingredientes utilizados para este fin es el PVA que permite una inmediata dispersión de las lágrimas sobre la superficie de los lentes. Sin embargo, el empleo de esta sustancia podría ocasionar molestias, debido a que el alcohol polivinílico acetilado parcialmente, puede hidrolizarse para dar alcohol polivinílico y ácido acético a pH alcalinos o neutros. Un exceso de ácido acético puede resistir la conversión de pH por el efecto neutralizante de las lágrimas y por lo tanto causar un escozor temporal (2).

#### c) CAPACIDAD AMORTIGUADORA.

La capacidad amortiguadora es la propiedad de una solución amortiguadora, que le permite resistir cambios de pH. Cuando hay un pequeño cambio de pH causado por la adición de una cantidad dada de ácido o álcali, mayor es la capacidad amortiguadora de la solución. Cuantitativamente podemos definir esta propiedad como el número de equivalentes gramo de un ácido o base, que cambia el pH de un litro de solución amortiguadora, una unidad (24).

La capacidad amortiguadora está influenciada por la concentración de los constituyentes del amortiguador, ya que un alto contenido de ellos proporciona un aumento en la reserva alcalina o ácida.

Van Slyke relacionó la capacidad amortiguadora  $\beta$ , a la concentración total de amortiguador, C, donde la concentración es la suma de las concentraciones molares de ácido y sal.

$$\beta = 2.3 C \frac{K_a [H^+]}{[K_a + H^+]^2}$$

Por lo tanto la capacidad amortiguadora aumenta conforme aumenta la concentración de los componentes.

La capacidad amortiguadora depende del valor de la relación del ácido y la sal y aumenta conforme la relación se aproxima a la unidad, de acuerdo a la ecuación:

$$pH = pK_a + \log \text{sal/ácido}$$

La capacidad amortiguadora máxima se presenta cuando  $pH = pK_a$  y está dada por:

$$\beta_{\text{max}} = 0.576 C$$

La capacidad amortiguadora puede calcularse también prácticamente encontrando la pendiente de la recta formada al graficar equivalentes de NaOH contra pH.

El fluido lagrimal posee una gran capacidad amortiguadora -

permitiendo una dilución de 1:15 (con agua destilada neutra) antes de que se advierta un cambio de pH. Por lo tanto toda solución oftálmica estará afectada por esta propiedad alcanzando invariablemente el pH normal y es por tanto que para cualquier formulación es necesario considerarla.

#### d) ESTERILIDAD Y PRESERVACION MICROBIOLOGICA.

La función de un preservativo en una preparación farmacéutica es de prevenir la contaminación microbiana.

Las normas oficiales establecen la necesidad de adicionar -- un preservativo cuando el principio activo se usa más de una vez en el mismo recipiente (11).

La USP XVIII establece que:

Las soluciones oftálmicas en recipientes para dosis múlti---ples deben contener una substancia o mezcla de substancias adecuadas para prevenir el desarrollo o destruir los microorganismos introducidos accidentalmente, cuando el envase se abre para ser utilizado (15).

Hay que puntualizar, que los preservativos utilizados, no se

deben considerar como substitutos del empleo de las técnicas asépticas de esterilización durante la manufactura del producto. Su única función es la de combatir una contaminación secundaria (11).

Los agentes bactericidas actúan principalmente sobre los organismos patógenos no esporulados que causan infecciones al ojo (11).

Durante el uso de las soluciones oftálmicas la contaminación es muy probable, por lo cual deben tomarse las medidas preventivas más adecuadas, que podríamos resumir en tres reglas generales:

1. El uso de la solución oftálmica debe ser personal.
2. Las soluciones oftálmicas que se aplican cuando existe una lesión ocular, deben ser envasadas en recipientes de dosis individuales. Estas soluciones deben ser autoclavadas y usadas por un solo paciente, por lo tanto no es necesario usar preservativos, puesto que su inclusión podría provocar lesiones de la córnea o el iris.
3. Las soluciones oftálmicas, en recipientes para multidosis se deben desechar cuando ha terminado el tratamiento.

Debido a que las soluciones para lentes de contacto están ex-

puestas constantemente a contaminaciones, se debe elegir un preservativo adecuado, el cual asegure una acción reesterilizante a la solución. Además se debe tomar en cuenta la naturaleza de dicho agente, puesto que estará en contacto continuo con el tejido ocular, lo cual podría causar una irritación (2).

Los preservativos oftálmicos se pueden dividir en cinco categorías:

| CATEGORIA                              | EJEMPLO   | CONCENTRACION           |
|--|---|-------------------------|
| I. Antibióticos                        | Polimixina B Sulfato  | 1000 U/ml               |
| II. Agentes humectantes                | Benzalconio Cl<br>Cetil Piridinio                           | 1:10,000                |
| III. Fenoles y Alcoholes substituidos  | Clorobutanol<br>Alcohol Fenil-Etílico<br>p-Cloro Metacresol | 0.5 %<br>0.5 %<br>0.05% |
| IV. Mercuriales orgánicos              | Nitrato fenil-mercúrico                                     | 1:25,000                |
| V. Esteres del ácido p-Hidroxibenzoico | Metil parabeno<br>Propil Parabeno                           | 0.02 %<br>0.002 %       |

Todos estos tipos de preservativos, presentan incompatibilidades o diferencias en su rapidez de acción. La literatura acerca de la efectividad de los conservadores, muestra grandes contradic-



ciones en cuanto a efectividad y tiempo requerido para la acción bactericida. Este problema se suma al hecho de que las concentraciones necesarias para lograr una acción bactericida podría irritar rápidamente o dañar al ojo permanentemente (2).

#### Cloruro de Benzalconio.

El Cloruro de Benzalconio, se introdujo como preservativo desde 1947; sin embargo su uso produjo varios problemas, ya que una solución efectiva contra *Pseudomona aeruginosa*, requería una concentración alta, considerando que la concentración efectiva de 0.1% causa licuación del cemento intercelular, descamación del epitelio y edema; siendo este efecto acumulativo. Por lo tanto se han tenido que probar concentraciones bajas que puedan ser toleradas por el ojo, así se ve que una concentración de 0.02% se tolera de 3 a 4 veces al día.

En las soluciones para lentes de contacto se puede usar en concentraciones de 1:25,000. En soluciones oftálmicas comunes en concentraciones de 1:10,000 (2).

En general, el uso de soluciones oftálmicas conteniendo cloruro de benzalconio, se debe limitar a los ojos con la córnea íntegra.

Desgraciadamente el cloruro de benzalconio presenta ciertas incompatibilidades que podrían limitar su campo de aplicación de -- manera que no se puede usar en formulaciones que contienen nitra-- tos, salicilatos, aniones con moléculas complejas (como las sulfona-- midas y la fluoresceína). Resulta también menos eficaz en presen-- cia de metil celulosa, ácido bórico y en las soluciones con pH infe-- rior a 5. A diferencia de los jabones su actividad está menos influen-- ciada por la presencia de suero y sustancias orgánicas. Sin embar-- go con todas sus limitaciones, el cloruro de benzalconio está entre -- los conservadores más eficaces y de acción más rápida, cuando las -- condiciones para su aplicación están bien controladas (6).

Los trabajos publicados acerca de su actividad demuestran -- su gran eficacia antibacteriana comparada con otros agentes quími-- cos en su acción contra 13 cepas de Ps. aeruginosa (14).

Entre otros estudios, Brown y Richards (13), demuestran que los agentes surfactantes no iónicos, presentes en bajas concentracio-- nes favorecen la actividad antimicrobiana del Cloruro de Benzalco-- nio; sin embargo cuando se encuentran presentes en altas concentra-- ciones disminuyen considerablemente dicha actividad (20,4).

