

Influencia de las condiciones de almacenaje en la plasticidad y la liberación de Fentiazac a partir de una formulación tópica

DELFIN FERNANDO GONSALVES DOS SANTOS^{*}, MARÍA FERNANDA GUEDES BAHÍA^{*} y JOSÉ ANTONIO LOPES SILVA^{**}

** Centro de Tecnologia do Medicamento-Departamento de Tecnologia Farmacêutica. Faculdade de Farmácia do Porto*

*** Instituto Superior de Ciências da Saúde Norte*

RESUMEN

En el presente trabajo se ha estudiado la influencia del aumento de la plasticidad en la liberación de un anti-inflamatorio no esteroideo (Fentiazac) vehiculado en gel, en función del tiempo y temperatura de almacenaje. A través de ensayos reológicos y de liberación *in vitro* utilizando membranas epidérmicas artificiales (SARTORIUS), se concluye que estos dos parámetros (tiempo y temperatura de almacenaje) influyen en el comportamiento reológico del producto y, consecuentemente, en la liberación del anti-inflamatorio.

Palabras Clave: Reología, viscoelasticidad, gel, membranas epidérmicas (SARTORIUS), liberación, antiinflamatorio no esteroideo, Fentiazac.

Influence of the storage conditions on the plasticity and release of Fentiazac incorporated in a topic formulation

SUMMARY

In this work we studied the influence of the plasticity increasing on the release of an AINE (Fentiazac) incorporated in a gel, in function of the time and the temperature of storage. From the reological and *in vitro* release assays, using artificial epidermic membranes (SARTORIUS), we concluded that those parameters have some influence in the reological behaviour of the product and in the anti-inflammatory release.

Keywords: Reology, viscoelasticity, gel, epidermic membranes (SARTORIUS), release, anti-inflammatory, Fentiazac.

INTRODUCCIÓN

La utilización de preparaciones tópicas para aplicación en la piel presenta una gran importancia para promover la absorción de principios activos, como los que tienen acción anti-inflamatoria.

La absorción percutánea depende no sólo de factores fisiológicos, tales como la integridad de la piel, el flujo sanguíneo cutáneo, el área anatómica, etc., sino también de otros factores inherentes a la propia formulación, incluyendo la naturaleza y el tipo de excipiente, así como sus características reológicas (1).

La reología permite al técnico del medicamento evaluar algunas propiedades de las formas farmacéuticas a través del análisis del comportamiento reológico que presenta.

Las modificaciones reológicas de las preparaciones se deben a la arquitectura molecular de cada materia, a los cambios estructurales que resultan de las interconexiones de los compuestos de la propia mezcla, a la tecnología de fabricación y acondicionamiento, al PH del medio, a la acción de agentes físicos y a las condiciones de temperatura y tiempo de almacenaje, las cuales pueden determinar el eventual deterioro microbiano.

Por lo tanto, es evidente la importancia del papel que la reología asume en la selección de materias primas, en la estabilidad del producto acabado en función de las condiciones de almacenaje y hasta en la biodisponibilidad de las preparaciones (2-4).

El objetivo de este trabajo consiste en el estudio reológico de un gel de Carbopol que contiene Fentiazac, en función de la temperatura y tiempo de almacenaje, traducido en el respectivo análisis relativo al vaciamiento y características viscoelásticas, relacionando dichos parámetros con la cesión *in vitro* del anti-inflamatorio.

MATERIAL Y METODOS

Formulación

Fentiazac	5 g
Carbopol 940	0,25 g

Metilcelulosa 400	2,2 g
Propilenglicol	13,3 g
Sol. Acuosa	NaOH 1% q.b.p. pH=7,0
Metilparaben	0,025 g
Agua destilada	q.b.p. pH 100 g
<i>PH final 6,5</i>	

Método de preparación

Dispensar el Carbopol 940 en parte del agua y añadir el agente de neutralización (sol. NaOH 1%) hasta obtener pH=7,0. Dispersar la metilcelulosa en agua caliente a 60 °C. Dejar enfriar y mezclar con el gel de Carbopol. Preparar la solución de conservante con el propilenglicol y añadir el Fentiazac. Juntar la primera mezcla y completar el peso con el agua restante, homogeneizando. Acondicionar en tubos revestidos de aluminio.

