

INFLUENCIA DEL ÁCIDO HIALURÓNICO EN LAS PROPIEDADES TIXOTRÓPICAS DE GELES BINARIOS DE CARBOPOL® ULTREZ™ 10

María Magdalena Jiménez Soriano, Alain Ramírez Diéguez, María José Fresno Contreras

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá,
E - 28871, Alcalá de Henares, Madrid, ESPAÑA.

Introducción

Los sistemas capaces de experimentar transiciones isotérmicas del estado de gel a sol causadas por la aplicación de fuerzas de deformación, y de retornar al estado de gel al permanecer en reposo, poseen una considerable utilidad en Tecnología Farmacéutica. Sin embargo, los geles de Carbopol® en general, y especialmente los geles hidroalcohólicos de Carbopol® Ultrez® 10, son sistemas dispersos con propiedades tixotrópicas muy limitadas. No obstante, la incorporación de Ácido Hialurónico a estos sistemas gelificados induce variaciones estructurales, que con gran probabilidad, influirán en el comportamiento tixotrópico de los mismos. Muchas formas farmacéuticas semisólidas incluyen más de un polímero en su formulación, para obtener las propiedades adecuadas para la aplicación tópica. Las propiedades de la mayoría de estos sistemas se corresponden con las de los polímeros individuales. En algunos casos, sin embargo, las características de los sistemas compuestos son superiores a las de cada uno de los componentes, o incluso, cualitativamente diferentes. Concretamente, la combinación de determinados polímeros sintéticos y naturales puede producir efectos sinérgicos significativos, como consecuencia de la interacción entre cadenas poliméricas diferentes y la formación de zonas de enlace mixtas (1).

Las causas de este comportamiento no aditivo están relacionadas directamente con la eficiencia de las interacciones que se verifican entre las moléculas de los polímeros, y con el equilibrio entre las interacciones de moléculas del mismo

polímero y de polímeros diferentes, los cuales dependen de las estructuras primarias y secundarias de las cadenas (2, 3).

Las modificaciones estructurales que se verifican en los sistemas dispersos como consecuencia de la combinación de un polímero sintético y otro de origen natural tienen una influencia directa sobre las propiedades tixotrópicas de estos sistemas. Considerando la importancia de esta propiedad en el campo de la Tecnología Farmacéutica y los bajos valores de tixotropía inherentes a los geles simples de Carbopol® Ultrez® 10, resulta de gran interés práctico el estudio de las propiedades tixotrópicas de los geles binarios.

Por consiguiente, el objetivo del trabajo es evaluar la influencia de la combinación del Carbopol® Ultrez® 10 - U10 - con el Ácido Hialurónico - AH - de bajo peso molecular, sobre las propiedades tixotrópicas de los sistemas binarios resultantes. Concretamente, se estudia la influencia del tiempo de agitación (t_a) sobre el comportamiento de flujo de geles formulados con diferentes proporciones poliméricas U10:AH.

Materiales y Métodos

Las determinaciones de viscosidad - η - se realizaron con un reómetro tipo cono-placa Brookfield Digital Viscometer DV-III, equipado con un baño termostatzado de recirculación - Brookfield TC 200 -. Las mediciones se efectuaron por triplicado en 0,5 ml de muestra. En cada determinación, la temperatura se dejó estabilizar - $20 \pm 0,1$ °C - durante 5 min antes de la medición de la - η -. Los reogramas obtenidos

se analizaron y ajustaron al *modelo de Ostwald* con el programa Rheocalc 1.01 (4, 5).

El estudio de las propiedades tixotrópicas de los sistemas dispersos pone de manifiesto las modificaciones estructurales de los mismos. Se estudia la influencia del - t_a - sobre el comportamiento de flujo de geles binarios formulados con diferentes proporciones poliméricas U10:AH. Para cuantificar el efecto de cada polímero individualmente, la composición de las formulaciones ensayadas se seleccionó de acuerdo con los siguientes criterios (6, 7):

1º Geles binarios U10:AH formulados con valores crecientes de - AH - (0,00; 0,01; 0,05; 0,10; 0,15; 0,20 %, p/p) y concentración de - U10 - constante (0,5 % p/p).

2º Geles binarios U10:AH formulados con valores crecientes de - U10 - (0,00; 0,10; 0,50; 1,0; 1,5; 2,0 %, p/p) a concentración de - AH - constante (0,05 % p/p).