Al investigar la efectividad de los siguientes agentes antibac--

terianos, usados y recomendados para uso en soluciones oftálmicas:

Clorobutanol, Cloruro de Benzalconio, Timerosal, combinaciones de Metil y Propil Parabenos, Nitrato Fenilmercúrico, Alcohol Feniletílico y Polimixina B Sulfato, se encontró que solamente el Cloruro de Benzalconio posee un tiempo de esterilización menor de una hora contra *Ps. aeruginosa* (14).

Se ha encontrado que el cloruro de benzalconio en concentraciones de 1:10000 y el etilén diamino tetracetato sódico en concentraciones de 0.1%, sensibiliza a las especies de microorganismos resistentes a las sales de amonio cuaternarias y se alcanza la esterilidad en menos de tres minutos de exposición. Además de que en EDTA (0.1%) es un agente pseudomonicida muy activo por sí solo y no presenta incompatibilidades con los medicamentos comunes, por lo tanto es un agente ideal para garantizar las propiedades bactericidas de una solución humectante (6).

El EDTA, por ser agente quelante poderoso, forma complejos con los metales multivalentes que se encuentran en las cepas resistentes de microorganismos. En combinación con el cloruro de benzalconio, el EDTA potencializa la acción bactericida contra *P. aeruginosa* (15).

Los primeros que estudiaron la acción pseudomonicida del -- EDTA, fueron Mc Gregor y Elliker. Ellos observaron una aparente permeabilización de la pared celular y por consiguiente un efecto sobre la integridad del complejo lípido o lípido-proteína, lo cual facilita el paso de los agentes bactericidas (15,16).

El cloruro de benzalconio, debido a su naturaleza catiónica -- es menos activo en presencia de detergentes no-iónicos y sobre todo aniónicos, iones metálicos y plásticos (6).

Otro preservativo utilizado frecuentemente es el clorobuta-- nol, el cual no presenta ventajas sobre el cloruro de benzalconio, ya que es un compuesto inestable en medio alcalino, y es de acción re--lativamente más lenta; además es efectivo sólo después de haber penetrado en la célula bacteriana.

El clorobutanol es susceptible a la descomposición térmica y no se puede someter a las condiciones del autoclave. Algunas veces se utiliza en combinación con el alcohol fenil-etílico, el cual posee -- actividad contra los organismos Gram-negativos. Actúa como disol--vente y tiene efecto sinergista con el clorobutanol.

El timerosal se utiliza raramente. Es un compuesto orgáni--co mercurial y ejerce su acción gracias a la liberación de iones de --

mercurio, los cuales penetran en la célula bacteriana y se combinan con varias enzimas respiratorias, produciendo inhibición metabólica. Se ha reportado que tiene una actividad muy lenta; es una sal básica, por lo que debe usarse en soluciones neutras o ligeramente alcalinas.

Otro compuesto mercurial usado como preservativo es el nitrato fenil-mercúrico. Se ha reportado que junto con el EDTA disminuye su efectividad (11).

Los preservativos, como los parabenos y el ácido bórico, han sido probados en soluciones para lentes de contacto y se ha encontrado que son inefectivos, particularmente en las soluciones humectantes.

e) AGENTES QUE IMPARTEN  
VISCOSIDAD Y SURFACTANTES.

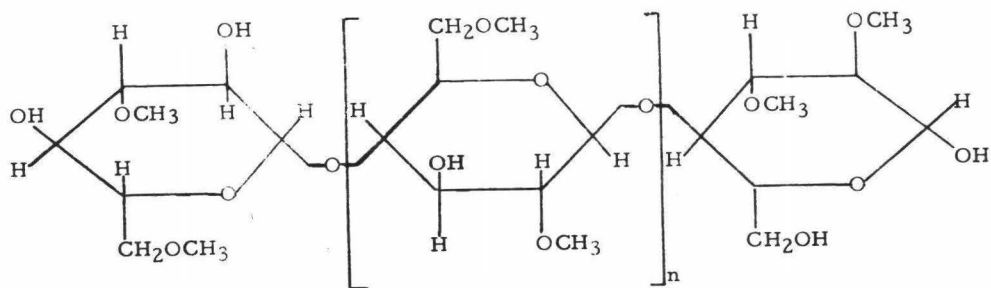
Como ya se ha puntualizado, una de las funciones de la solución humectante es la de formar una cubierta viscosa y perdurable sobre la superficie de los lentes de contacto, para poder obtener la protección necesaria contra agentes extraños que se puedan depositar directamente en la superficie de los mismos y a su vez aumen-

tar el tiempo efectivo de permanencia en el ojo (21). Esto es debido a que se reduce considerablemente la velocidad con que drena la solución de la superficie de la córnea, puesto que forma una película consistente. Generalizando podemos decir que la prolongación del tiempo de permanencia de una solución oftálmica, es un valioso auxiliar de la actividad terapéutica (6, 21).

Además de aumentar la viscosidad, las soluciones de metilcelulosa han sido consideradas como substitutos del fluido lagrimal en las deficiencias de éste, como lubricante y amortiguador mecánico para los lentes.

La metilcelulosa es un polímero de la celulosa, de cadena larga, que tiene como promedio dos grupos hidroxilo en cada unidad de hexosa, que ha sido metilada. La variación de la longitud de la cadena del polímero da como resultado diferentes consistencias y viscosidades. Substituyendo el hidrógeno de los grupos hidroxilos del polímero con grupos hidroxipropílicos, se obtienen diferentes características químicas. A toda la variedad de productos de la metilcelulosa se les llama Metocel (17).

Fórmula General:



Una de las propiedades importantes del Metocel es su alta resistencia contra el ataque de los microorganismos. Si se modifica la celulosa, substituyendo el hidrógeno de los hidroxilos de los anillos anhidroglucosa por varios radicales, tales como de los grupos alcoxilo e hidroxialcoxilo, la resistencia al ataque microbiano aumenta. Reese et al. encontraron que el grado de substitución de los derivados solubles en agua es un factor determinante en la protección contra el ataque microbiano.

Las soluciones de Metocel difieren de las soluciones de otras gomas solubles en agua, en que se gelifican al aumentar la temperatura. Así se puede ver que cada tipo de Metocel tiene distinta temperatura de gelación térmica. A medida que aumenta la concentración para un tipo dado, disminuye la temperatura de gelación térmica. La adición de sales y otros aditivos reducen la temperatura de gelación térmica.

A medida que se eleva la temperatura de la solución de Metocel ocurre nebulosidad de la solución, inmediatamente antes de la -- gelación, y la viscosidad puede empezar a aumentar. En este punto, si la concentración es suficientemente alta, la solución se convierte en gel más o menos espeso. Si la concentración está por debajo de 0.5%, se forma una mezcla fluida de partículas individuales del gel y el agua, en lugar de un gel forme.

A continuación se presentan algunos datos que muestran el -- efecto de algunos aditivos en la gelación de soluciones de Metocel -- 4000 al 2%.

| Aditivo %                         | °C        |
|-----------------------------------|-----------|
| Control (sin aditivo)             | 85        |
| Na Cl 5                           | 59        |
| Mg Cl <sub>2</sub> 5              | 67        |
| Fe Cl <sub>3</sub> 3              | 76        |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 5 | Precipita |
| Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> 2 | 52        |
| Glicerina 20                      | 65-70     |

(17)

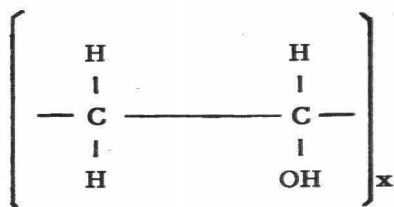
#### ALCOHOL POLIVINILICO.

El alcohol polivinílico (PVA), es un polímero sintético de cadena larga. Se presenta en forma granular de color blanco y existe una gran variedad de grados, cada uno difiere en el grado de polime-



rización, por ciento de hidrólisis y contenido residual de acetatos. -  
 Todos estos factores contribuyen a su estado físico final y sus ca--  
 racterísticas químicas (18).

