

## **ESTUDIO COMPARATIVO TIXOTROPICO DE CUATRO FORMULACIONES.**

M<sup>a</sup>J. Fresno, M<sup>a</sup>P. Gómez, E. Sellés y M<sup>a</sup>M. Jiménez.

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

### **RESUMEN**

Desde el punto de vista reológico se compara el comportamiento tixotrópico de cuatro formulaciones, con idéntica composición cualitativa excepto dos excipientes, el espermaceti y el palmitato de cetilo. Cada uno de éstos figuran en diferente proporción en dos de las formulaciones en razón inversa a la proporción de agua que interviene.

El estudio comparativo se enfoca desde dos puntos de vista:

- 1) Evolución de los reogramas en función del tiempo a temperatura ambiente.
- 2) Estabilidad estructural a través del área del ciclo de histéresis bajo diferentes condiciones térmicas: a 4°C, a 30°C y 40°C; y ciclos de congelación y descongelación.

Los lotes que corresponden a las cuatro formulaciones descritas se conservan en recipientes herméticamente cerrados y se someten a las condiciones experimentales que correspondan en cada caso. Las determinaciones reológicas se realizan con el viscosímetro de rotación - Brookfield RVTD - y el dispositivo - Helipath Stand -.

Con carácter general se aprecia, y confirma lo que es lógico, que el aumento de la proporción de agua origina pérdidas en el grado de recuperación estructural. Las fórmulas en las que se ha substituído el espermaceti por palmitato de cetilo muestran, en principio, ciclos de histéresis menos acusados.

### **INTRODUCCION**

Cuando se desarrolla un preparado dermofarmacéutico, es importante considerar desde un principio, no sólo las propiedades reológicas que va a tener el producto, sino también las que necesita tener. Este es, sin duda alguna, uno de los factores que van a condicionar el éxito final de una formulación.

Dentro de las propiedades reológicas que se relacionan con las propiedades de los excipientes-emulsión, el fenómeno tixotrópico reviste una especial trascendencia en la búsqueda de las características reológicas que debe tener un producto. Esto es, actualmente resulta prácticamente indispensable para cualquier preparado semiconsistente de aplicación tópica que presente, al menos, una discreta tixotropía (1).

Se puede decir que un sistema es tixotrópico cuando disminuye su viscosidad en función del tiempo en que permanece aplicada una determinada fuerza de deformación, y que cuando cesa el esfuerzo aplicado, vuelve a su estado inicial en un tiempo determinado. El fenómeno de la tixotro-

pía se debe a la dificultad del sistema en recuperar la estructura que tenía (2). Se puede definir como un descenso de la viscosidad reversible y dependiente del tiempo a una velocidad de deformación constante. En general, se puede afirmar que un material tixotrópico es un sistema disperso que manifiesta una transformación isoterma gel/sol/gel. El mecanismo que tiene lugar en el fenómeno tixotrópico es la ruptura y posterior recuperación de la estructura perdida de gel pasando por la de sol. Se manifiesta principalmente durante los procesos de fabricación, almacenamiento y uso (3,4).

En el campo de los sistemas semisólidos es el fenómeno más importante, reológicamente hablando ya que, en general, se precisa de sistemas que tengan alta viscosidad en reposo pero que durante la aplicación se produzca un marcado descenso en su viscosidad.

Conviene señalar que una tixotropía pura aparece en muy pocas ocasiones, excepcionalmente y que, en aquellos productos que suele manifestarse se trata más bien de una mezcla de tixotropía, reversible y no tixotropía, irreversible, por lo que la posibilidad de reproducir el diagrama inicial de un sistema ya tratado resulta casi imposible (5). No obstante, resulta ciertamente interesante medir el grado de estructura tixotrópica de un sistema, aunque hay que indicar que es un trabajo difícil.

Quizás, la forma más frecuente de cuantificar el fenómeno tixotrópico sea la determinación del área de histéresis (área del lazo que representa el reograma), que será proporcional a la tixotropía del sistema (6). Por tanto, se puede afirmar que la superficie de histéresis de ambas ramas de la curva del reograma define la magnitud de este comportamiento dependiente de la deformación del sistema, al que se denomina tixotropía (7).

## PARTE EXPERIMENTAL

Se estudia la influencia en la tixotropía de dos formulaciones cuando en ellas se substituye el espermaceti (E), excipiente clásico en formulaciones dermofarmacéuticas, por su constituyente mayoritario, el palmitato de cetilo (P). Se estudia también la influencia del contenido acuoso ya que cada uno de los excipientes mencionados figuran en diferente proporción (25 y 15 por ciento, dos a dos) en razón inversa a la proporción de agua que interviene.

