

PREDICCIÓN DE LOS PARÁMETROS REOLÓGICOS Y EXTENSIBILIDAD DE UN GEL DE CAFEÍNA AL 2 %.

Germán Hurtado Guevara¹, M^a Dolores Contreras Claramonte², M^a Dolores Mingorance Alvarez³

1.- Universidad de Antioquia. Medellín. (Colombia)

2.- Dept. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Univ. de Granada. Granada.

3.- Estación Experimental del Zaidín. C.S.I.C. Granada.

Introducción

En un trabajo previo (1), se ha optimizado la liberación de cafeína, desde un gel de carbopol. Existen otros aspectos de la formulación que no pueden ser olvidados debido al interés del consumidor: transparencia, facilidad de extracción del envase y extensión sobre la piel y grosor de la capa que origina al extenderlo. El objetivo de este trabajo es predecir los parámetros anteriores en función de la composición. Estos son: Umbral de fluencia (τ), viscosidad aparente (η_{ap}), y la extensibilidad (Extb.). Los autores también están interesados en el análisis de la influencia de los componentes sobre dichos parámetros. Para facilitar ambos objetivos se aplican técnicas de diseño de experimentos (DEO).

Como gelificante se ha seleccionado el Carbopol ETD 2020. Sus dispersiones acuosas son poco viscosas y gelifica en presencia de elevadas concentraciones de etanol, sin pérdida aparente de transparencia (2). Sus características reológicas dependen, entre otros, del tipo de neutralizante y del pH de la formulación.

Los componentes de las formulaciones, son: Cafeína 0,02; carbopol ETD 2020: 0,05; 0,05 < etanol < 0,4; 0 < glicerina < 0,2; tris o trietanolamina c.s.; conservantes 0,004; agua destilada c.s.p. 1 g. pH 5 o 7.

El diseño es un D-Optimal (3) aplicado a una mezcla con limitaciones. Se analizan: 2 variables independientes (componentes de la mezcla: etanol (eta), glicerina (gli)) y 2 variables del proceso: una cualitativa (tipo de neutralizante: trietanolamina (tea) y tris (hidroximetil)

aminometano (tris)) y otra cuantitativa (pH de la formula: 5 y 7).

Materiales y Métodos

Material

Cafeína, carbopol ETD 2020, etanol, glicerina, metil y propilparaben, trietanolamina, tris (hidroximetil) aminometano, agua.

Diseño experimental y modelado

El diseño generado (Modde v. 5) consta de 19 formulaciones (Tabla 1) y G-eficiencia =1.

Tabla 1. Composición de las formulaciones.

| Nº Exp. | Eta. | Gli. | Neu. | pH | agua |
|---------|------|------|------|----|------|
| 1 | 0,06 | 0 | tris | 5 | 0,94 |
| 2 | 0,06 | 0 | tris | 7 | 0,94 |
| 3 | 0,06 | 0,2 | tris | 5 | 0,74 |
| 4 | 0,06 | 0,2 | tris | 7 | 0,74 |
| 5 | 0,4 | 0 | tris | 5 | 0,6 |
| 6 | 0,4 | 0 | tris | 7 | 0,6 |
| 7 | 0,4 | 0,2 | tris | 5 | 0,4 |
| 8 | 0,4 | 0,2 | tris | 7 | 0,4 |
| 9 | 0,06 | 0 | tea | 5 | 0,94 |
| 10 | 0,06 | 0 | tea | 7 | 0,94 |
| 11 | 0,06 | 0,2 | tea | 5 | 0,74 |
| 12 | 0,06 | 0,2 | tea | 7 | 0,74 |
| 13 | 0,4 | 0 | tea | 5 | 0,6 |
| 14 | 0,4 | 0 | tea | 7 | 0,6 |
| 15 | 0,4 | 0,2 | tea | 5 | 0,4 |
| 16 | 0,4 | 0,2 | tea | 7 | 0,4 |
| 17 | 0,23 | 0,1 | tea | 6 | 0,67 |
| 18 | 0,23 | 0,1 | tea | 6 | 0,67 |
| 19 | 0,23 | 0,1 | tea | 6 | 0,67 |

Mediante PSL, se ajustan individualmente las respuestas al siguiente modelo:

$$Y = \beta_0 + \sum_{i=1}^K \beta_i X_i + \sum_{i < j} \beta_{ij} X_i X_j$$

Donde Y es la respuesta medida, β_0 , β_i , β_{ij} son la constante, coeficientes de regresión lineal e interacción del modelo, respectivamente. X_i y X_j representan las variables independientes en valores codificados y K es el número de factores. En etapas y ajustes sucesivos se eliminan de uno en uno, los términos del modelo no significativos ($\alpha \leq 95\%$) hasta maximizar el valor de R^2 y Q^2 . Q^2 cuantifica la capacidad de predicción del modelo.

