

CARACTERIZACION REOLOGICA DE DOS PREPARADOS TOPICOS EMULSIFICANTES

M^a. J. Fresno, M^a. C. Batanero y E. Sellés.

Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Univ. de Alcalá de Henares. (Madrid). España.

RESUMEN

Dentro del amplio campo de preparados farmacéuticos de aplicación tópica, las formulaciones emulsificantes constituyen un grupo con entidad propia, de gran interés por su aplicabilidad en Dermofarmacia y Cosmetología. La característica esencial de estas formulaciones es que todas ellas incluyen en su composición alguna o varias sustancias cuya propiedad fundamental es su capacidad de retener agua en forma emulsionada.

Son muchas las investigaciones que han puesto de manifiesto que las propiedades reológicas de las formas dermofarmacéuticas emulsionadas se encuentran entre sus propiedades físicas más importantes, y que de ellas van a depender, en gran parte, su calidad, eficacia y, como consecuencia, su finalidad.

En el presente trabajo se determina la caracterización reológica de dos formulaciones tópicas, tratando siempre de correlacionar los parámetros reológicos más relevantes con su poder emulsificante. El diseño experimental se concreta de un modo esquemático, en los siguientes apartados: 1) Estudio de fluidez-consistencia. Determinación de la viscosidad y parámetros reológicos. 2) Determinación del tipo de flujo. 3) Evolución de la velocidad de destrucción estructural y del intervalo de deformación necesario para que se produzca dicho desmoronamiento. 4) Estudio tixotrópico y caracterización del mismo, cuando proceda, mediante los métodos gráficos y numéricos. 5) Del análisis de los datos experimentales se deducen las conclusiones y se aplican, de un modo práctico, a la evaluación de la aplicabilidad de las formulaciones sobre la piel.

Se utiliza un viscosímetro rotacional Brookfield mod. RVTD al que se acopla el dispositivo Helipath-Stand con el punzón F/T shaped spindle, a temperatura constante de 25° C en baño termostatzado (Thermomix 1441).

Las dos formulaciones estudiadas responden a un comportamiento plástico, no newtoniano, con evolución en su velocidad de destrucción en una sola etapa. Ambas presentan, en principio, ciclo de histéresis y por tanto, tixotropía inicial, con valores de áreas muy próximos: 18,64 y 16,72 u.s²., para las fórmulas A y B, respectivamente. Se puede concluir que los dos preparados están cualificados para una buena aplicación tópica si se tiene en cuenta el grado de reestructuración que presentan durante el intervalo práctico de permanencia sobre la piel (15 a 20 minutos).

INTRODUCCION

Los excipientes utilizados en la formulación de preparaciones dermofarmacéuticas y cosméticas tienen que ejercer generalmente doble función. En efecto, por una parte tienen que poder penetrar fácilmente en las capas superficiales de la piel, bien por su miscibilidad con las secreciones sebáceas, bien por su infiltración directa a través o entre las células de la capa córnea y, por otra parte, liberar a nivel de la barrera cutánea o del lugar de acción de las sustancias medicamentosas, los principios activos que contengan (1).

Dentro del amplio campo de preparados farmacéuticos de aplicación tópica, las formulaciones emulsificantes constituyen un grupo con entidad propia, de gran interés por su ventajosa aplicabilidad en Dermofarmacia y Cosmetología.

La característica esencial de estas formulaciones es que todas ellas incluyen en su composición alguna o varias sustancias cuya propiedad fundamental es su capacidad de retener agua en forma emulsionada. Presentan una buena miscibilidad con el agua y son fácilmente lavables, lo que permite utilizarlas para la obtención de emulsiones semiconsistentes o cremas, dando lugar a sistemas estables

tanto O/A como A/O. En esto se fundamenta la mayor aplicación de los agentes emulsificantes que llevan incorporados ya que actúan disminuyendo la tensión interfacial y aumentando, por otra parte, la viscosidad de la fase externa de la emulsión (2).

Los excipientes emulsificantes permiten, por otra parte, la fácil incorporación de principios activos o sustancias medicamentosas que se adicionarían, en primera instancia, a la fase acuosa. Actualmente están considerados como los vehículos dermofarmacéuticos y dermatológicos más adecuados para facilitar la absorción percutánea de numerosos medicamentos.