Desde el punto de vista reológico se compara, por tanto, el comportamiento reológico de cuatro formulaciones cuya composición en tanto por ciento se ordena en la Tabla I.

La técnica normalizada seguida para la elaboración de estas formulaciones es la siguiente: la fase grasa se funde a baño maría a temperatura que no sobrepase los 70°C, y la fase acuosa se calienta en otro recipiente a la misma temperatura. Esta última se adiciona sobre la primera cuando ambas están a la misma temperatura (60°-65°C), lentamente y con agitación continuada. A medida que se va añadiendo la fase acuosa se obtienen tamaños de partículas menores y más homogéneas, con lo que se suelen conseguir sistemas de mejor estabilidad. Se siguen interponiendo ambas fases, sin agitación, hasta total enfriamiento (8).

Tabla I

Fórmulas	E-4	E-5	P-4	P-5
Alcohol cetílico	5	5	5	5
Espermaceti	25	15	-	-
Palmitato de cetilo	-	-	25	15
Propilenglicol	10	10	10	10
Parafina líquida	10	10	10	10
Polisorbato 80	10	10	10	10
Agua destilada	40	50	40	50

Como se aprecia, la proporción de fase oleosa/fase acuosa es 60/40 y 50/50, que se encuentran dentro del intervalo de relación de volúmenes que presenta mayor estabilidad en las emulsiones dermofarmacéuticas.

Se realiza un análisis comparativo de la tixotropía que junto con la viscosidad (estudio realizado en un trabajo anterior - 9) constituyen, en el caso de los sistemas dispersos semiconsistentes, parámetros fundamentales para caracterizar sus propiedades físico-químicas y estructurales, así como un complemento imprescindible para el conocimiento de sus características galénicas y de su estabilidad.

Para el estudio reológico tixotrópico se utiliza el viscosímetro de rotación digital mod. Brookfield RVTD, que dispone de ocho velocidades de rotación comprendidas entre 0,5 y 100 r.p.m.

El método seguido para deducir la existencia de tixotropía es la obtención del ciclo de histéresis. Para facilitar estas medidas tixotrópicas se adapta al viscosímetro el soporte -Helipath Stand- que va provisto de un juego de husillos especiales en forma de T. Para las determinaciones se utiliza, en este trabajo, el menor de ellos, el T/F.

Las medidas se hacen directamente, para evitar trasvases del producto que, lógicamente, influirían en la tixotropía, en recipientes de 250 ml y altura adecuada, que es, precisamente, donde se envasa el preparado.

Se considera el tiempo cero a las 48 h después de haber elaborado el producto. De esta manera se tiene la seguridad de que el sistema se ha estabilizado (4, 7).

Todos los ensayos se realizan a temperatura constante en baño termostatzado (- Thermomix 1441 -).

El estudio tixotrópico comparativo se realiza bajo dos vertientes:

- 1) Evolución de los reogramas en función del tiempo a temperatura ambiente

En efecto, la cuantificación del área del ciclo de histéresis inicial no siempre es suficientemente significativo del grado de tixotropía, sino que es necesario realizar experiencias que pongan de manifiesto si hay reconstrucción de la estructura en función del tiempo (10).

- 2) Estabilidad estructural a través del área del ciclo de histéresis bajo diferentes condiciones térmicas durante un período de 45 días. Se colocan muestras de todas las formulaciones bajo las siguientes condiciones:

- en nevera (4°C)
- ciclos de congelación y descongelación (9 ciclos C/D)
- a temperatura ambiente
- en estufas a 30°C y 40°C

La superficie limitada por las curvas ascendentes, cuando no coinciden, es indicativa de la magnitud de la tixotropía. El área de la curva de histéresis se determina, en todos los casos, mediante un planímetro.

## RESULTADOS, DISCUSION

Las medidas experimentales realizadas sobre las cuatro formulaciones permiten la obtención de los reogramas completos, a todas y cada una de las condiciones experimentales especificadas en el apartado anterior.

En los reogramas se representa en ordenadas las velocidades el valor medio correspondiente a la fuerza obtenida, expresado en unidades de escala (u.e.) y en abscisas, las velocidades de rotación (r.p.m.).