Preparación de las formulas

Se utiliza el método descrito en (1).

Reológicos

En 150 g de muestra, se realizan medidas reológicas continuas a 25 °C con un Brookfield DV-II Plus y agujas TB. Se analiza la variación del esfuerzo de cizalla (τ) en función de la velocidad de deformación ($\dot{\gamma}$), en el intervalo de 0,625 a 125 s⁻¹. Se mantiene cada $\dot{\gamma}$ durante 1 minuto, en sentido ascendente y descendente. La $\dot{\gamma}$ máxima ascendente se mantiene constante durante 5 minutos.

Extensibilidad

0,2 " 0,02 g de muestra, a 25 °C se presiona entre dos superficies: metálica y vidrio graduado (6 x 6 cm, 25 g) (3) sobre la que se adiciona una pesa de 100 g durante 1 minuto. El área originada es la variable respuesta (Extb.). Cada dato es la media de tres determinaciones.

Resultados y Discusión

Aspectos macroscópicos

Las 19 muestras, presentan aspecto de geles consistentes, brillantes y transparentes, sin perdida aparente al menos en el plazo de 1 año.

Comportamiento reológicas

Los reogramas obtenidos (Fig. 1) son característicos de flujos plásticos. La presencia de σ_0 es representativo de geles verdaderos y

confirma el aspecto macroscópico. El polímero origina redes tridimensionales y atrapa las moléculas del diluyente.

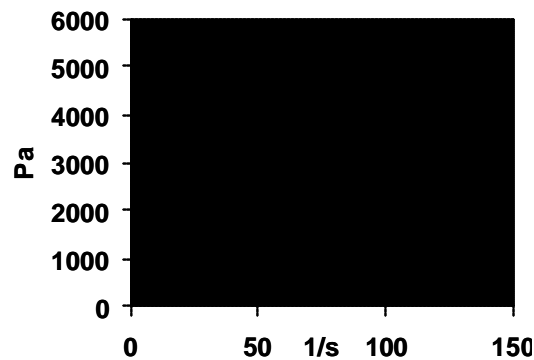


Figura 1. Reogramas de las formulaciones. Las no representadas, se encuentran entre ellas.

En todos los casos, τ incrementa regularmente con $\dot{\gamma}$, excepto en la formula 7, para $\dot{\gamma} < 1\text{ s}^{-1}$. En algunas de ellas, se observa un pequeño ciclo de histéresis (tixotropía). Se analizan: σ_0 y η_{ap} a 24,5 s⁻¹ en sentido ascendente.

Umbral de cesión (σ_0):

El ajuste de σ_0 al modelo no presenta falta de ajuste ($p > 0,05$), $R^2 = 0,944$ y $Q^2 = 0,760$.

La ecuación propuesta es:

$$\sigma_0 \text{ (Pa)} = 1185,43 - 72,69 \text{ pH} + 673,88 \text{ gli} - 112,27 \text{ eta} - 53,20 \text{ neu(tris).pH} + 53,20 \text{ neu(tea).pH} + 1073,72 \text{ neu(tris).gli} - 1073,72 \text{ neu(tea).gli} - 349,33 \text{ pH.eta}$$

Sobre τ es significativo ($p < 0,05$) (Fig. 2) el efecto de la glicerina, el etanol y la interacción neutralizante * glicerina.

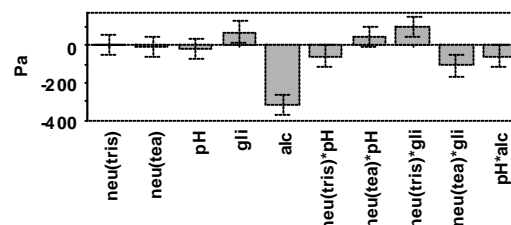


Figura 2. Significación de los coeficientes del modelo sobre el umbral de fluencia.

El incremento en la concentración de glicerina aumenta σ_0 , y el incremento en etanol, disminuye σ_0 (Fig. 3).

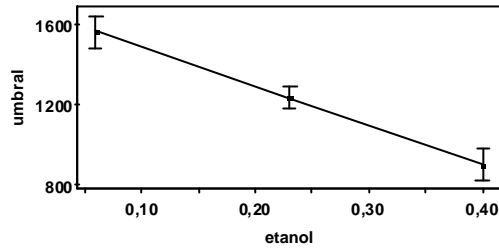


Figura 3. Efecto del etanol sobre el umbral de fluencia.