La estructura química general es la siguiente:



El PVA utilizado en soluciones oftálmicas es soluble en agua y poco viscoso (6-7 centipoises). Es incoloro y su solución al 2% -- tiene un índice de refracción de (1.336) que es el que poseen aproxi-- madamente las lágrimas. El pH es de aproximadamente 7 y no se -- asienta durante el reposo. Una de sus características más impor-- tante, es que contiene en sus moléculas tanto grupos lipofílicos co-- mo grupos hidrofílicos, lo cual permite que forme una película sobre la superficie plástica de los lentes, con los grupos hidrofílicos orien-- tados hacia afuera y los lipofílicos hacia el lente de naturaleza lipofí-- lica. Esta capa monomolecular de PVA permite que la superficie se pueda humedecer fácilmente con las lágrimas. Esta cubierta consis-- tente de PVA actúa también de lubricante y amortiguador entre los -- lentes y por lo tanto éstos pueden permanecer flotando sobre la su--

perficie de la córnea (2).

En una prueba en la que se determinó la retención de cloruro níqueloso en los ojos de animales experimentales, el vehículo de alcohol polivinílico al 1.4% permaneció en el ojo, 33% más, que la Metilcelulosa al 0.5% en solución salina isotónica, y 320% más, que la solución salina isotónica (18).

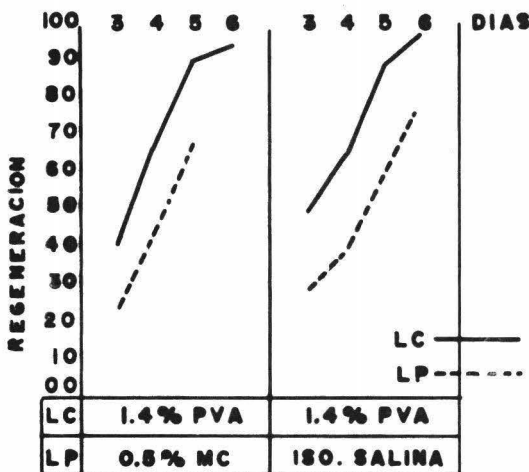
La ventaja de esta prueba (usando dimetilglioxima como indicador), es que el níquel es muy soluble en el vehículo acuoso y no es apreciablemente soluble en la membrana lipoidea del epitelio corneal, lo cual hace la prueba más exacta en cuanto a determinar el tiempo de duración del vehículo sobre el epitelio corneal.

El PVA se puede considerar como no tóxico al tejido ocular aun cuando penetre accidentalmente a la cámara anterior por causa de algún daño al tejido (19).

Los autores, Krishna y Mitchell establecen que: el ojo del conejo parece tolerar bien 1.4% de PVA en solución salina inyectada en la cámara anterior. No hubo reacción conjuntival o corneal en ninguno de los ojos tratados. Por lo tanto se puede concluir que el PVA es un vehículo que proporciona la seguridad deseada a la concentración estudiada.

Considerando que la presencia de los lentes de contacto podría en algún momento, causar daño al tejido corneal, es importante hacer notar las propiedades que presenta el PVA como agente que favorece la reepitelización de dicho tejido. En las gráficas se muestra el efecto de la solución de PVA en animales a los que se había extirpado el tejido:

Efecto del alcohol polivinílico al 1.4% en solución salina isotónica, comparado con solución salina isotónica sola y metilcelulosa al 0.5% en solución salina isotónica sobre la velocidad de regeneración del epitelio corneal.



Gráfica No. 1.

Mientras que el mecanismo de acción es desconocido, los autores postulan, que es razonable pensar que la propiedad de formar un film sobre la córnea protege los tejidos que quedan debajo, y permite que se desarrollen sin interferencias externas.

Otra teoría es la de que se puede pensar que el PVA forma una matriz sobre la córnea descubierta, en los intersticios, de los

cuales se desarrollan las células epiteliales (18).

#### Incompa tibilidades.

Hay compuestos que hacen espesas las soluciones de PVA y hasta pueden llegar a gelificarlas. Tal es el caso de compuestos inorgánicos como el carbonato de sodio, borato de sodio, los sulfatos de sodio, de amonio, potasio, aluminio, zinc y algunas otras sales. Compuestos orgánicos como el alfa naftol, resorcinol, rojo congo y varios colorantes. Sin embargo el PVA es compatible con muchos preservativos oftálmicos y fármacos, como el clorobutanol, timersal, cloruro de benzalconio, neomicina, polimixina, sulfacetamida de sodio, clorhidrato de fenilefrina, nitrato de pilocarpina, sulfato de zinc, y clorhidrato de epinefrina.

Las soluciones de PVA se pueden autoclavar o filtrar por -- membrana milipor de 0.22 micras (6).

### III. P A R T E P R A C T I C A .

#### 1. PLAN DE TRABAJO.

En base a las consideraciones teóricas hechas en los capítulos anteriores, se iniciará la búsqueda de una solución que reúna las características deseables en toda formulación oftálmica. Así pues - la solución debe ser:

a) Isotónica; debiendo conservar una tonicidad equivalente a 0.9 - 1.1% de cloruro de sodio. Limitándonos a estos valores, ya que los usuarios de lentes de contacto parecen ser más sensibles, debido a que los lentes tienen una ligera influencia sobre el metabolismo corneal, lo cual la hace más sensible a los cambios en el fluido normal (4).

b) Con una capacidad amortiguadora baja y un pH que podría

ir de 5 a 9, siempre y cuando no afecte la estabilidad de la solución.

(4) Además se considerarán las concentraciones de sal y ácido necesarias para lograr una capacidad amortiguadora adecuada, la cual puede oscilar entre 0.01 a 0.1, teniendo concentraciones de 0.05 a 0.5M, que son normalmente suficientes (7).

c) Humectante de la superficie de los lentes, convirtiéndola en una superficie hidrofílica, lo cual significa que la solución deberá poseer una tensión superficial menor a 39 dinas/cm, que sería el valor de tensión superficial para el PMMA (2).

Se utilizarán como agentes humectantes el PVA y el Tween 80, utilizándose en principio una concentración de 1.4% de PVA (18) y concentraciones no mayores de 0.5% para el Tween 80 (4).

d) Con una viscosidad adecuada no mayor de 50 a 55 cps, para prevenir la obstrucción del ducto lagrimal e incrementar el tiempo de contacto de la solución.

La utilización de soluciones más viscosas, no es práctica, debido a que habría un recubrimiento incompleto de la córnea; presentaría dificultades de instilación y formaría una película pegajosa sobre los párpados (21).

e) Con una capacidad antimicrobiana, de tal manera que se -

elimine cualquier contaminación que pudiera provenir de los lentes.- Así pues se determinará cuál será la asociación de agentes antimicrobianos adecuados y cuál su interacción con los otros componentes de la solución.

f) Una vez logradas las características mencionadas se efectuarán pruebas de estabilidad, que se limitarán a observar los cambios físicos de la solución, sometiendo ésta a temperaturas de 37°C y 45°C, durante algún tiempo.

g) La fórmula encontrada será probada en usuarios de lentes de contacto, de los cuales podremos sacar conclusiones acerca de las ventajas de la solución resultante.

a) SISTEMA AMORTIGUADOR.

Se ha elegido un sistema amortiguador de fosfatos, con un pKa de 7.21 (24). Tomando en cuenta que la capacidad amortiguadora debe mantenerse próxima a los valores de 0.1 y 0.01 (ver p. 45), para facilitar la restauración del pH normal de las lágrimas.

Se prepararon tres sistemas amortiguadores con diferente concentración, cuya máxima capacidad amortiguadora (calculada de la ecuación de Van Slyke) es la siguiente:

| pH  | MOLARIDAD | CAPACIDAD AMORTIGUADORA |
|-----|-----------|-------------------------|
| 7.1 | 0.07      | 0.04032                 |
| 6.8 | 0.05      | 0.0288                  |
| 6.6 | 0.025     | 0.0144                  |

Estas concentraciones de fosfatos serán incluidas en tres formulaciones junto con los agentes que imparten viscosidad, pues existe la posibilidad de interacción, principalmente con la Metil Celulosa (17).

b) DETERMINACION DE LA CAPACIDAD AMORTIGUADORA.