1) Los reogramas correspondientes a la evolución de la tixotropía en función del tiempo a temperatura ambiente, se representan gráficamente en las figuras 1 a 4 para las fórmulas E-4, E-5, P-4 y P-5, respectivamente.

Se determinan las áreas de los ciclos de histéresis, que, para una mejor comprensión de los resultados, se ordenan en la Tabla II.

Tabla II

t (días)	Áreas de los ciclos de histéresis (u.s. <sup>2</sup> )			
	E-4	E-5	P-4	P-5
0	3,88	0,43	1,00	5,47
7	2,17	1,08	2,08	3,07
30	4,45	0,81	1,64	0,12
45	1,60	3,12	3,06	0,17

Con carácter general se aprecia lo que, en principio, parece lógico esperar, que al aumentar el porcentaje acuoso disminuye el área de la curva de histéresis. Excepcionalmente ocurre lo contrario en las fórmulas P-4 y P-5 en los primeros tiempos de ensayo, para cambiar drásticamente en los últimos tiempos, donde se observan los resultados más llamativos, hasta 14 y 18 veces mayor el área a los 30 y 45 días, respectivamente.

Quizás esto podría deberse a cambios en la reordenación estructural que tengan lugar en la primera fase, y en la evolución del proceso de "maduración" estructural del preparado. Algo similar pero a la inversa ocurre en las fórmulas E-4 y E-5 en el límite del tiempo del ensayo.

En cuanto a la sustitución del espermaceti por palmitato de cetilo, dentro de las formulaciones con el 40% de agua, son las E-4 las que presentan ciclos cuyas áreas son ligeramente superiores a P-4; mientras que para el 50% acuoso ocurre lo contrario para t=0 y t=7 días, siendo la fórmula P-5 la que presenta un incremento más acusado en su área respecto a su correspondiente E-5 (para t=0), curiosamente la que presentaba la mayor excepción respecto al contenido acuoso, lo que indica que debe existir algún fenómeno complejo (tiempo-dependiente) de interacción entre el agua y los excipientes que se intercambian (E y P), en el proceso molecular o microscópico que modifica la consistencia dentro del proceso de reestructuración.

2) Los reogramas correspondientes a la evaluación de la estabilidad estructural bajo las condiciones térmicas del trabajo, se representan en las figuras 5 a 8. Así mismo, los valores de las áreas correspondientes se ordenan en la Tabla III.

Tabla III

T (°C)	Áreas de los ciclos de histéresis (u.s. <sup>2</sup> )			
	E-4	E-5	P-4	P-5
4	-	3,20	5,92	0,91
C/D	2,64	0,30	1,84	2,70
30	5,06	1,41	2,97	6,13
40	8,46	1,86	0,64	0,05

Con respecto a la relación tixotropía/contenido acuoso, se mantiene la lógica correlación inversa, excepto, nuevamente, en las muestras P-4 y P-5, para C/D y 30°C.

En cuanto al segundo punto, la sustitución de E por P, ocurre lo mismo que a temperatura ambiente, siendo precisamente las muestras excepción en el apartado anterior, P-4 y P-5, las que presentan mejor comportamiento tixotrópico respecto a sus correspondientes E-4 y E-5.

Se aprecia que la temperatura afecta, lógicamente, a la histéresis, quizás a nivel de los enlaces estructurales asociados.

## CONCLUSIONES

Cuando se hizo el estudio galénico de estas formulaciones (9), se pudo apreciar claramente que la substitución de espermaceti por palmi-tato mejoraba los preparados en los siguientes aspectos:

- tecnológico, homogeneidad, estabilidad y, en definitiva, el galénico.

No obstante, desde el punto de vista tixotrópico no se aprecia siempre esta linealidad. Aunque desde el punto de vista reológico son satisfactorias las cuatro formulaciones, el comportamiento tixotrópico resulta más complejo de relacionar con las variables que intervienen en el estudio.

Respecto al contenido acuoso, en general, el aumento de la proporción de agua origina pérdidas en el grado de recuperación estructural. Esto se manifiesta de forma más acusada, en general, en las muestras P-5 respecto de las P-4.

Respecto a la substitución de E por P no existe ni homogeneidad, ni el aumento de tixotropía esperado salvo en algunas excepciones, aunque en estos casos, el incremento es muy acusado.

En cuanto a la estabilidad estructural, como se ha comentado, no hay correlación con los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad física (9), cuando se analiza a través del comportamiento tixotrópico.

