

INFLUENCIA DEL METODO DE FABRICACION EN LA CESION DEL COMPONENTE ACTIVO DE FORMAS SEMISOLIDAS TOPICAS.

A.M. Rodríguez Bayón e I.M. Paños Pérez

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Ciudad Universitaria s/n. 28040-Madrid

Introducción

Los estudios de cesión del componente activo a partir de formas semisólidas pueden definirse como estudios de difusión del principio activo, desde su formulación, en condiciones experimentales definidas y controladas.

Estos estudios nos pueden servir para comparar perfiles de cesión del componente activo desde distintas preparaciones. También pueden ser útiles como ensayos de rutina en control de calidad. Además, pueden servir para dilucidar entre la semejanza o discrepancia del comportamiento difusional del principio activo entre un lote y otro en el que se hayan realizado pequeñas variaciones en su formulación o en su proceso de fabricación. Por lo tanto este ensayo tiene gran relevancia en el desarrollo de nuevas formulaciones y en la validación de las mismas. Como resultado de todo ello, recientemente se ha establecido la necesidad de este ensayo para formas de dosificación semisólidas (1).

Es por ello, que el objetivo principal del presente trabajo sea investigar la influencia del método de preparación en la cesión del principio activo (ácido salicílico, AS) contenido en una forma semisólida de aplicación tópica (emulsión O/A).

Materiales y Métodos

Materiales

Vaselina filante, suministrada por Montplet & Esteban S.A (Barcelona), Labrafil M-2130-CS® obsequio de Gattefossé España (Madrid), Tween 80®, Fosfato potásico e Hidróxido sódico, adquiridos en Panreac Química (Barcelona) y Acido salicílico (AS) suministrado por Merck

Darmstad, Alemania). Todos los materiales se utilizan tal y como se reciben.

Utilaje

Baño termostático. Agitador magnético. Agitador-Homogeneizador Politron PT-3000. Viscosímetro Brookfield-RTV. Espectrofotómetro de doble haz Beckman DU-6 UV/Visible.

Formulación

La formulación objeto de estudio es una emulsión semisólida O/A estandarizada (2) compuesta por :

40% de vaselina filante, 10% de Labrafil M-2130-CS (Glicéridos saturados de C12 a C18, polioxietilenados), 5% de Tween 80 (polisorbato 80) y 45% de agua destilada.

La sustancia activa (1% de AS) se disuelve en la fase oleosa fundida en un baño de agua termostaticada a 70° C.

Modus operandi

Una vez conseguida la disolución del AS en la fase oleosa se prepara la emulsión siguiendo dos procedimientos distintos (I y II) que darán lugar a las Formulaciones I y II, respectivamente.

Tanto en un caso como en el otro, y con objeto de no introducir factores adicionales incontrolados que afecten a la cesión del AS desde la emulsión, la fabricación de las mismas se realiza, con mucho cuidado y siempre de la misma forma, siguiendo el protocolo estandarizado (2,3).

Para elaborar la Formulación I se sigue el método descrito en la bibliografía (2) que consiste en añadir la fase acuosa, que se encuentra a la misma temperatura que la fase

230 VI Congreso SEFIG y 3^{as} Jornadas TF

oleosa, sobre ésta última, que está fundida en un vaso de 6 cm de diámetro x 9,76 cm de altura, y agitar manualmente, vigorosamente, con la misma intensidad, hasta conseguir la emulsión. Ésta es una crema semisólida, blanca, algo brillante y aspecto agradable.

Para elaborar la Formulación II se sigue el procedimiento propuesto por Rodríguez Bayón y col. (3).

Se diferencia del anterior en que en éste la emulsión se obtiene con ayuda de un agitador-homogeneizador (Poli-trón PT -3000) y en las dimensiones del vaso que se utiliza en su preparación (4,6 cm de diámetro x 17 cm de altura).

El aspecto de la crema obtenida es semejante a la anterior. La única diferencia apreciable es un aparente incremento en la viscosidad, apenas perceptible a simple vista.

Estudio reológico

Para verificar este punto, es decir, si la viscosidad es diferente, o no, se realiza el estudio reológico de ambas formulaciones. Para ello, se utiliza un viscosímetro de cilindros concéntricos, Brookfield-RTV, al que se le acopla la aguja nº 7.

El semisólido, que se encuentra en el mismo vaso en que se prepara la emulsión, se somete a velocidades crecientes de cizalla (0,5- 1- 2,5- 5- 10- 20- 50 y 100 r.p.m.) durante dos minutos, al objeto de obtener los valores de fuerza de cizalla que permitan describir la curva ascendente del reograma.

A continuación, del mismo modo, se disminuyen, progresivamente las velocidades de cizalla, con el fin de obtener el trazado descendente que completará el reograma.