Son muchas las investigaciones que han puesto de manifiesto que las propiedades reológicas de las formas dermofarmacéuticas emulsionadas se encuentran entre sus propiedades físicas más importantes, y que de ellas van a depender, en gran parte, su calidad, eficacia y, como consecuencia, su finalidad (3-6).

En efecto, el estudio reológico contribuye no solo al mejor conocimiento de la estructura y naturaleza físico-química del excipiente (7), sino que también es un control de calidad (8) y una medida de la estabilidad del mismo (9) que, además, permite asegurar determinadas propiedades sensoriales en un producto de aplicación tópica, que garanticen una buena aceptación por parte del consumidor.

MATERIAL Y METODOS

Se estudian dos formulaciones de excipientes emulsificantes cuya composición y método de elaboración se describe seguidamente:

Muestra 1 (10)

Alcohol cetoestearílico	-----	5 g
Lanolina	-----	5 g
Parafina líquida	-----	5 g
Vaselina blanca	-----	85 g

Elaboración

Se funden a baño maría los componentes en orden decreciente de sus puntos de fusión: alcohol cetoestearílico,

lanolina, vaselina blanca y parafina líquida. Una vez que está fundido se agita hasta obtención de una masa cremosa, fina y homogénea.

Muestra 2 (11)

Vaselina blanca	-----	86 g
Cera blanca	-----	3 g
Alcohol estearílico	-----	3 g
Lanolina	-----	8 g

Elaboración

Se ponen a baño maría los distintos componentes en orden decreciente de puntos de fusión: alcohol estearílico, cera blanca, lanolina y vaselina blanca. Cuando el conjunto está fundido se retira del baño agitando sin cesar hasta total enfriamiento.

* Condiciones experimentales

- Las determinaciones reológicas de las muestras se realizan mediante el viscosímetro de rotación BROOKFIELD, modelo digital RVTD.

- Soporte HELIPATH STAND, dispositivo accesorio especialmente indicado para determinaciones en sistemas tixotrópicos.

- Se utiliza un baño THERMOMIX 1441, que ofrece una sensibilidad de $\pm 0,01^{\circ}$ C.

- Dispositivo rotacional: cilindro T/F del juego de punzones en forma de T del soporte Helipath Stand.

- Temperatura, 25° C.

- Recipientes: vasos de precipitados, más anchos que altos, de 600 ml. de capacidad. Llenado de los recipientes por el método de fusión.

- Cantidad de excipiente, 500 g.

- Las muestras permanecen durante 48 h. en reposo a la temperatura a que se realizan las medidas después de su elaboración.

Con el fin de disponer siempre de muestras que respondan a las mismas características de homogeneidad, en cuanto a su formulación y elaboración, se han preparado lotes de 4 Kg.

Todas las determinaciones reológicas se hacen siguiendo el método propuesto teóricamente por Fryklöf (12) y aplicado por Neuwald (13) a los sistemas plásticos. Para las

determinaciones tixotrópicas se siguen los métodos gráficos (14) y numéricos descritos en la literatura (15,16).

RESULTADOS

- Reograma inicial y parámetros reológicos

En la tabla I se ordenan los valores de fuerzas (T) y velocidades (D) de deformación. Con estos valores se construyen los reogramas iniciales, representados en las Figs. 1 y 2, para las muestras que se estudian, respectivamente.

Tabla I

D (s ⁻¹)	T (din·cm ⁻²)	
	Muestra 1	Muestra 2
0,49	100,122	74,784
0,98	94,833	82,784
2,45	105,534	86,346
4,90	107,534	96,063
9,80	109,716	106,764
19,60	115,866	109,224
49,00	117,096	110,454
98,00	122,139	110,946
49,00	115,989	104,550
19,60	110,946	99,015
9,80	94,710	87,576
4,90	101,229	83,886
2,45	103,402	82,533
0,98	90,888	82,287
0,45	98,323	69,003

Estos valores experimentales y las representaciones gráficas que se obtienen a partir de los mismos, permiten la obtención de los parámetros reológicos más relevantes: zonas de retardo y viscosidades.