El fenómeno tixotrópico es, reológicamente hablando un fenómeno muy complejo. Es un fenómeno dependiente del tiempo que presupone siempre un proceso molecular o microscópico que modifica la consistencia. Existen además, procesos de formación y ruptura de enlaces estructurales asociados relacionados con la resistencia al flujo. El tiempo y la temperatura son factores de suma repercusión en la manifestación del grado de tixotropía de un sistema.

En el presente trabajo se han conjugado numerosos factores, que por estar todos ellos íntimamente relacionados con la tixotropía, han debido interactuar entre ellos de manera tan compleja que se ha producido enmascaramiento de resultados, así como dificultad para detectar e investigar la tixotropía.

Se concluye, por tanto, en la necesidad de simplificar las variables implicadas en un mismo trabajo, y, en la sugerencia de realizar medidas **transitorias** complementarias que, probablemente, proporcionarán una información más clara, completa y útil.

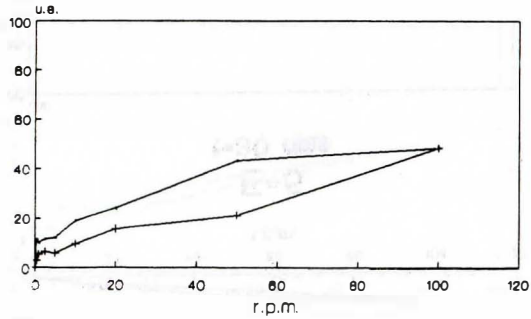


## BIBLIOGRAFIA

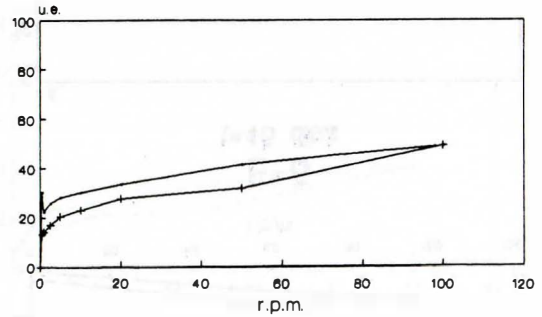
1. Documentación Científica del "Curso Teórico-Práctico de Emulsiones en Cosmética". Sociedad Española de Químicos Cosméticos. Madrid, 1991.
2. Wood J.H. "Pharmaceutical Rheology. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy". Lachman L., Lieberman H.A., Kanig J.L., 3rd edit., Lea and Febiger, Philadelphia, 1986, pág. 123-145.
3. Dolz-Planas M., Roldán-García C., Herráez-Domínguez J.V. y Belda-Maximino R. "Thixotropy of Different Concentrations of Microcrystalline Cellulose: Sodium Carboxymethyl Cellulose Gels". J. Pharm. Sci. 80 (1), 75-79. (1991).
4. Deem D.E. "Rheology of Dispersed Systems". En: Pharmaceutical Dosage Forms: Dispersed Systems. H.A. Lieberman, M.M. Rieger, G.S. Banker (eds.) Vol II, Marcel Dekker Inc, New York, 1989, págs 367-425.
5. Barry B.W. en "Advances in Pharmaceutical Sciences". Vol. 4, Bean H.S., Beeckett A.H. y Carless J.E. (eds.). Academic Press. London, 1974, págs. 1.
6. Sellés E. y Fresno M.J. "Reología Farmacéutica". Pharmaclink, 2 (5), 299-309 (1988).
7. Schramm G. "Introducción a la Viscosimetría Práctica". Documentación Científica, Laboratorios Haake, Alemania, pág. 17-20.
8. "Curso Teórico-Práctico de Emulsiones en Cosmética". Sdad. Española de Químicos Cosméticos. Madrid, 1991.
9. Fresno M.J., Gómez M.P., Sellés E. y Pedrero I. Influencia de la Sustitución del Espermaceti por Palmitato de Cetilo en las Características Galénicas de Excipiente-Emulsión. Ciencia Farmacéutica 2 (1), 41-46 (1992).
10. Block L.H. y Lamy P.P. "The Rheological Evaluation of Semisolids". J. Soc. Cosmet. Chem., 21, 645-660 (1970).