A continuación se calculará prácticamente la capacidad amortiguadora de la solución, con una concentración de 0.025M, considerando las sales adicionales que están presentes en la solución, como son: el cloruro de sodio, el cloruro de potasio y el EDTA.

Se preparan tres tipos de soluciones, como se indica en la --  
Tabla I.

Tabla I. Conc. en g./lt.

| Solución | NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O | Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> .2H <sub>2</sub> O | NaCl | KCl  | EDTA | pH   |
|----------|--|---|------|------|------|------|
| 1        | 2.76   | 0.890   | 0    | 0    | 0    | 6.3  |
| 2        | 2.76   | 0.890   | 7.62 | 0.24 | 0    | 6.17 |
| 3        | 2.76   | 0.890   | 7.62 | 0.24 | 1    | 6.01 |

NOTA: Las soluciones anteriores fueron calculadas para pH=6.6; -- sin embargo se observaron cambios de pH debidos al cambio de la actividad iónica producido por las sales presentes en la solución.



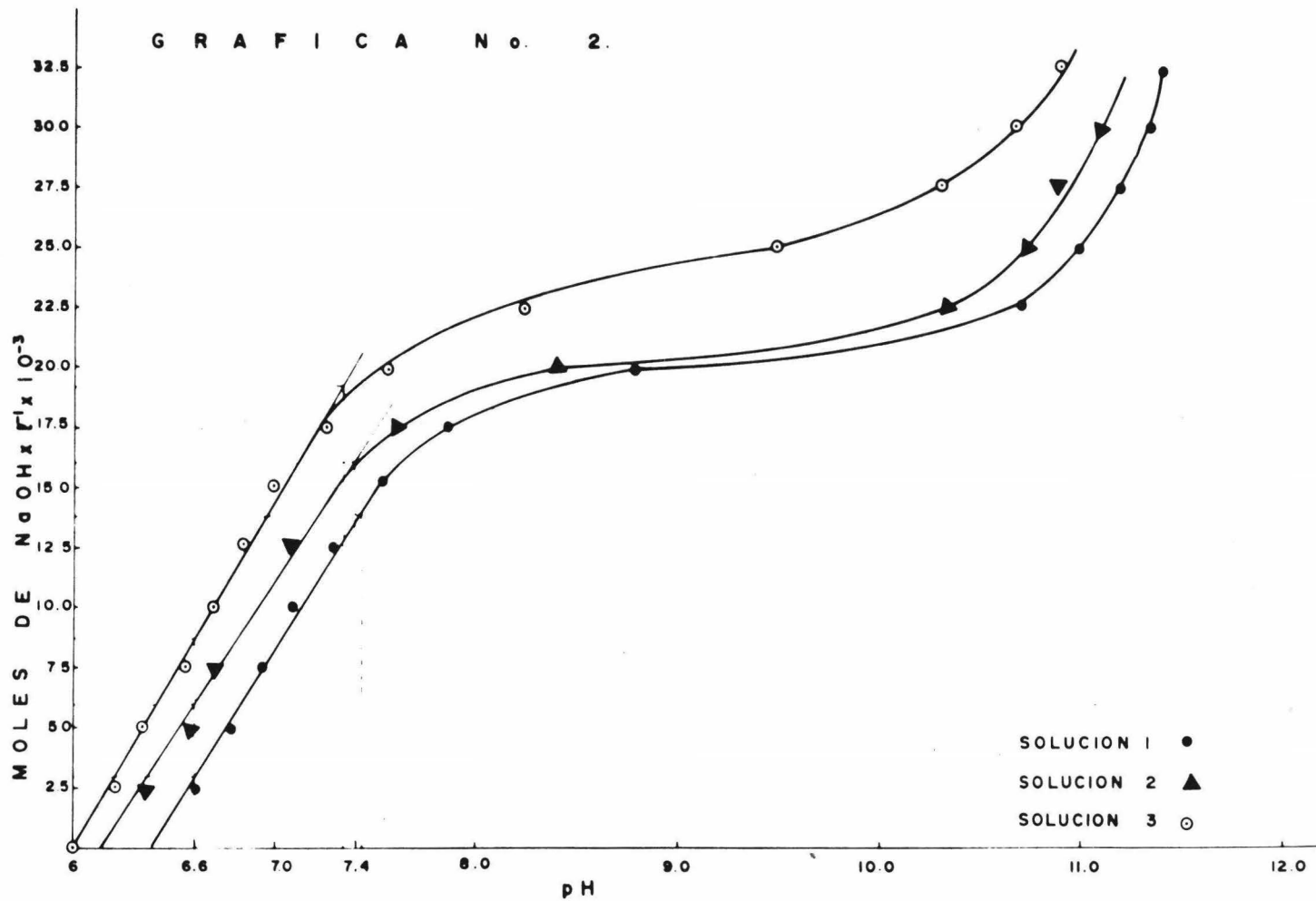
Procedimiento. Se toman 200 ml. de solución, exactamente medidos y se colocan en un vaso de precipitados; se introduce un agitador magnético y se sumergen los electrodos del pH-metro en la solución.

Con agitación se agregan porciones de 5 ml. de NaOH 0.1N y se deja reposar, hasta estabilizar la lectura de pH. Se continúa la adición de NaOH, de la misma manera hasta observar un cambio brusco del pH de la solución. Los datos obtenidos se presentan en la Tabla II.

Tabla II. pH

| ml. de NaOH 0.1N | Solución 1 | Solución 2 | Solución 3 |
|------------------|------------|------------|------------|
| 0                | 6.38       | 6.14       | 6.0        |
| 5                | 6.6        | 6.35       | 6.2        |
| 10               | 6.78       | 6.55       | 6.35       |
| 15               | 6.95       | 6.71       | 6.55       |
| 20               | 7.1        | 6.9        | 6.70       |
| 25               | 7.3        | 7.09       | 6.85       |
| 30               | 7.51       | 7.30       | 7.0        |
| 35               | 7.85       | 7.61       | 7.25       |
| 40               | 8.8        | 8.4        | 7.59       |
| 45               | 10.68      | 10.35      | 8.25       |
| 50               | 11.0       | 10.75      | 9.55       |
| 55               | 11.2       | 10.9       | 10.32      |
| 60               | 11.35      | 11.1       | 10.70      |
| 65               | 11.43      | 11.2       | 10.93      |

G R A F I C A N o. 2.



Si se grafican los datos obtenidos (ver gráfica 2), se obtienen los siguientes datos de la ecuación:

$$\beta = \frac{y_2 - y_1}{x_2 - x_1} = \frac{\Delta B}{\Delta \text{pH}}$$

donde  $\beta$  es la capacidad amortiguadora y "x" y "y" son las coordenadas de dos puntos alejados de la misma recta. En la tabla III se observan los datos de capacidad amortiguadora obtenidos de esta manera.

Tabla III

| Solución | Capacidad amortiguadora  |
|----------|--------------------------|
| 1        | 1.332 x 10 <sup>-2</sup> |
| 2        | 1.302 x 10 <sup>-2</sup> |
| 3        | 1.435 x 10 <sup>-2</sup> |

### c) ISOTONICIDAD.

Para calcular la isotonicidad de las soluciones, se tomaron los valores del equivalente de cloruro de sodio para cada substancia empleada (1), y se utilizó la siguiente ecuación:

$$E = 0.9 - (e \times W)$$

donde E, es la cantidad en gramos de cloruro de sodio necesaria pa-

ra obtener una solución isotónica; 0.9 es la cantidad en gramos de cloruro de sodio necesaria para obtener 100 ml. de solución isotónica, e, es el equivalente en cloruro de sodio de la sustancia implicada y W el peso en gramos de la sustancia.