La influencia del - t_a - en los valores de área tixotrópica de los geles binarios se determinó midiendo la - η - en el tramo descendente del reograma (D : 50; 40; 30; 20; 14; 10; 6; 4; 3; 2; 1 y 0,2 s⁻¹), después de someter la muestra a una velocidad de agitación de 50 s⁻¹ durante 0, 1, 2, 5, 10, 15 y 20 min. Los valores de área bajo la curva se calcularon mediante integración numérica, entre los valores mínimo (0,2 s⁻¹) y máximo (50 s⁻¹) de velocidad de deformación de los reogramas [$\tau = f(D)$] correspondientes a los diferentes - t_a - aplicados al sistema.

Resultados y Discusión

A modo de ejemplo, las Figs. 1-3 muestran los reogramas [$\tau = f(D, t_a)$] de los geles de AH 0,05 %, U10 0,5 % y binario (U10:AH - 0,5:0,05 %), respectivamente.

Los geles simples (Figs. 1 y 2) no manifiestan un comportamiento tixotrópico significativo; no experimentan una variación apreciable de - τ - con - t_a - [$\tau = f(t_a)$]. Por el contrario, la combinación - U10:AH, 0,5:0,05 % -, genera un sistema disperso binario que muestra una disminución progresiva y significativa de - τ - con el incremento de - t_a -, comportamiento característico de los sistemas tixotrópicos.

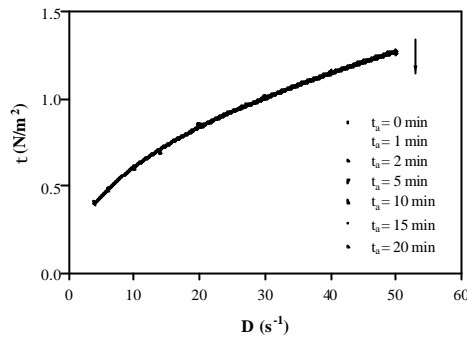


Figura 1.- Curvas de flujo [$t = f(D)$] de los geles de AH - 0,05 % - a diferentes - t_a -

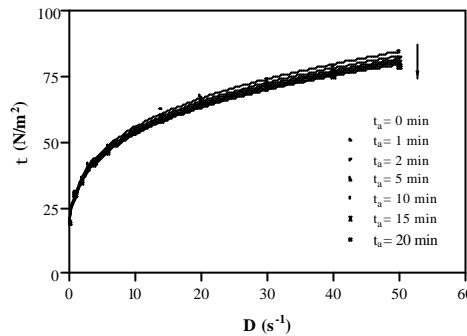


Figura 2.- Curvas de flujo [$t = f(D)$] de los geles de U10 - 0,5 % - a diferentes - t_a -

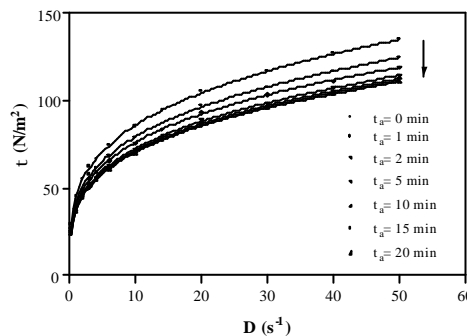


Figura 3.- Curvas de flujo [$t = f(D)$] de los geles binarios de U10:AH - 0,5:0,05 % - a diferentes - t_a -

El estudio de la tixotropía requiere la determinación, mediante regresión lineal, de la función $A = A(t_a)$:

$$A(t_a) = A_{mín} + (A_{máx} - A_{mín}) \cdot e^{K \cdot \sqrt{t}} \quad (1)$$

La representación gráfica de las funciones $A = A(t_a)$ se muestra en la Figura 4.

La intersección con el eje de ordenadas determina los valores de - $A_{máx}$ -, los valores límites del área cuando $t_a \rightarrow \infty$, corresponden al grado máximo de reodestrucción - $A_{mín}$ - y - K - caracteriza la variación del área - A - en función

del tiempo. Si el sistema es tixotrópico debe cumplirse que $K > 0$, ya que el valor de A disminuye con el incremento del t_a . Además, el valor de K debe ser finito para que exista una dependencia entre el área y el t_a . Por otra parte, la influencia de K sobre $A(t_a)$ está claramente condicionada por el valor de $(A_{m\acute{a}x} - A_{m\acute{i}n})$, que a su vez depende de la concentración polimérica.