# E-4 TEMPERATURA AMBIENTE

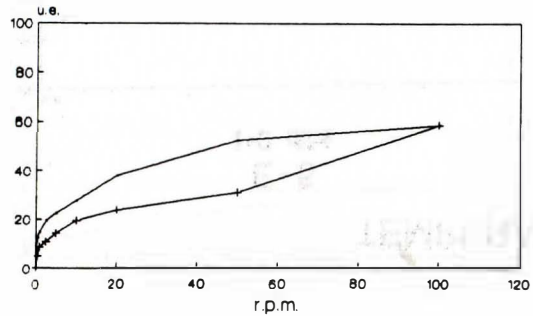
**E-4  
t=0 dias**



**E-4  
t=7 dias**

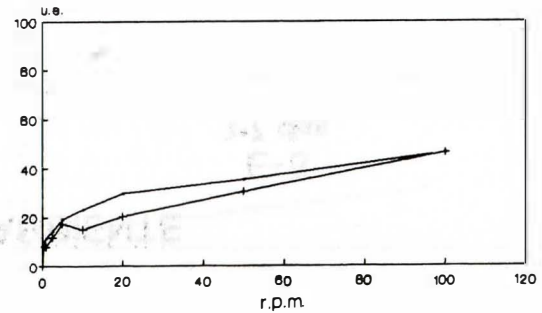


**E-4  
t=30 dias**



**FIGURA 1**

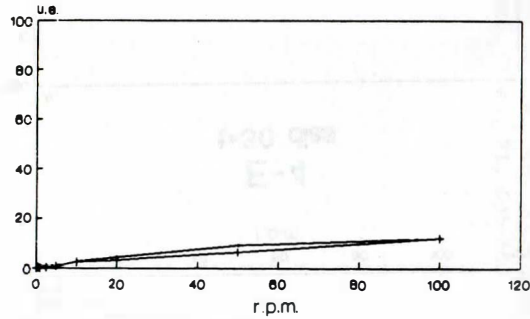
**E-4  
t=45 dias**





# E-5 TEMPERATURA AMBIENTE

E-5  
t=0 dias



E-5  
t=7 dias

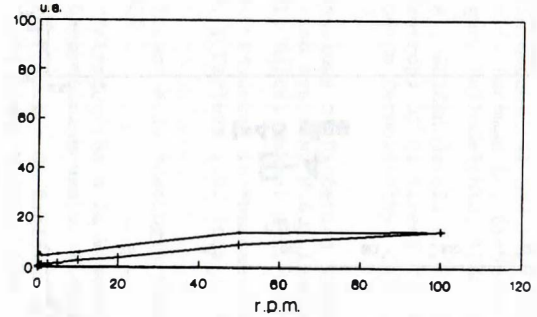
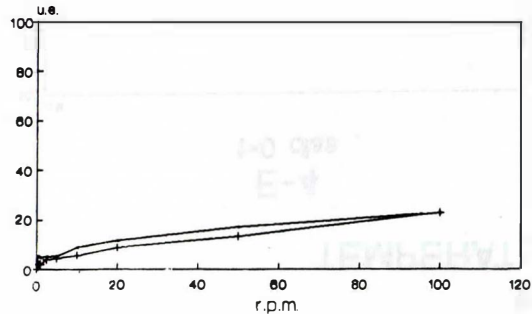
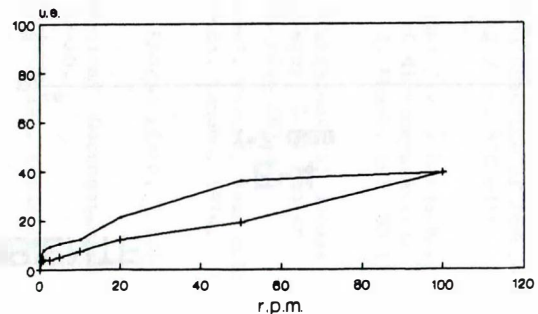