Zonas de retardo (din·cm⁻²):

- Inicial (T_i)

$$T_i(1) = 94.244$$

$$T_i(2) = 74.701$$

- Estática (T_s). Su valor coincide con el de la estática-extrapolada (T_{s-ex}).

$$T_s(1) = T_{s-ex}(1) = 110.693$$

$$T_s(2) = T_{s-ex}(2) = 108.785$$

- Plástica (T_p)

$$T_p(1) = 108.471$$

$$T_p(2) = 84.081$$

Viscosidades (poises):

- Viscosidad aparente (U_{ap})

$$U_{ap}(1) = 116,79$$

$$U_{ap}(2) = 22,04$$

- Viscosidad plástica (U_p)

$$U_p(1) = 142,06$$

$$U_p(2) = 348,39$$

Area del reograma inicial ($u \cdot s^2$):

$$A(1) = 18,64$$

$$A(2) = 16,72$$

El coeficiente M permite cuantificar el grado de ruptura estructural de un sistema y, además, expresar los porcentajes de estructuras remanente y perdida cuando un preparado se somete a las condiciones específicas de este ensayo (15). Los valores de M y los de U_p , estrechamente relacionados, expresados en poises, así como los valores porcentuales que a partir de él se calculan, se ordenan en la tabla II.

Tabla II

Muestra	U_p (poises)	Coef. M	% de estructura	
			remanente	perdida
1	142,06	121,12	85,26	14,74
2	348,39	136,69	39,23	60,77

- Estudio tixotrópico

Grado de reestructuración:

Con el fin de estudiar la recuperación estructural se realizan sucesivos ciclos de histéresis a tiempos de reposo crecientes. Para cuantificarlo se calculan las áreas de los reogramas correspondientes. Estos valores expresados en $u \cdot s^2$., así como en porcentaje respecto a la primera que se toma como referencia, se reflejan en la tabla III.

Tabla III

Tiempo de reposo(mn)	Muestra 1		Muestra 2	
	$u \cdot s^2$	%	$u \cdot s^2$	%
0	18,64	100,00	16,72	100,00
15	14,52	77,89	13,92	83,25
30	14,00	75,11	4,80	28,71
60	6,16	33,05	4,40	26,32
120	11,76	63,09	11,16	66,75
1440	13,44	72,10	13,80	82,54

- Relación entre fuerzas y tiempos de deformación.

Con el fin de calcular los valores de los coeficientes B (15), se mantiene las fórmulas que se estudian durante un determinado tiempo a una velocidad máxima de deformación. Se realizan ensayos para los valores máximos de 98'0, 49'0 y 19'6 l/sg. Los valores de fuerzas de deformación obtenidos se relacionan con los valores de velocidades de deformación para deducir las ecuaciones matemáticas correspondientes cuya representación gráfica constituye las rectas descendentes de las figuras 3-8.

- Relación entre viscosidades plásticas y tiempos de agitación

Estas ecuaciones permiten el cálculo de los valores de viscosidades plásticas que se obtienen en cada caso en función del tiempo y velocidad de deformación correspondientes.

Según la expresión matemática que permite calcular el coeficiente B, se relacionan los valores de viscosidades plásticas (U_p) con los logaritmos neperianos de los tiempos. Las ecuaciones matemáticas de las rectas que se obtienen, cuya pendiente es el coeficiente B, son las siguientes:

<u>D (sg⁻¹)</u>	<u>Muestra 1</u>
98,00	y= -123,73 Lnt + 1.073,05
49,00	y= -198,09 Lnt + 1.512,91
19,60	y= -439,92 Lnt + 3.434,85
<u>D (sg⁻¹)</u>	<u>Muestra 2</u>
98,00	y= -122,13 Lnt + 1.172,02
49,00	y= -297,30 Lnt + 2.565,55
19,60	y= -556,50 Lnt + 4.937,40

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Los dos preparados objeto de estudio presentan zona de retardo inicial, a partir de la cual se va perfilando el reograma característico para cada una de las muestras ensayadas. Se deduce que ambas formulaciones responden a un comportamiento de líquido plástico, no newtoniano.