Como método físicoquímico para determinar la isotonicidad de las soluciones, se utilizó como referencia la determinación del punto crioscópico (22).

**Procedimiento.** En un recipiente adecuado, que permite mantener la temperatura del sistema constante, se coloca un termómetro Beckman, con el bulbo completamente sumergido en la solución. Antes de medir el punto de congelamiento de la solución problema, el termómetro se debe calibrar a 0°C con agua destilada. A lo largo del eje formado por el termómetro, se coloca una espiral de metal, con el fin de mantener la agitación.

Con un baño refrigerante a aproximadamente -10°C, se provoca un congelamiento parcial de la solución, teniendo en movimiento la espiral (3 impulsos cada 2" aproximadamente). Antes de que se inicie el congelamiento, la temperatura baja más allá del valor buscado, por efecto de un fenómeno de sobrefusión; después, apenas inicia la cristalización, sube nuevamente y se detiene en el pun-

to exacto correspondiente al congelamiento de la solución en estudio (22).

#### d) DETERMINACION DE LA TENSION SUPERFICIAL.

Es importante conocer el valor de la tensión superficial que debe tener la solución humectante, pues la humectación del material con que se fabrican los lentes de contacto está en relación directa con este valor.

El método más conocido y de buena exactitud para determinar la tensión superficial, es el que se basa en la elevación de la superficie de un líquido en un tubo capilar.

Si se determina la altura  $h$ , que asciende en un tubo de radio conocido,  $r$ , la tensión superficial se puede calcular por la ecuación:

$$\gamma = 1/2 h g d r$$

donde  $g$ , es la aceleración de la gravedad, y  $d$ , es la densidad.

Para el trabajo exacto se deben aplicar un gran número de operaciones matemáticas correctivas.

Para evitar la necesidad de determinar el radio,  $r$ , es usual

comparar la elevación de un líquido estándar, de tensión superficial conocida. Si  $h$  es la elevación del líquido dentro del capilar,  $\gamma$ , la tensión superficial y,  $d$ , la densidad; conociendo  $h_0$ , elevación de un líquido estándar en el mismo tubo, la densidad  $d_0$  y la tensión superficial  $\gamma_0$ , se aplica la siguiente ecuación

$$\gamma/\gamma_0 = \frac{hd}{h_0 d_0}$$

puesto que  $\gamma_0$  se conoce e igualmente  $d_0$ , se puede obtener la tensión superficial, de la medición de la altura alcanzada por el líquido en estudio.

#### METODO.

Las determinaciones fueron hechas usando como líquido de referencia la acetona, siempre a temperatura de 20°C.

El control del método fue realizado con líquidos conocidos ob teniendo los siguientes datos:

Tabla IV

| Líquido                 | Tensión superficial (dinas/cm) a 20°C |                  |
|-------------------------|---------------------------------------|------------------|
|                         | Valor teórico                         | Valor encontrado |
| Alcohol Metílico        | 22.60                                 | 22.61            |
| Tetracloruro de Carbono | 26.80                                 | 29.70            |
| Benceno                 | 28.90                                 | 28.85            |
| Etanol                  | 22.35                                 | 22.75            |

Tabla V

| Solución | PVA% | Cloruro de Benz. | Tween 80(%) | Din. /cm |
|----------|------|------------------|-------------|----------|
| 1        | 1.4  | 0.01             | 0           | 30       |
| 2        | 1.4  | 0.01             | 1           | 20.18    |
| 3        | 1.4  | 0.01             | 0.5         | 26.11    |
| 4        | 1.4  | 0.004            | 0.3         | 27.00    |
| 5        | 1.4  | 0.004            | 0.2         | 28.5     |
| 6        | 1.4  | 0.004            | 0.1         | 30.0     |
| X        | --   | --               | --          | 40.96    |
| Y        | --   | --               | --          | 33.6     |

NOTA: X y Y son productos del mercado.

e) VISCOSIDAD.

Con la finalidad de investigar los agentes apropiados para lograr un sistema con viscosidad adecuada (50-55 cps) como prueba preliminar se eligieron soluciones compuestas de PVA-Metil celulosa 400 y PVA-Metil Celulosa 4000. La concentración de PVA (1.4%) será constante puesto que cumple funciones de agente humectante y contribuye en mucho menor grado a la viscosidad de la solución (18). (Ver tabla V).

Como paso siguiente se estudiaron las soluciones con varias concentraciones de fosfatos, conteniendo las sales y agentes conser-

vadores elegidos. Los resultados se compararon con 2 soluciones - del mercado (Ver Tabla VI).

#### Procedimiento.

Antes de iniciar la prueba se determina la densidad de -- los líquidos en ensayo a 20°C. El viscosímetro de Ostwald se -- coloca en un baño de agua con el fin de mantener la temperatura constante (20°C). Se introduce un líquido estándar (en este caso se utiliza alcohol bencílico cuya densidad a 20°C = 1.044, Viscosidad = 5.8 cps) y se determina el tiempo de flujo entre las --- dos marcas del aparato. Se repite la operación hasta obtener da tos constantes y se procede a medir el tiempo de flujo para el - problema.

Para efectuar los cálculos se utiliza la ecuación:

$$\frac{\eta_1}{\eta_2} = \frac{\rho_1 t_1}{\rho_2 t_2}$$

donde:  $\eta_2$  = viscosidad del estándar  
 $\eta_1$  = viscosidad del problema  
 $\rho_1$  = densidad del problema  
 $\rho_2$  = densidad del estándar  
 $t_1$  = tiempo de flujo del problema



$t_2$  = tiempo de flujo del estándar

Tabla VI

| Solución | MC 400% | MC 4000% | PVA % | Viscosidad en cps. |
|----------|---------|----------|-------|--------------------|
| 1        | 0       | 0        | 1.4   | 4.63               |
| 2        | 0.2     | 0        | 1.4   | 11.9               |
| 3        | 0.5     | 0        | 1.4   | 14.7               |
| 4        | 0       | 0.2      | 1.4   | 24.5               |
| 5        | 0       | 0.5      | 1.4   | 32.9               |

NOTA: Todas las determinaciones han sido hechas a 20°C en un viscosímetro de Ostwald.

Tabla VII  
% P/V

| Solución | MC 400 | PVA | Conc. Molar de Fosfatos | Viscosidad cps. |
|----------|--------|-----|-------------------------|-----------------|
| 1        | 0.5    | 1.4 | 0.07                    | 60              |
| 2        | 0.5    | 1.4 | 0.05                    | 58              |
| 3        | 0.5    | 1.4 | 0.025                   | 55.5            |
| X        | --     | --  | --                      | 68.70           |
| Y        | --     | --  | --                      | 56.5            |

NOTA: Las soluciones 1, 2 y 3 son soluciones isotónicas ajustadas con NaCl.

Las soluciones X y Y son muestras del mercado.

f) DETERMINACION DE LA  
CAPACIDAD BACTERICIDA.

Una vez determinadas las características fisicoquímicas de la solución, se determinará la actividad antibacteriana de los agentes bactericidas empleados en la formulación.

De acuerdo a la USP XVIII, para probar la efectividad de un agente antibacteriano en una formulación, se requieren de las siguientes cepas de microorganismos:

1. *Candida albicans* (ATCC 10231)
2. *Aspergillus niger* (ATCC 16404)
3. *Escherichia coli* (ATCC 4352)
4. *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027)
5. *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538)

Medios de cultivo:

Soya caseína agar:

Extracto de caseína --- 15 g.

Extracto de soya papaína carne--- 5 g

Cloruro de Sodio ----- 5 g

Agar -----15 g

Agua----- 1000 ml.

Caldo de Sabouraud Dextrosa:

Neopeptona DIFCO ----- 10 g

Bacto Dextrosa ----- 20 g

Agua cbp 1000 ml.