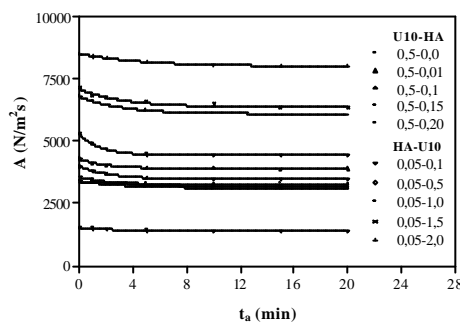


Figura 4.- Valores de áreas (A) en función del t_a de los geles $U10:HA$, % p/p.

En las figuras 5 y 6 se representa la variación de $A_{m\acute{a}x}$, $A_T = A_{m\acute{a}x} - A_{m\acute{i}n}$ y de K de los geles binarios $U10:AH$.

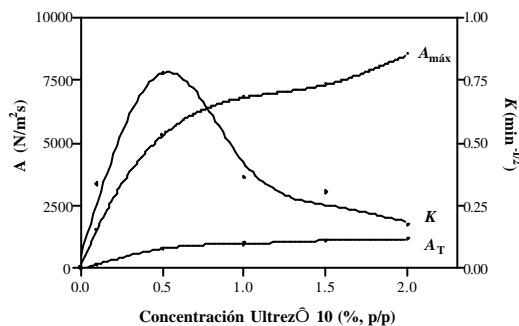


Figura 5.- Valores de $A_{m\acute{a}x}$, A_T y K en función de la concentración de U10 (AH - 0,05 %).

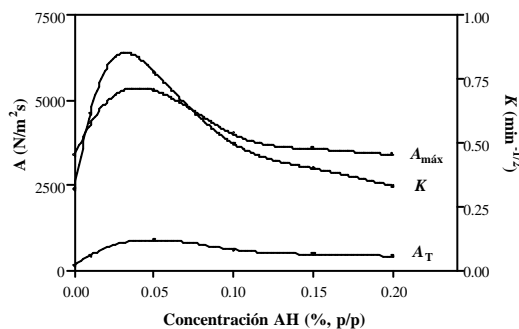


Figura 6.- Valores de $A_{m\acute{a}x}$, A_T y K en función de la concentración de AH (U10 - 0,5 %). Como se observa en la figura 5, el incremento de concentración de $U10$ produce un aumento

progresivo de $A_{m\acute{a}x}$ y de A_T . La figura 6 muestra un aumento inicial y una posterior disminución de los valores de $A_{m\acute{a}x}$ y A_T con el incremento de concentración de AH. El $A_{m\acute{a}x}$ de los geles binarios está determinada fundamentalmente por la η del sistema, por lo que la diferencia entre el efecto viscosizante de ambos polímeros condiciona la relación $A_{m\acute{a}x} = f(c)$. El incremento relativo de la η y, en consecuencia del $A_{m\acute{a}x}$, en función de la concentración de $U10$, es significativamente mayor que el efecto inducido por la concentración de AH .

Otro de los resultados significativos obtenidos mediante la aplicación del modelo empírico 1, es el parámetro K . La relación entre la η y el tiempo viene determinada por el equilibrio dinámico existente entre los procesos de ruptura y recuperación de la estructura, los cuales dependen del movimiento térmico y de la fuerza de deformación. Dado que la η de estos sistemas es función del número de enlaces retenidos en un tiempo dado en condiciones de flujo estacionario, cuando existe un equilibrio entre los procesos de deformación y de ruptura de los enlaces entre partículas, este parámetro también tenderá a alcanzar un valor de equilibrio. Por lo tanto, se puede considerar que el valor de K introducido en la ecuación 1 caracteriza la dependencia de η en función del tiempo, es decir, el retraso que experimenta este parámetro de los geles binarios en adaptarse a las condiciones de deformación.

Las correlaciones $K = f(c)$, mostradas en las figs. 5 y 6, se caracterizan por presentar un incremento inicial en función de la concentración, alcanzando un valor máximo de $0,779 \text{ min}^{-1/2}$ al 0,5 % de $U10$ y 0,05 % de AH , respectivamente. En los geles con contenidos de polímero mayores, se produce una disminución progresiva de los valores de K . Este comportamiento indica que el gel al 0,5 % de $U10$ y 0,05 % de AH (relación $U10/AH = 10/1$), muestra el mayor grado de dependencia de A con el tiempo de agitación (t_a). Por lo tanto, se puede considerar que, entre todos los geles estudiados, el sistema gelificado con una relación polimérica $U10:AH$ de 10:1 posee el mayor grado de tixotropía.