En efecto, es necesario aplicar una determinada fuerza de deformación para que se inicie la reodestrucción.

A la vista de los resultados se aprecia que la **Muestra 1**

requiere más energía que la 2 para iniciar su desorganización estructural.

Analizando el trazado y evolución de los reogramas iniciales se observa que responden ambos a un reograma clásico dentro del comportamiento plástico, en el que al no existir espolón no se puede diferenciar el paso de la estructura de gel a sol. Esto significa por un lado, una coincidencia entre los valores de las zonas de retardo estáticas (T_s) y las zonas de retardo estática-extrapolada (T_{s-ex}), y, por otro, que la energía o intervalo de deformación necesario para que se produzca el desmoronamiento estructural, es decir, para alcanzar plenamente el estado de "sol" es menor que si el reograma hubiese presentado espolón, sobre todo en la zona que va desde la zona de retardo inicial hasta la estática.

Dentro de los parámetros referentes a las zonas de retardo es la plástica (T_p) la que presenta mayor significancia. Se observa una diferencia notable entre $T_p(1)$ y $T_p(2)$ siendo, al igual que ocurría para T_i , la Muestra 1 la que presenta el valor más alto.

Respecto al último parámetro concerniente al reograma inicial, se aprecia que ambas formulaciones presentan valores de área del ciclo de histéresis bastante próximos.

Cabría pensar, por tanto, que ambas fórmulas presentan aproximadamente el mismo grado de "tixotropía inicial".

Si se interpreta el grado de ruptura estructural (coeficiente M) en función de los porcentajes de estructura remanente y perdida, se observa que la Muestra 1 experimenta una pérdida estructural muy pequeña comparada con la Muestra 2 que presenta una pérdida superior al 60 por ciento, y un valor de $M(2)$ ligeramente superior a $M(1)$.

De los ensayos realizados para estudiar el grado de recuperación estructural en función del tiempo de reposo, se deduce que:

La Muestra 2 es la que presenta el valor más alto en su reestructuración, aunque la 1 manifiesta una buena recuperación estructural con un valor alrededor del 70 por ciento.

En cuanto a los ensayos que matizan el comportamiento tixotrópico de un sistema, hay que indicar que no hay

coincidencia de un modo general ni entre los valores de zonas de retardo plásticas, T_p , ni entre los coeficientes B. No obstante, si se calcula un coeficiente de proporcionalidad entre dos valores consecutivos de B se aprecia el mismo grado de correlación en la Muestra 2 (0,20; 0,21), lo que no ocurre en la 1 (0,31; 0,18). Por tanto, la tixotropía que presentan no es pura. No obstante, ambas formulaciones presentan un buen grado de tixotropía si se juzga a través del grado de reestructuración a las 24 horas de reposo.

Se puede concluir finalmente, que ambas formulaciones fluidifican adecuadamente y presentan valores de viscosidad y características reológicas que garantizan buenas propiedades de consistencia y extensibilidad, lo que para una futura aplicabilidad, cuando se les incorpore un fase acuosa, se traduciría en buenas cualidades para su aplicación y permanencia sobre la piel.

BIBLIOGRAFIA

- (1). Fonseca A., Nogueira L., Manual de terapéutica Dermatológica y Cosmetología. Ed. JIMS, Barcelona (España), 1.987: 38.
- (2). Loc cit (1): 33.
- (3). Lucero M. J., León M. J., Vigo J. y Rabascó A. M. Estudio reológico de sistemas dispersos semisólidos. Ind. Farm., 1.991; 6 (6): 62-68.
- (4). Sellés E. y Fresno M. J. Reología Farmacéutica. Pharmaklinik, 1.988; 2 (5): 299-309.
- (5). Dolz Planas M., Almenar Bonet M. V., Herráez Domínguez J. V. y Belda Maximino R. Estudio del comportamiento viscoelástico de la loción de calamina y su modificación con la concentración de viscosizante, con el tiempo de agitación y con el tiempo de almacenamiento. C.I.F., 1.984; 3 (2ª ép.): 337-342.
- (6). Deem D. E. Rheology of Dispersed Systems., En: Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems. Lieberman, H. A.; Rieger, M. M. y Banker, G. S. (eds.). Vol. 2. Marcel Dekker Inc., New York, 1.989: 367-425.