Caldo nutritivo:

Extracto de carne ----- 3 g

Neopeptona DIFCO ----- 5 g

Agua cbp 1000 ml.

Medios para placas:

Extracto de Malta Agar ----- 33.6 g

Agua cbp 1000 ml.

Tripticasa Soya Agar ----- 40 g

Agua cbp 1000 ml.

Preparación del inóculo:

Inocular los organismos especificados en un volumen adecuado de medio sólido de agar. Incubar los cultivos a 37°C por 48 horas y *A. niger* a 25°C por una semana. Para recoger los cultivos usar una solución salina estéril y ajustar la cuenta de esporas a 9 --

millones por ml, adicionando la solución estéril.

Conservar la suspensión en refrigeración a una temperatura no mayor de  $-45^{\circ}\text{C}$ .

Se preparan 3 tubos con 5 ml de caldo nutritivo y 2 tubos de caldo sabouraud. Los tres tubos con caldo nutritivo se inoculan con 0.1 ml. de la suspensión de bacterias y los otros dos con la capa de hongos respectivos. Se preparan al mismo tiempo testigos negativos sin inóculo y se mezclan bien.

A otra serie de cinco tubos se adicionan 5 ml. de la solución problema y se inoculan con 0.1 ml. de la suspensión de microorganismos, de la misma manera se preparan testigos negativos.

Una tercera serie de cinco tubos, conteniendo 2.5 ml. de la solución problema y 2.5 ml. de medio de cultivo, se inocula con los microorganismos respectivos y se prepara la misma cantidad de testigos negativos.

Por otro lado se preparan placas con 19 ml. de TSA y EMA y 1 ml. de solución problema, respectivamente.

Incubar los tubos y las placas a  $30-32^{\circ}\text{C}$ . Examinar los tubos por tiempos razonables y haciendo no menos de dos observacio-

nes por 7 días y no más de 28 días después de haber inoculado. Anotar cualquier cambio observado en la apariencia y hacer las pruebas por duplicado.

Tabla VIII

| Solución | %<br>Cloruro de Benzalconio | %<br>EDTA | %<br>Tween 80 |
|----------|-----------------------------|-----------|---------------|
| 1        | 0.01                        | 0.01      | 0.5           |
| 2        | 0.01                        | 0.1       | 0.5           |
| 3        | 0.004                       | 0.1       | 0.5           |
| 4        | 0.004                       | 0.1       | 0.3           |
| 5        | 0.004                       | 0.1       | 0.0           |
| 6        | 0.004                       | 0.1       | 0.2           |
| 7        | 0.004                       | 0.1       | 0.1           |

Para mayor facilidad de identificación se designarán a los tubos con la siguiente nomenclatura:

- I. Inóculo de *C. albicans*
- II. Inóculo de *A. niger*
- III. Inóculo de *E. coli*
- IV. Inóculo de *Ps. aeruginosa*
- V. Inóculo de *S. aureus*
- VI. Caldo nutritivo + problema
- VII. Caldo Sabouraud + problema

VIII. Placa de EMA/

IX. Placa de TSA.

En la siguiente tabla se presentan los resultados del desarrollo obtenido en cada prueba.

Tabla IX

| Solución | T-I | T-II | T-III | T-IV | T-V | T-VI | T-VII | T-VIII | T-IX |
|----------|-----|------|-------|------|-----|------|-------|--------|------|
| 1        | +   | +    | +     | +    | +   | +    | +     | -      | +    |
| 2        | -   | -    | -     | +    | -   | -    | -     | -      | +    |
| 3        | +   | -    | -     | +    | -   | -    | -     | -      | +    |
| 4        | +   | -    | -     | +    | -   | -    | -     | -      | +    |
| 5        | -   | -    | -     | -    | -   | -    | -     | -      | -    |
| 6        | -   | -    | -     | -    | -   | -    | -     | -      | -    |
| 7        | -   | -    | -     | -    | -   | -    | -     | -      | -    |

g) PRUEBAS DE ESTABILIDAD FISICA.

Una vez obtenida una solución con las características señaladas en los capítulos precedentes, se sometió la solución a observaciones de estabilidad, tomando como factores variables, la temperatura y el pH.

Teniendo en cuenta que las soluciones de Metilcelulosa sufren cambios en presencia de sales, se observaron los cambios produci-

dos variando las concentraciones de fosfatos en la solución, manteniendo constante la concentración de cloruro de sodio en el vehículo isotónico.

Las soluciones fueron sometidas a diferentes temperaturas: 37°C y 45°C, y además fueron cicladas a T.A por intervalos regulares de tiempo, debido a que la Metilcelulosa gelifica con el aumento de la temperatura, siendo este proceso reversible en algunos casos e irreversible en otros.

Las observaciones se hicieron durante quince días, y fueron prolongadas en los casos en que la turbidez fue reversible. A continuación se presentan los resultados obtenidos, en la tabla X.

Tabla X

| Solución | Na Cl % P/V | Conc. de Fosfatos | Turbidez (a T.A) |
|----------|-------------|-------------------|------------------|
| 1        | 0.9         | 0.072 M           | +++              |
| 2        | 0.9         | 0.050 M           | +                |
| 3        | 0.9         | 0.025 M           | -                |
| 4        | 0.9         | 0.000 M           | -                |

A continuación se prepararon diferentes soluciones con amortiguador de fosfatos 0.025 M con los siguientes valores de pH: 6.6, -

7.4, 8.15, 9.0 y fueron sometidas a temperaturas de 37° y 45°C. Se hicieron las respectivas determinaciones de pH a temperatura ambiente después de 24, 72 y 120 horas.

Tabla XI

(Resultados de estabilidad a 37°C)

| Solución | pH        |         |         |          |
|----------|-----------|---------|---------|----------|
|          | hora cero | 24 hrs. | 72 hrs. | 120 hrs. |
| I        | 6.6       | 6.6     | 6.6     | 6.6      |
| II       | 7.45      | 7.35    | 7.35    | 7.31     |
| III      | 8.15      | 8.05    | 7.7     | 7.3      |
| IV       | 9.0       | 7.9     | 7.75    | 7.59     |

Tabla XII

(Resultados de estabilidad a 45°C)