FIGURA 2

E-5  
t=30 dias



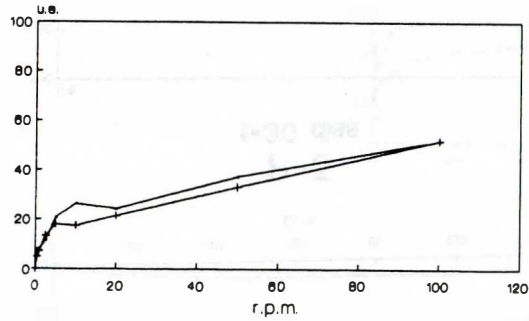
E-5  
t=45 dias



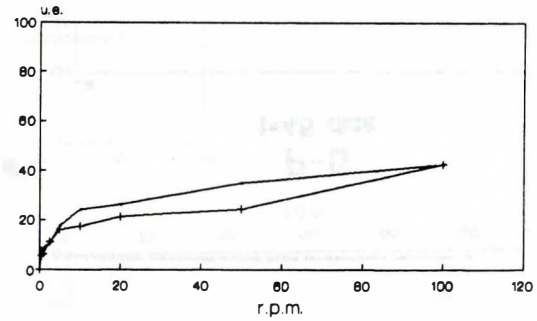
# P-4

## TEMPERATURA AMBIENTE

P-4  
t=0 dias



P-4  
t=7 dias



P-4  
t=30 dias

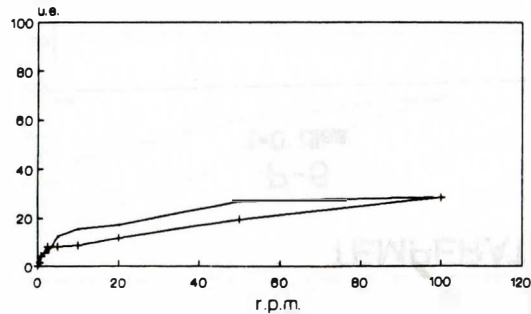
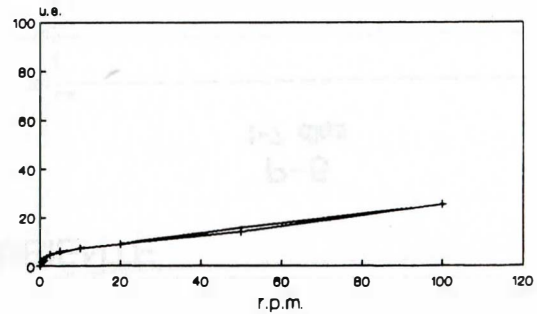


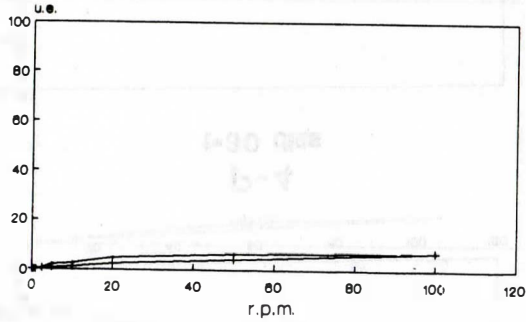
FIGURA 3

P-4  
t=45 dias

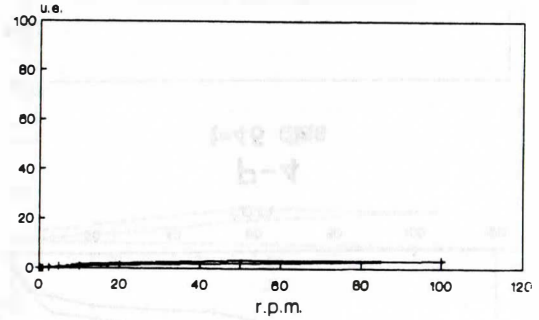


# P-5 TEMPERATURA AMBIENTE

P-5  
t=0 dias



P-5  
t=7 dias



P-5  
t=30 dias

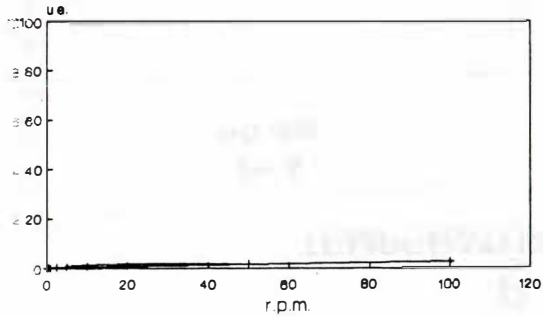
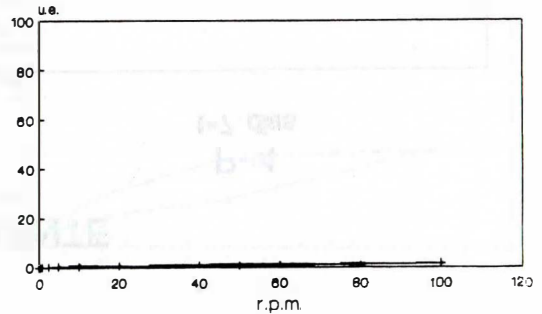