- (7). Wood, J. H. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lachman L., Lieberman H. A., Kanig J. L., Lea & Febiger, Philadelphia. 1.986: 123.
- (8). Davis S. S. Viscoelastic Properties of Pharmaceutical Semisolids. J. Pharm. Sci, 1.966; 55 : 710-715.
- (9). Ward J. B., Kinney J. F., and Saad H. Y. Application of Rheological Studies to Product Formulation, Stability, and Processing Problems. J. Soc. Cosmet. Chem. 1.974; 25: 437-454.
- (10). ACOFAR nº 57, Abril 1.988.
- (11). Denöel A. y Jaminet F. Pharmacie Galénique. T. V. Les Presses Universitaires de Liège. 1.971: 259.
- (12). Fryklöf, L. E. Rheological investigations of pharmaceutical preparations. III. Brookfield Synchro-Lectric Viscometer. Svensk Farm. Tidskr., 1.961; 65: 753-768.
- (13). Neuwald F. Rheological studies of new cream bases with the Brookfield Synchro-Lectric Viscometer. J. Soc. Cosmetic Chemists, 1.966; 17: 213-233.
- (14). Persoz B. Introduction a l'étude de la rhéologie. Paris: Dunod édit., 1.960. Ref.: Delonca H., Dolique R., Bardet L. Détermination de la thixotropie des excipients pour pommades. Ann. Pharm. Franc. 1.967; 25: 225-235.
- (15). Loc cit (6), 381.
- (16). Münzel K., Büchi J. y Schultz E. Galenisches Praktikum. Wissenschaftliche V. G., Stuttgart 1.959: 327-329.