Estudios de cesión

Por tanto, con objeto de dilucidar la posible influencia de la forma de preparar las emulsiones en la viscosidad y, de ésta, en la cesión del principio activo contenido en ambas formulaciones, se realizan ensayos de cesión *in vitro* del AS a través de membrana de celofán.

Para ello se utiliza:

- Para la *Formulación I*: 300 ml de una solución tamponada de fosfatos de pH 7,0, preparada

según la RFE, como fase receptora y como fase dadora, 2,7 g de emulsión extendida en una capa uniforme de 0,5 mm de espesor y 63,6 cm² de superficie.

- Para la *Formulación II*: la fase receptora está constituida por 250 ml de la misma solución tampón de fosfatos de pH 7,0 y la fase dadora por 12 g de semisólido (0,89 cm de espesor y 15,83 cm² de superficie).

En ambos casos, la membrana de celofán se coloca separando las dos fases.

El tiempo de duración del ensayo (3 horas), y el volumen de toma de muestra (1 ml), son los mismos en ambos casos, así como, la temperatura a la que se realiza el ensayo (37°C), la agitación magnética para mantener homogeneizada la fase receptora (100 r.p.m.) y el método de valoración del AS (espectrofotometría directa a una longitud de onda, $\lambda = 296$ nm). En todos los casos, los ensayos se realizan, al menos, por triplicado.

Resultados y Discusión

En la Tabla 1 se recogen los datos obtenidos al realizar los estudios reológicos de las dos formulaciones preparadas siguiendo las dos metodologías mencionadas anteriormente.

Tabla 1. Valores de fuerza de cizalla obtenidos para las Formulaciones I y II

Velocidad de cizalla (r.p.m.)	Fuerza de cizalla (Dinas / cm ²)	
	Formulación I	Formulación II
0,5	2600	1700
1	4600	2600
2,5	8700	4400
5	10400	5000
10	11200	6600
20	11800	2800
50	5800	3280
100	4000	2200
50	200	1200
20	600	3040
10	400	4800
5	300	4960
2,5	300	5700
1	600	1800

0,5	400	1440
-----	-----	------

Al realizar la representación gráfica de los valores de fuerza de cizalla (dinas/cm²), en ordenadas, frente a las velocidades de cizalla (r.p.m.) imprimidas por el viscosímetro, en abscisas, se obtienen los dos reogramas correspondientes a las dos formulaciones ensayadas (Figuras 1 y 2).

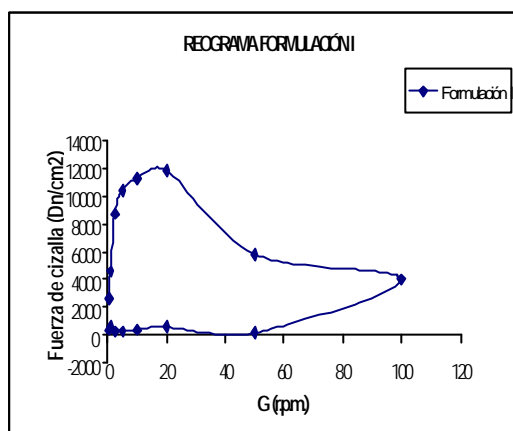


Figura 1: Reograma descrito por la Formulación I

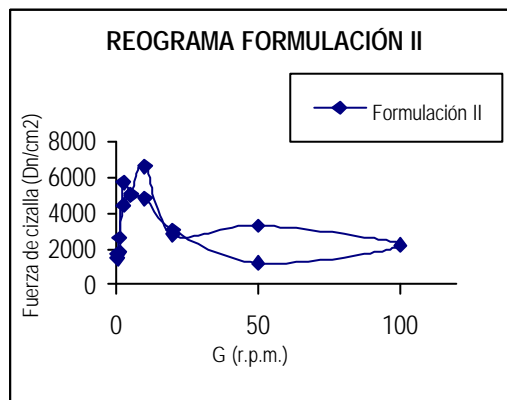


Figura 2: Reograma descrito por la Formulación II

Ambos reogramas corresponden, como es lógico, a fluidos no Newtoniano. Las dos formulaciones presentan un comportamiento de fluido plástico-pseudoplástico con tixotropía. Sin embargo, ambos se diferencian en que el reograma de la formulación II (preparada con un agitador-homogeneizador) es más complicado que el de la formulación I (preparada manualmente) ya que presenta entrecruzamiento en la curva ascendente y descendente del reograma.

Además, si observamos los valores de fuerza de cizalla, recogidos en la Tabla 1, se puede apreciar que, en la curva ascendente, para velocidades de cizalla bajas (entre 0.5 y 10 r.p.m.), esos valores son prácticamente la mitad de los que se obtienen para la formulación I (por ej. Para G=2,5 r.p.m. la fuerza de cizalla es 4440 dinas/cm² (formulación II frente a 8700 dinas/cm² (formulación I). Sin embargo, en la curva descendente, a partir de una velocidad de cizalla G=50 r.p.m., los valores de fuerza de cizalla que se obtienen con la formulación I son mucho menores que con la formulación II, y por lo tanto, también su viscosidad, ya que este parámetro está directamente relacionado con aquél.