FIGURA 4

P-5  
t=45 dias



# E-4 CICLOS DE CONGELACION Y DESCONGELACION

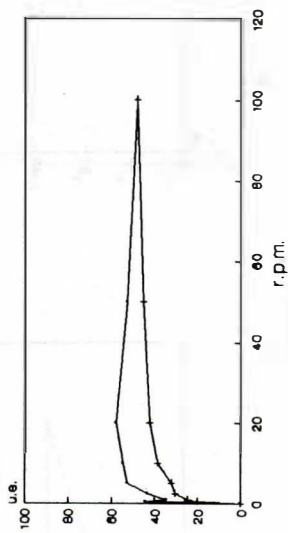
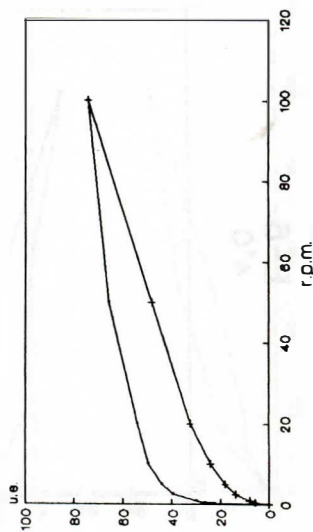
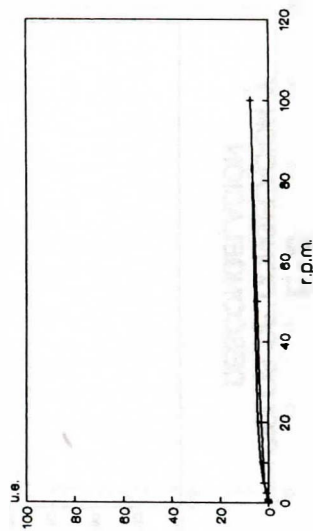