REOGRAMA INICIAL MUESTRA 1

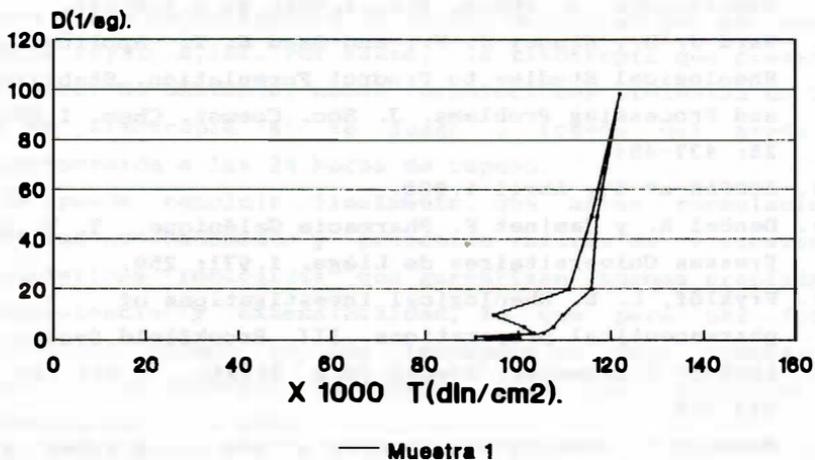


FIGURA 1

REOGRAMA INICIAL MUESTRA 2

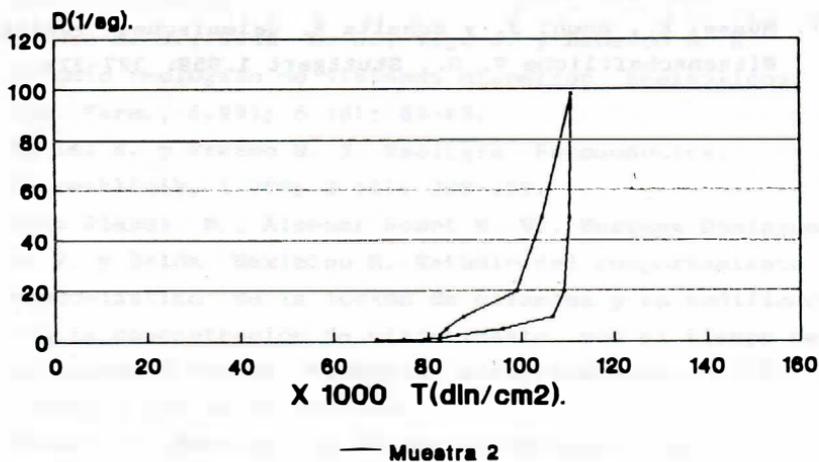


FIGURA 2

Relación entre T y t de deformación Coeficiente B MUESTRA 1

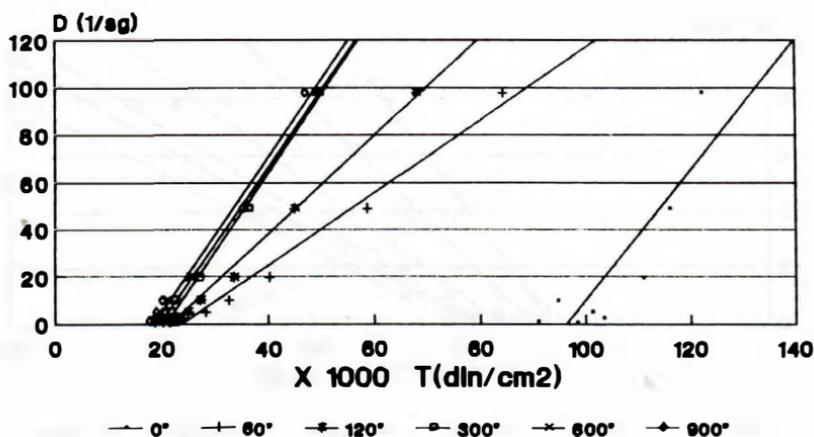


FIGURA 3

Relación entre T y t de deformación Coeficiente B MUESTRA 1

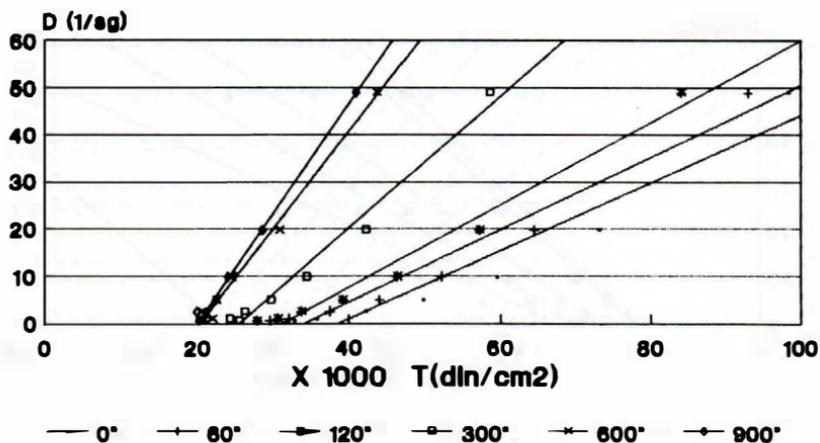


FIGURA 4

Relación entre T y t de deformación