Efecto de la interacción neutralizante * glicerina (Fig. 4): en presencia del neutralizante tris, y ausencia de glicerina (gl = low (0)), σ_0 es inferior al de aquellas formulaciones en las que se incrementa la concentración de glicerina. Este efecto no se observa con la trietanolamina.

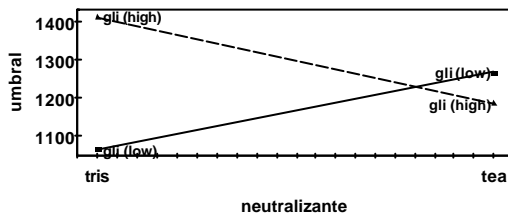


Figura 4. Efecto de la interacción glicerina * neutralizante sobre el umbral de fluencia.

Viscosidad

El ajuste de η al modelo no presenta falta de ajuste ($p > 0,05$), $R^2 = 0,893$ $Q^2 = 0,663$.

La ecuación propuesta es:

$$\eta \text{ (Pa.s)} = 82,04 - 7,47 \text{ pH} + 106,79 \text{ gli} - 109,67 \text{ eta} - 6,20 \text{ neu(tris).pH} + 6,20 \text{ neu(tea).pH} + 98,23 \text{ neu(tris).gli} - 98,23 \text{ neu(tea).gli} - 39,95 \text{ pH.eta}$$

Sobre η es significativo ($p < 0,05$) (Fig. 5) la glicerina, etanol, y las interacciones neutralizante * glicerina y pH * etanol.

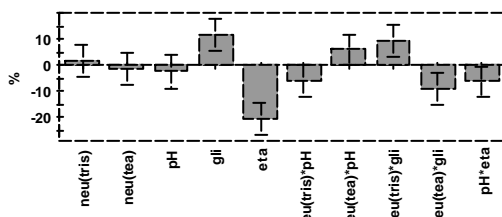


Figura 5. Significación de los coeficientes del modelo sobre la viscosidad

El aumento en glicerina incrementa η , y el aumento en etanol, disminuye η . Efectos análogos se observaron en σ_0 .

El comportamiento del neutralizante * glicerina (Fig. 6) es semejante al observado en σ_0 .

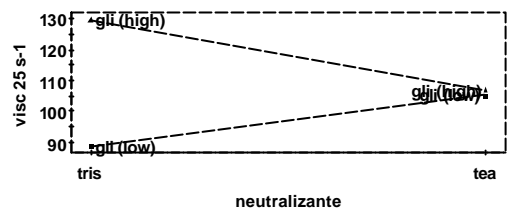


Figura 6. Efecto de la interacción glicerina * neutralizante sobre la viscosidad.

El efecto del pH * etanol, es muy variable (Fig. 7). Para concentraciones elevadas de etanol, disminuye η al aumentar el pH, siendo siempre inferior a los valores de η para concentraciones bajas de etanol (0,06), en las que al aumentar el pH, se incrementa η .

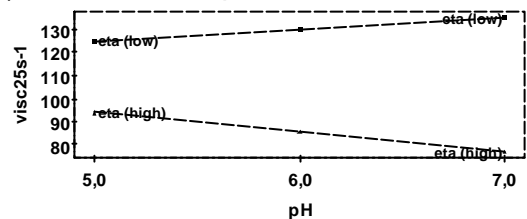


Figura 7. Efecto de la interacción etanol * pH sobre la viscosidad.

Extensibilidad

Las formulaciones presentan gran extensibilidad (Fig. 8).

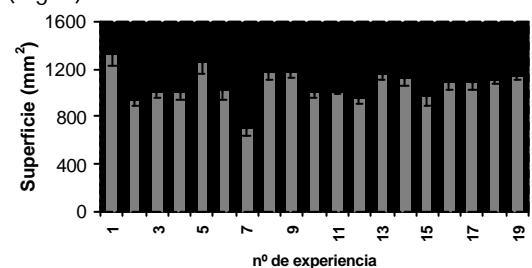


Figura 8. Extensibilidad de las formulaciones.

El mejor ajuste al modelo propuesto, se obtiene con el cuadrado de las respuestas (Ext.²). No presenta falta de ajuste ($p > 0,05$), $R^2 = 0,806$ y $Q^2 = 0,605$.