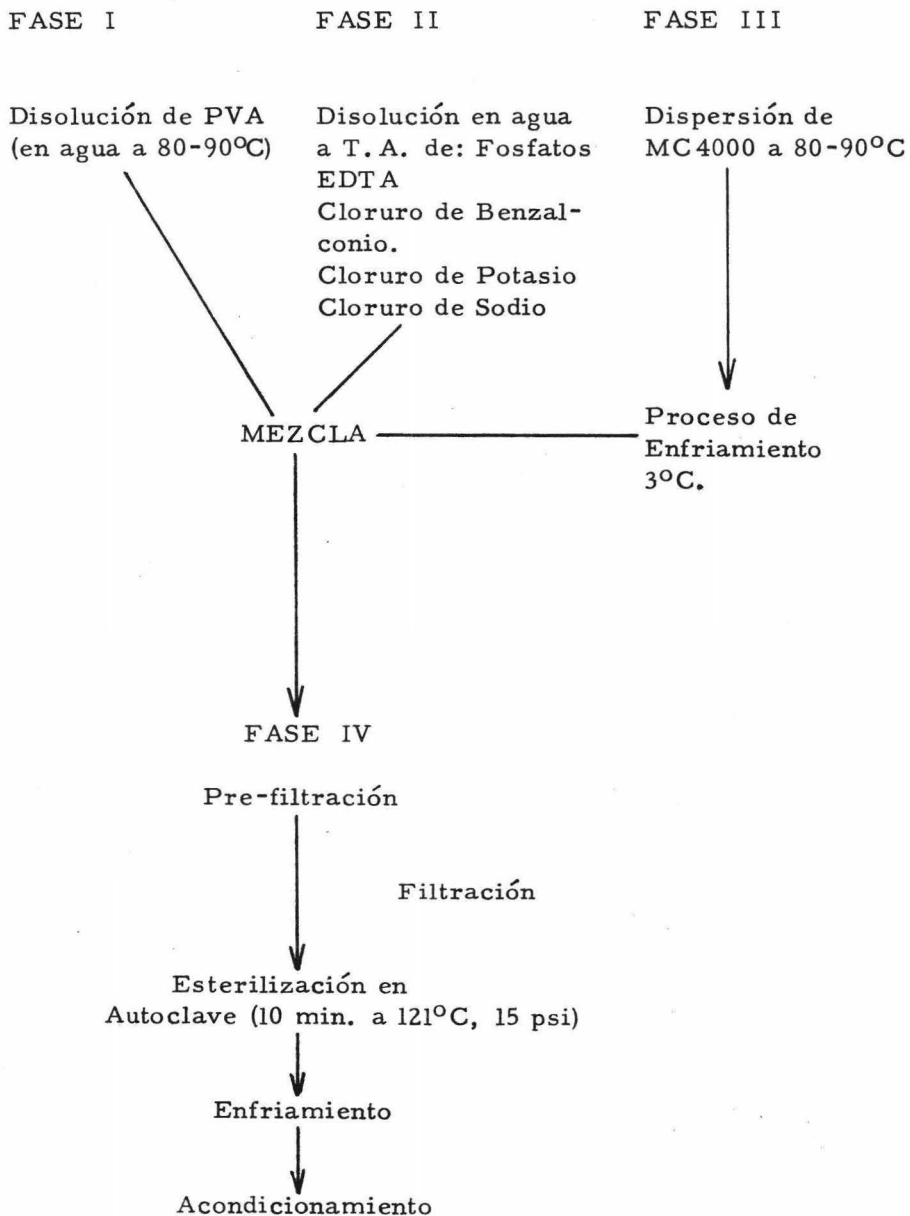
| Solución | pH        |         |         |          |
|----------|-----------|---------|---------|----------|
|          | hora cero | 24 hrs. | 72 hrs. | 120 hrs. |
| I        | 6.6       | 6.6     | 6.6     | 6.6      |
| II       | 7.4       | 7.35    | 7.2     | 7.15     |
| III      | 8.15      | 8.05    | 7.7     | 7.3      |
| IV       | 9.0       | 8.5     | 8.05    | 7.35     |

NOTA: La solución I, fue sometida a las temperaturas señaladas durante dos meses más, obteniendo los mismos resultados.

Todas las soluciones presentaron turbidez durante la permanencia a 37°C y 45°C. A temperatura ambiente fueron soluciones límpidas.



h) DIAGRAMA DEL PROCESO DE FABRICACION.



i) PRUEBAS DE TOLERANCIA EN USUARIOS.

Una vez obtenida la siguiente fórmula:

cada 100 ml. contienen:

|                     |   |       |   |
|---------------------|---|-------|---|
| <i>Preservativo</i> | Metilcelulosa 4000 X                      | 0.5   | g |
|                     | Alcohol Polivinílico X                    | 1.4   | g |
|                     | Tween 80 / 50                             | 0.1   | g |
|                     | Cloruro de Benzalconio ✓                  | 0.004 | g |
|                     | Fosfato Dibásico de Sodio Dihidratado     | 0.089 | g |
|                     | Fosfato monobásico de sodio Monohidratado | 0.276 | g |
|                     | Edetato de Sodio ✓                        | 0.1   | g |
|                     | Cloruro de Potasio                        | 0.024 | g |
|                     | Cloruro de Sodio ✓                        | 0.762 | g |
|                     | Agua cbp 100 ml.                          |       |   |

Constantes fisicoquímicas:

Viscosidad : 53-56 cps.

Tensión Superficial : 30-31 dinas/cm

Punto Crioscópico :  $-0.55^{\circ}\text{C}$

pH : 6.6

Capacidad Amortiguadora :  $1.435 \times 10^{-2}$

Esta formulación con la composición y propiedades arriba --  
mencionadas, fue distribuida a personas, que siendo usuarios de len  
tes corneales, no usaban ningún tipo de solución o bien, usaban las -  
soluciones conocidas en el mercado.

Las observaciones se llevaron a cabo en 13 personas que utili  
zaban lentes corneales fabricados con Polimetil metacrilato.

A continuación, en la tabla XIII, se presenta la recopilación  
de los datos obtenidos.

Tabla XIII

| USUARIO | USA SOL. HUMEC-TANTE | PODER HUMEC-TANTE | PODER LIMPIA-DOR | DURACION DEL EFECTO DE LA SOLUCION EN EL OJO |      | IRRITA-CION | LUBRI-CACION |
|---------|----------------------|-------------------|------------------|--|------|-------------|--------------|
| 1       | NO                   | XXX               | XXX              | 15   | hrs. | -           | XXX          |
| 2       | NO                   | XXX               | XXX              | 18   | "    | -           | XXX          |
| 3       | NO                   | XXX               | XXX              | 17   | "    | -           | XXX          |
| 4       | SI                   | XXX               | XXX              | 13   | "    | -           | XX           |
| 5       | SI                   | XX                | XX               | 17   | "    | -           | XXX          |
| 6       | SI                   | X                 | XX               | 16   | "    | -           | XXX          |
| 7       | SI                   | XX                | XXX              | 15   | "    | -           | XXX          |
| 8       | SI                   | X                 | XXX              | 16   | "    | -           | XXX          |
| 9       | SI                   | XX                | XXX              | 12   | "    | -           | XXX          |
| 10      | SI                   | X                 | X                | 12   | "    | -           | XX           |
| 11      | SI                   | XX                | XXX              | 15   | "    | -           | XX           |
| 12      | SI                   | X                 | XX               | 13   | "    | -           | XX           |
| 13      | SI                   | XXX               | XXX              | 17   | "    | -           | XX           |

X INDIFERENTE  
 XX REGULAR  
 XXX BUENO

#### IV. D I S C U S I O N.

Para la elaboración de la solución humectante descrita en el capítulo precedente, fue necesario hacer una serie de consideraciones en base a los resultados prácticos y a los parámetros establecidos.

En el caso del sistema amortiguador, se observó una notable influencia de la concentración de las sales sobre la estabilidad física de la solución, lo cual impidió el uso de una solución 0.07 M de fosfatos y fue necesario elegir un sistema 0.025 M de fosfatos, lo cual permitió obtener una solución límpida.

En vista de la baja concentración de fosfatos se aplicó el método práctico para la determinación de la capacidad amortiguadora, como se puede ver en la gráfica 2.

De los datos presentados en las tablas I y II podemos obser-

var claramente el efecto del sistema amortiguador y de las sales aditivas de la solución sobre la capacidad amortiguadora. Al analizar por separado la contribución de las sales al cambio de pH y capacidad amortiguadora, se puede ver claramente el efecto del EDTA sobre la capacidad amortiguadora y de la disminución de pH debido a su carácter ácido. Por otro lado, las sales modificaron la actividad iónica, lo cual se hace evidente con la disminución del pH conforme aumentan dichas sales. Considerando el pH = 7.4, al cual debe ser llevada la solución al momento de entrar en contacto con el líquido lagrimal, se obtiene un valor aceptable de  $1.435 \times 10^{-2}$ , para la capacidad amortiguadora de la solución, lo cual nos garantiza un fácil restablecimiento del pH normal.

Por lo que respecta a la tensión superficial, se puede ver en la tabla IV, que el método utilizado es bastante aceptable, pues los valores obtenidos difieren muy poco de los valores teóricos. En la tabla V se puede ver que el sistema PVA-benzalconio ofrecen un valor aceptable de tensión superficial (menor de 39 din/cm). Al aumentar la concentración de Tween 80 de 0.5 a 1% hay una disminución notable de la tensión superficial; sin embargo, se comprobó que a una concentración de 1% la solución es irritante, además de que podría existir la posibilidad de alguna interacción con la capacidad antimicro-

crobiana de la solución. En virtud de esto, se estudiaron soluciones con menor concentración de benzalconio y Tween 80, puesto que en realidad el Tween es el agente tensoactivo más efectivo del sistema (ver sols. 1 y 2).