FIGURA 5

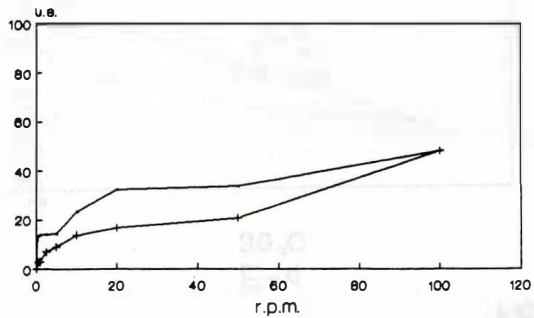
E-4  
30°C



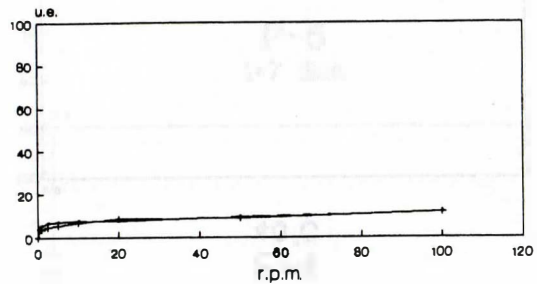
E-4  
40°C



**E-5**  
4°C

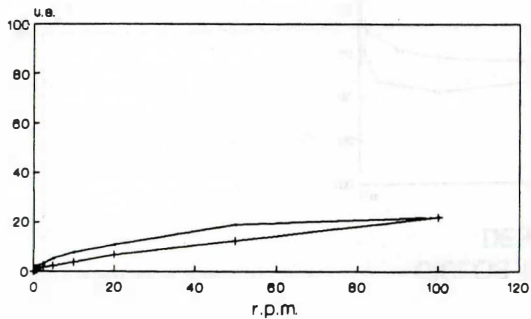


**E-5**  
CICLOS DE CONGELACION Y  
DESCONGELACION

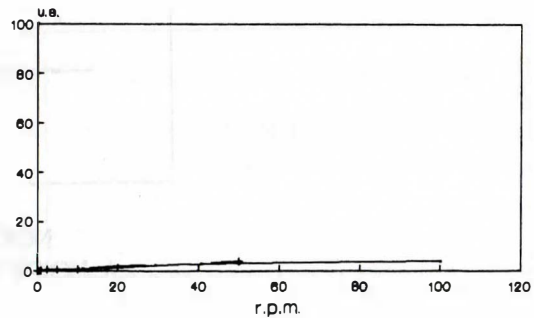


**FIGURA 6**

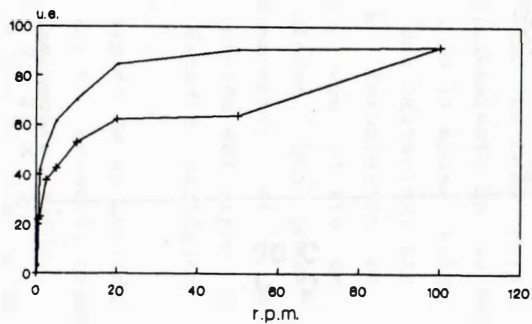
**E-5**  
30°C



**E-5**  
40°C



P-4  
4°C



P-4  
CICLOS DE CONGELACION Y  
DESCONGELACION

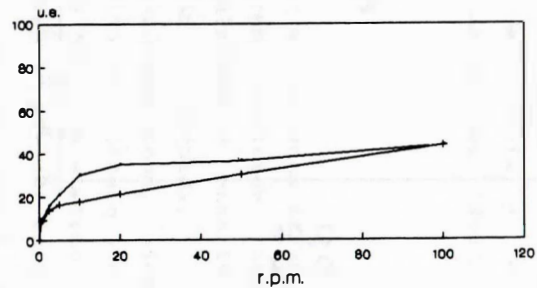
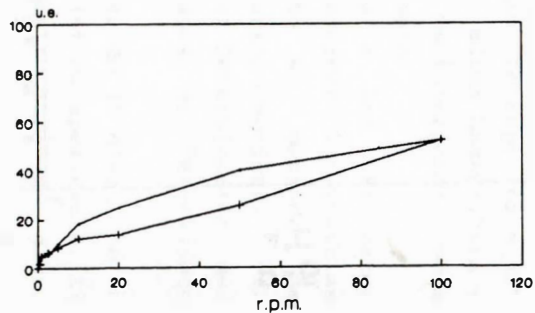
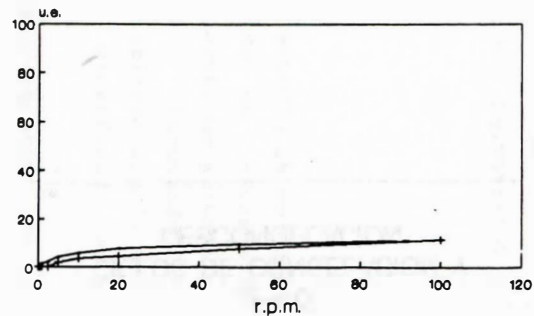


FIGURA 7

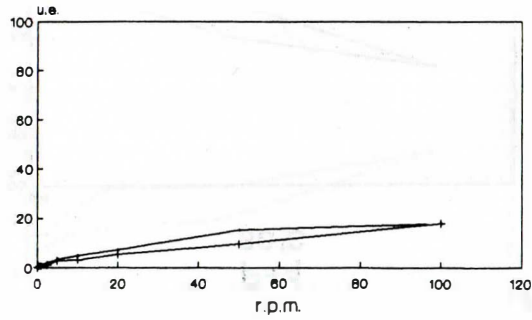
P-4  
30°C



P-4  
40°C



P-5  
4°C



P-5  
CICLOS DE CONGELACION Y  
DESCONGELACION

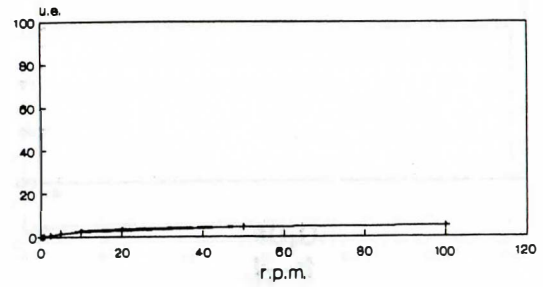
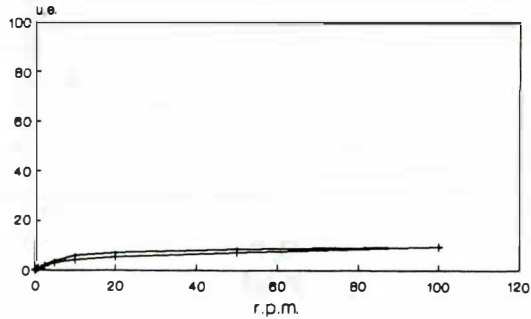


FIGURA 8

P-5  
30°C



P-5  
40°C