 Coeficiente B
 MUESTRA 1

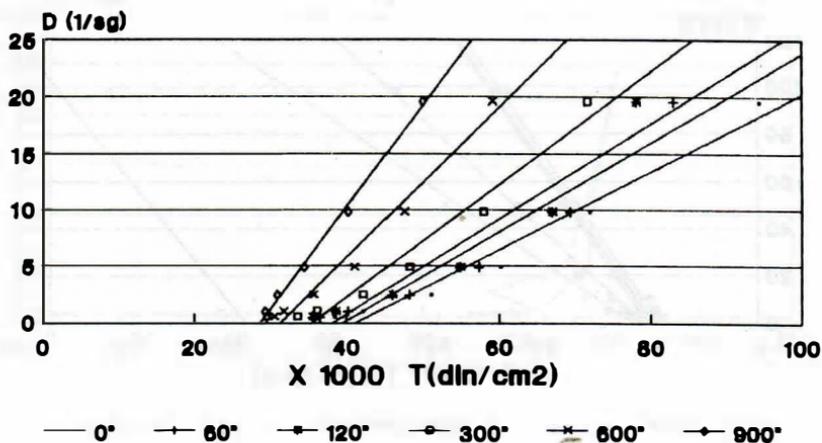


FIGURA 5

Relación entre T y t de deformación
 Coeficiente B
 MUESTRA 2

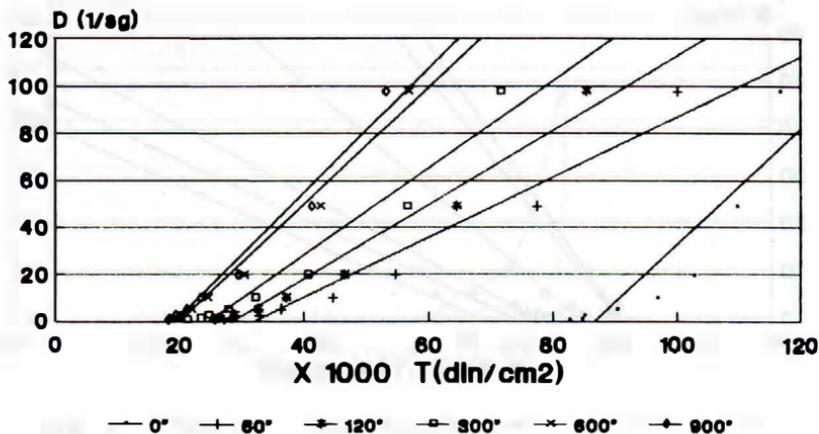


FIGURA 6

Relación entre T y t de deformación
 Coeficiente B
 MUESTRA 2

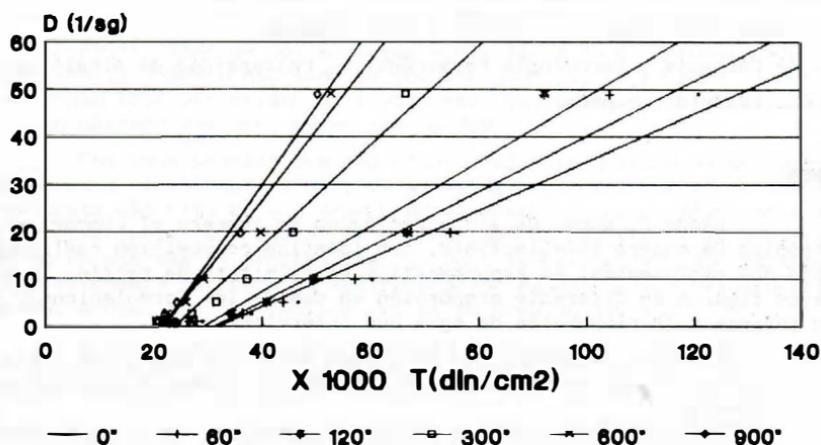


FIGURA 7

Relación entre T y t de deformación
 Coeficiente B
 MUESTRA 2

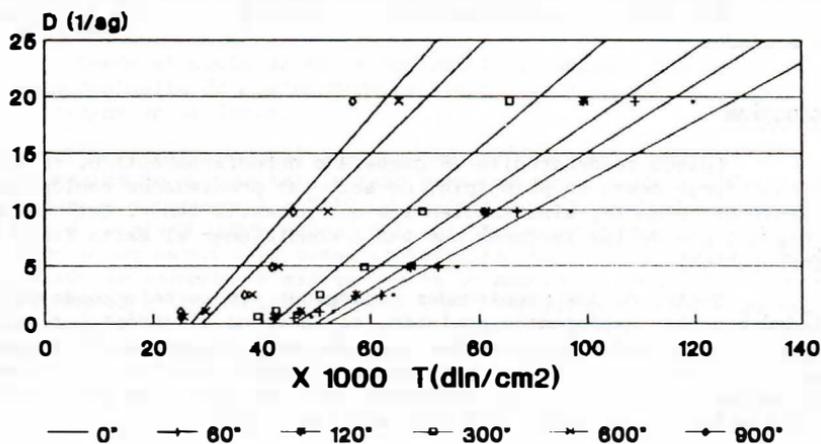


FIGURA 8