El uso del Tween 80 representa aparentemente una ventaja si consideramos el efecto sobre la tensión superficial; sin embargo es necesario considerar qué efecto provoca sobre la capacidad bactericida de la solución. Así pues, se llevaron a cabo las pruebas ya descritas, con diversos sistemas incluyendo al EDTA como agente auxiliar del cloruro de benzalconio y concentraciones de Tween 80 de 0.5 a 0.1%.

De la tabla IX podemos señalar que en todos los casos el Tween 80 a una concentración del 0.5% inactiva al cloruro de benzalconio principalmente contra  $P_s$  aeruginosa, no obstante el aumento de la concentración de EDTA (ver sols. 1 y 2). Por otra parte este aumento confiere a la solución propiedades irritantes. Al utilizar nuevas concentraciones de benzalconio y Tween 80 se observa un notable efecto positivo sobre la capacidad bactericida (ver sols 5, 6 y 7), lo cual, sin embargo, nos obliga a elegir una concentración de 0.1% de Tween 80, puesto que las soluciones con 0.2% o más resultaron ser irritantes en pruebas posteriores.

Las soluciones 2, 3 y 4 fueron irritantes posiblemente a causa de la presencia del Tween 80 y concentraciones de EDTA del 0.1%, pues se vio que cuando el EDTA estaba presente en concentración de 0.01% no existió tal efecto (ver sol. 1). De la misma forma, se pudo demostrar que en ausencia de Tween 80 (ver sol. 5), no hubo ningún efecto irritante.

En cuanto a la estabilidad física de la solución podemos observar en la Tabla X, que es evidente el efecto de la concentración de las sales en solución. El incremento de esta concentración provoca una alteración irreversible, manifestándose ésta como turbidez permanente.

La solución 3 no sufre ninguna alteración después de las pruebas a 37°C y 45°C. Como se puede ver del resultado de la solución 4, las sales del amortiguador en concentraciones de 0.050M y 0.072 M, provocan una turbidez irreversible de la solución, posiblemente debido a la captación de agua por dichas sales.

Las pruebas llevadas a cabo a diferente pH presentados en la Tabla XI, muestran notables variaciones en los intervalos de pH alcalino o ligeramente alcalino. A pH ácido, el pH se mantiene constante, de lo cual se puede deducir que las variaciones son debidas a la hidrólisis



alcalina del alcohol polivinílico acetilado, provocando la liberación de ácido acético.

No obstante que la solución a pH = 7.4 sufre muy ligeros cambios, es evidente que también en este caso se lleva a cabo la hidrólisis, pero considerablemente más lentamente.

La hidrólisis del PVA, significa una disminución de las propiedades humectantes del mismo. Así pues se elige, como aceptable para la estabilidad del producto un pH de 6.6.

Acerca de los resultados obtenidos con las pruebas de tolerancia presentadas en la tabla XIII, podemos decir que los mejores resultados se obtuvieron obviamente en las personas que nunca antes habían utilizado una solución humectante, o que habían dejado de hacerlo. Sólo en algunos casos las propiedades de la solución parecieron indiferentes, especialmente en lo que respecta al poder humectante, posiblemente debido a la mala interpretación del término.

Por otra parte, fue notable la acción limpiadora de la solución, pues la mayoría consideraron que existía una mejoría respecto a las soluciones que utilizaban anteriormente, sobre todo, en el sentido de que la misma solución humectante les proporcionó una limpieza rápida y tan efectiva como la solución limpiadora que utilizaban --

normalmente por separado. Se obtuvieron magníficos resultados en los casos en que hubo necesidad de eliminar depósitos de grasas o cosméticos sobre los lentes, con la ventaja de que en ningún momento hubo necesidad de retirar los lentes para eliminar partículas depositadas entre el lente y la córnea.

Durante los intervalos de reposo los lentes fueron colocados en la solución y fueron utilizados nuevamente sin ningún problema.

## V. C O N C L U S I O N E S.

1. La fórmula desarrollada, presentó propiedades humectantes, limpiadoras y conservadoras idóneas. Además nos ofrece la ventaja de substituir las soluciones limpiadora y conservadora que hasta ahora se utilizan por separado, según las presentaciones del mercado.
2. Se encontró que la Metilcelulosa 4000 en concentración de 0.5% es un magnífico agente espesante y por otra parte el PVA (1.4%) y el Tween 80 (0.1%) confieren las propiedades humectantes deseadas.
3. El Tween 80 a concentraciones  $> 0.2\%$ , bloquea la actividad bactericida del Cloruro de Benzalconio, mientras que a concentraciones  $\leq 0.1\%$  no causa ningún bloqueo de dicha acción y posiblemente favorece la sensibilización de los microorga-

nismos patógenos estudiados. Asimismo el EDTA (0.1%) en combinación con el Cloruro de Benzalconio (0.004%) potencia liza la acción bactericida contra *Ps.aeruginosa* (15).

4. Una solución isotónica de fosfatos y cloruro de sodio es incompatible con los polímeros en solución, cuando los fosfatos se encuentran en concentraciones  $\gg 0.05M$ .
5. El Alcohol Polivinílico acetilado es inestable a pH alcalino, por lo tanto la solución es estable entre un pH de 6 y 7.

B I B L I O G R A F I A .

1. Remington's Pharmaceutical Sciences. Fourteenth Edition --- Mack Publishing (1970).
2. Lamy P. and Shangraw R.F. Am. J. Optom. 48 : 37-51. Jan -- 71.
3. Krezanoski Z.J., Hind H. W. And Szekely J.I. Journal of The Am. Pharm. Assoc. NS2, (7) 417-38. July 1962.
4. Richards R.M. Pharm. J. 208 : 314-316. Apr. 8 1972.
5. Bowman W. C. et al. Textbook Pharmacology. Blackwell Scientific Public.
6. Martin Ed. Husa's Pharmaceutical Dispensing Sixth Ed. Mack - Publishing Company Pennsylvania (1966).
7. Martin Alfred. Physical Pharmacy. Lea Febiger. Philadelphia (1960).
8. Montagae R. The Practitioner (1290) 209 40-46 (1972).
9. Goldberg J.B. Contacto, The Contacts Lens Journal 6 (3) 79-- 80 (1962).
10. United States Pharmacopoeia XVII, p. 790.

11. Cooper S. Murray Ed. Quality Control in The Pharmaceutical Industry Vol. I (102, 111-117). Academic Press N.Y. (1972).
12. United States XVIII, p. 812.
13. Brown and Richards. J. Pharm. Pharmacol. 16 51T-55T (1964).
14. Kohn R. et al. Journal of Pharmaceutical Sciences 52 10, 967-74 (1963).
15. Michael R. Brown, Richards, Nautre, London 207, 1391-93 --- (1965).
16. Cox S.T. and Eagon R.G. Canadian Journal of Microbiology 14 913-921 (1968).
17. Methocel. The Dow Chemical Company, Midland, Michigan --- (1962).
18. Krishna N. and Brow F. American Journal of Ophtalmology 57 (1) 99-106 (1964).
19. Krishna N. And Mitchell; B: Am. J. Opth 57 : 99 (1964).
20. Advances in Pharmaceutical Sciences Vol. I Academic Press - N. Y. (1964).
21. Seymour M. et al., American of Hospital Pharm. 22, 662-666 Dec. 1965.
22. Braidotti, Crivellaro II Farmaco 23 : 516, (1968).
23. Hazelton L.W. Proc. Sci Sect. Toilet Goods Assn. 17, 5 (1952).
24. Parrot E.. Pharmaceutical Tecnology.' Burgess Publ. Co. 1971.