Sin embargo, en la figura 5 se observa que los valores máximos de - K - y de - A_T -, no se obtienen para una misma composición polimérica. Es decir, el gel que presenta un mayor grado de tixotropía, cuantificada como la sensibilidad del - A - frente a - t_a - mediante el parámetro - K -, no es el sistema con mayor - A_T -. Esta contradicción aparente puede ser resuelta si se considera que un valor de área tixotrópica mayor no implica necesariamente un mayor grado de tixotropía. De hecho, la comparación entre las propiedades tixotrópicas de sistemas con viscosidades diferentes debe realizarse sobre la base del *área tixotrópica relativa* - A_R - (8):

$$A_R = 100 \cdot \frac{A_T}{A_{m\acute{a}x}} \quad (2)$$

Esta ecuación permite calcular el - % - de área reodestruida ($A_T = A_{m\acute{a}x} - A_{m\acute{i}n}$) mediante agitación, con respecto al área máxima inicial determinada por el recorrido ascendente del reograma ($A_{m\acute{a}x}$). En este caso, un sistema es más tixotrópico en la medida que el valor de - A_R - se incrementa. Sustituyendo en la ecuación 1:

$$A_R(t_a) = \{ (A_R)_{m\acute{i}n} + [100 - (A_R)_{m\acute{i}n}] \cdot e^{-K \cdot \sqrt{t}} \} \quad (3)$$

donde:

$$(A_R)_{m\acute{i}n} = 100 \cdot \frac{A_{m\acute{i}n}}{A_{m\acute{a}x}} \quad (4)$$

Las ecuaciones 1 y 3 son formalmente idénticas, y se pueden aplicar indistintamente para cuantificar el comportamiento tixotrópico de los geles estudiados. Los valores de - A_R - se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1.- Valores de - A_R - de los geles binarios de - U10 - y - AH -.

Composición		A_R (%)
U10 (% p/p)	AH (% p/p)	
0,5	0,00	4,450
0,5	0,01	10,518
0,5	0,05	17,215
0,5	0,10	15,759
0,5	0,15	13,650
0,5	0,20	12,727
0,0	0,05	3,791
0,1	0,05	11,730
0,5	0,05	17,215
1,0	0,05	13,961
1,5	0,05	14,392
2,0	0,05	12,232

Estos datos evidencian que, a diferencia de los valores de - A_T -, los valores máximos de - A_R - se obtienen a la misma composición polimérica (0,5 % de U10 y 0,05 % de AH) que muestra el

valor máximo de - K -. De esta forma, el gel que presenta un mayor grado de tixotropía según la definición de - K - en el modelo empírico, es también el sistema con mayor - A_R -. La evolución conjunta de ambos parámetros indica la verificación de una reestructuración de las interacciones moleculares para esta relación polimérica (10:1), la cual produce una estructura tridimensional reforzada del sistema gelificado que, en última instancia, incrementa las propiedades tixotrópicas. Este resultado permite corregir la contradicción aparente que se genera al considerar - A_T - como parámetro indicativo del grado de tixotropía del sistema.

El campo de aplicación de los sistemas tixotrópicos en Tecnología Farmacéutica es muy amplio, por lo que los resultados obtenidos incrementan considerablemente la utilidad de los geles estudiados. De hecho, mediante la incorporación de *Ácido Hialurónico*, se mejora significativamente una propiedad de los geles acrílicos que, además, repercute directamente en la facilidad y eficacia de aplicación sobre la piel.

Bibliografía

1. Tang L, Sheu MS, Chu T, Huang YH, Biomaterials, 20, 1365, (1999).
2. Jones DS, Lawlor MS, Woolfson AD, J Pharm Sci, 91, 2090, (2002).
3. Rodríguez R, Álvarez-Lorenzo C, Concheiro A, Biomacromoleculas, Fall 2, 886, (2001).
4. Bentley M.V., Marchetti J.M., Ricardo N., Ali-Abi Z., Collett J.H., Int. J. Pharm., 193, 49, (1999).
5. Ramachandran S., Chen S., Etzler F., Drug Dev. Ind. Pharm., 25, 153, (1999).
6. Madsen F., Eberth K., Smart J.D., Biomaterials, 19, 1083, (1998).
7. Attama A.A., Adikwu M.U., Boll. Chim. Farm., 138, 343, (1999).
8. Dolz M., Hernández M.J., Pellicer J., Delegido J.J., Pharm. Sci., 84, 728, (1995).

Autor de contacto:

M^a Magdalena Jiménez Soriano

magdalena.jimenez@uah.es

Universidad de Alcalá

Ctra. Madrid-Barcelona Km. 33,600

Ciudad Alcalá de Henares

Telf.: 91 885 5105 Fax: 91 885 4660