La ecuación propuesta es:

$$\text{Extb}^2 = 3,62.e^6 - 394413 \text{ pH} - 1,21.e^7 \text{ gli} - 4,14.e^6 \text{ eta} + 1,78.e^6 \text{ gli.pH} + 704487 \text{ pH.eta}$$

Sobre Extb. (Fig. 9) influye significativamente ($p < 0,05$) la glicerina y pH * glicerina y pH * etanol.

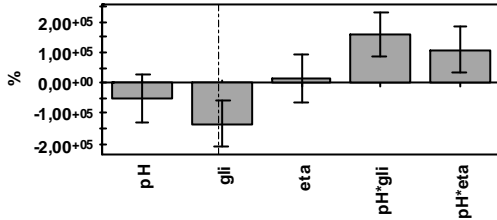
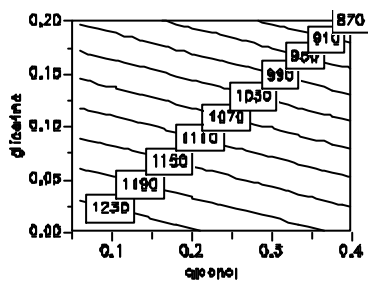


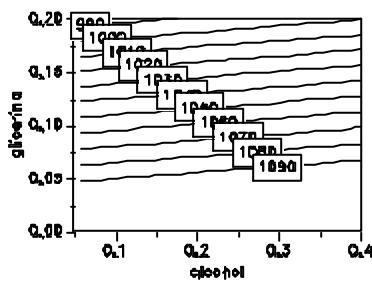
Figura 9. Efecto de los coeficientes del modelo de Extb.

La glicerina negativamente. El incremento en glicerina, disminuye Extb. y las interacciones pH * glicerina y pH * etanol, positivamente (Fig. 10). A pH 6, no influye el etanol. A pH 5 y 7 depende de la glicerina y etanol. A pH 5 el efecto de la glicerina y el etanol es inverso al apreciado a pH 7

a) pH = 5



b) pH = 6



c) pH = 7

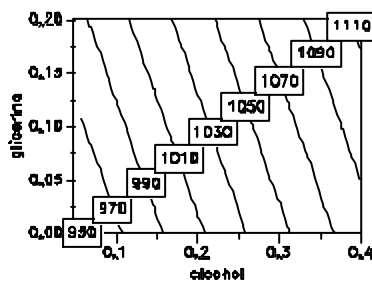


Figura 10. Efecto de la interacción glicerina * pH y etanol * pH sobre Extb.

El comportamiento reológico y la extensibilidad es un reflejo de las relaciones que se establecen

entre las moléculas que constituyen el sistema (gel). Concentraciones elevadas de etanol, pliegan las cadenas del polímero sobre si mismas. Disminuyen σ y η y aumenta Extb. La glicerina forma puentes de hidrogeno con el polímero, aumentan σ y η y disminuye Extb. Sobre todos ellos, tienen influencia las interacciones de los componentes, que son impredecibles. Es por lo que las DEO aplicados al análisis de su influencia sobre parámetros reológicos y otros relacionados con la estructura de un gel, se presenta como un método muy eficaz. Además, permite predecir la composición de la formulación en función de los objetivos. En este caso, para extraer y extender fácilmente, minimizar σ y η . Maximizar la Extb. origina finas películas sobre la piel (Tabla 2).

Tabla 2. Composición de las formulaciones para optimizar s , h y Extb.

| Eta | Gli. | Neu. | pH | agua | |
|------|------|------|----|------|------------------------------------|
| 0,40 | 0 | tris | 7 | 0,60 | $\sigma = 607$ Pa (min) |
| 0,40 | 0 | Tris | 7 | 0,60 | $\eta = 58$ Pa.s (min) |
| 0,06 | 0 | Tris | 5 | 0,94 | Extb. = 1267 mm ² (max) |

Ninguna de las formulaciones incluidas en la Tabla 2, solubiliza a saturación un 2 % de cafeína (1). Se concluye que primero hay que optimizar la liberación y después el resto de los parámetros, dentro de los límites impuestos por el primero.

Bibliografía

- Hurtado, G.; Contreras, M.D.; Mingorance, M.D.; VI Congreso de la SEFIG, Granada, 2003.
- Contreras, M.D. y Sanchez, R.; Int. J. Pharm. 234, 149, (2002).
- Hurtado, G.; Mingorance, M.D.; Contreras, M.D., VI Congreso de la SEFIG, Granada, 2003.

Autor de contacto:

M^a D. Contreras Claramonte

mdcontre@ugr.es

Dept. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Fac. de Farmacia

Campus de Cartuja

Granada 18075

Tel.: 958 24 39 00 Fax: 958 24 89 70