También, a partir de los reogramas se observa que el de la formulación II (Figura 2) presenta un grado de tixotropía inferior al de la formulación I (Figura 1), porque el área del bucle de histéresis definido por las curvas ascendentes y descendentes del mismo es menor en este caso. Con objeto de estudiar como puede influir esta reología en la cesión del principio activo (AS) contenido en ambas formulaciones, se realizan ensayos de difusión "in vitro" a través de membranas de celofán. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 2.

Tabla 2. Porcentajes de principio activo (AS)/cm² cedido a partir de las formulaciones I y II a lo largo del tiempo de ensayo

Tiempo (minutos)	Cesión de principio activo % (AS)/cm ²	
	Formulación I	Formulación II
2	0,1844	0,1258
4	0,287	0,1678
6	0,3684	0,2059
8	0,4396	0,2486
10	0,5268	0,2781
12	0,5746	0,3152
14	0,6319	0,3539
16	0,6729	0,3676
18	0,7099	0,4123
20	0,748	0,4357
30	0,8793	0,5925
40	0,9599	0,6856
50	1,0708	0,781
60	1,1376	0,8907

90	1,2333	1,0579
120	1,2955	1,2157
150	1,3537	1,3138
180	1,3847	1,4442

Al representar los valores medios de porcentaje de ácido salicílico cedidos a la fase receptora, normalizados por unidad de área (%A.S./cm²), obtenidos con las dos formulaciones preparadas frente a los tiempos de toma de muestra (Tabla 2) se obtiene la gráfica representada en la Figura 3.

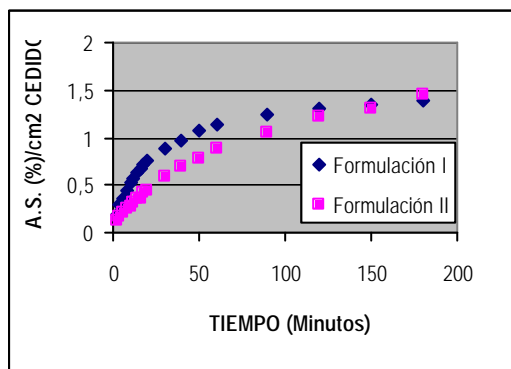


Figura 3 Perfiles de cesión del AS a partir de las formulaciones I y II.

Como se puede apreciar, en el inicio del ensayo, la cesión de AS es mayor a partir de la formulación I que de la II. Sin embargo, a partir de las 2 horas de experimentación, los trazados de ambas curvas de cesión se igualan.

La diferencia de cesión que existe entre esas formulaciones podría deberse al distinto comportamiento reológico que presentan ambas. Con objeto de verificar este hecho, y al ser esas emulsiones fluidos plásticos-pseudoplásticos, los valores de viscosidad no son constantes, sino que van a depender de la velocidad de cizalla que se aplique en cada momento; es decir, para cada valor de velocidad de cizalla, se obtiene un valor determinado de viscosidad.

Por lo tanto, con el fin de relacionar el comportamiento reológico de cada formulación con la cesión de AS que se obtiene en cada caso, se utiliza como parámetro comparativo, el grado de tixotropía que presenta cada formulación. Así, se observa, que a mayor grado de tixotropía (formulación I) mayor cesión de principio activo.

Luego, parece evidente la relación existente entre la metodología empleada en la elaboración de la formulación y la viscosidad (comportamiento reológico y tixotropía) de la emulsión semisólida obtenida. Así, cuando utilizamos la energía mecánica, aportada manualmente, la emulsión obtenida (formulación I) presenta una mayor tixotropía que en el caso de utilizar para la elaboración del semisólido (formulación II) un utillaje más complejo, como es el agitador-homogeneizador Politrón PT -3000.

Esta podría ser la razón que explicase la diferencia de cesión de AS que se obtiene con ambas formulaciones.

Bibliografía

1. Pillai R., Shah V., Abriola L., Caetano P. y Flynn G.L. Release of hydrocortisone from a cream matriz: Dependency of release of suspension concentration and measurement on solubility and diffusivity. *Pharm. Dev. Techn.*, 6(3), 373 (2001).
2. Rodríguez Bayón A.M. I reunión Científica de la Asociación de Docentes de Farmacia Galénica, 165, Madrid 1992.
3. Rodríguez Bayón A.M., Franco Gil M.E. y Paños Pérez I. V Spanish-Portuguese Conference on Controlled Drug Delivery, 169, Sevilla 2002.

Autor de contacto

Amalia M^a Rodríguez Bayón

amalia@farm.ucm.es

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

Ciudad Universitaria s/n. 28040-Madrid

Tel.: 91-3941739

Fax: 91-3941736