Instrumentos

- Instrumento de disolución de formas farmacéuticas orales sólidas preconizado por la F.P V (correspondiente a la Farmacopea Europea II), a cuyo eje se adaptó una cámara apropiada para la colocación de la muestra y de la membrana doble.
- Espectrofotómetro-Hitachi U-2000.
- Potenciómetro-Metrohm 605
- Balanza de precisión-Mettler AE200
- Incubadora-Horo
- Reómetro rotativo del tipo cono/plato-Carrimed 50 CLS

Reactivos

- Tampón de fosfatos pH 7,0 (USP XXI)
- Componente lipídico N (composición no indicada por la empresa productora) para impregnación del septo filtrante, tipo RS.

Membranas epidérmicas artificiales (SARTORIUS):

Las membranas artificiales que se destinan a simular la piel están constituidas por dos capas: una membrana hidrófila y un septo filtrante, tipo RS-modelo SM 16754, que se colocan una sobre la otra de forma concéntrica y se adaptan a la cámara con la parte hidrófila mirando hacia la muestra, como indica la Fig. 1.

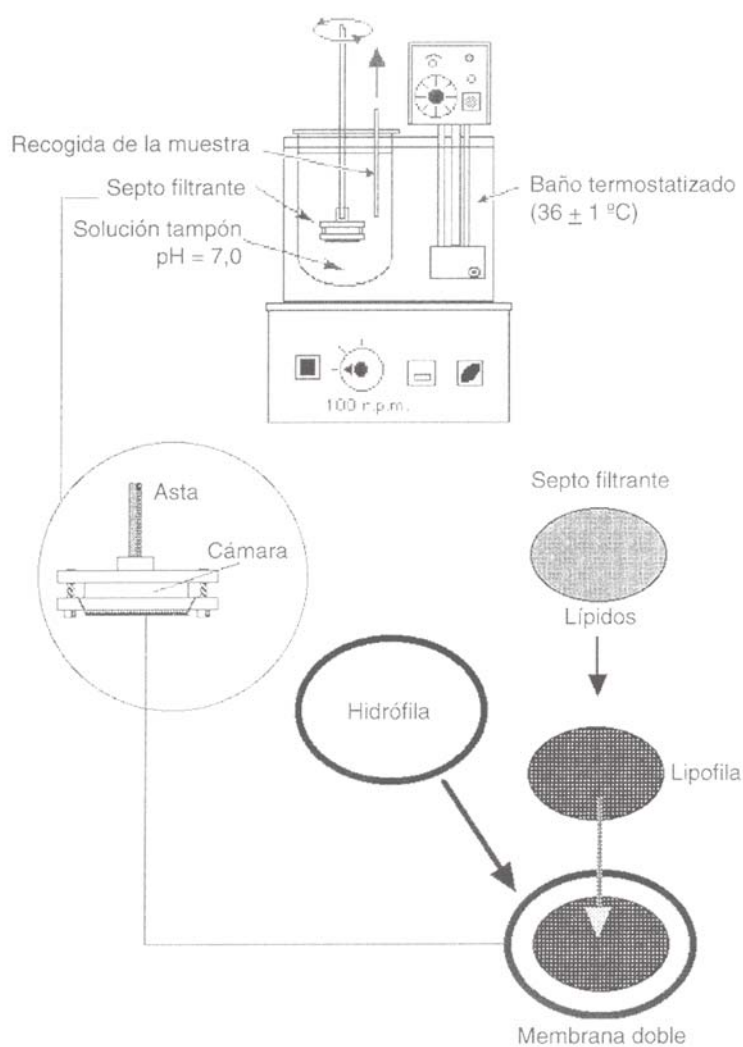


FIGURA 1. Equipo experimental de membranas usadas.

Proceso analítico:

La determinación del Fentiazac fue realizada por espectrofotometría UV midiendo la absorbancia de la fase receptora (solución tampón de fosfatos pH 7,0) a 270 nm, usando como blanco la referida solución de fosfatos.

Paralelamente a los ensayos efectuados, se preparó una solución patrón de Fentiazac, a la misma concentración, y en las mismas condiciones, con el fin de obtener los valores porcentuales de las concentraciones de las muestras relacionadas con la cesión del referido anti-inflamatorio (5).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN**Ensayos reológicos**

Se determinaron las características en relación con el vaciamiento y la viscoelasticidad del producto.

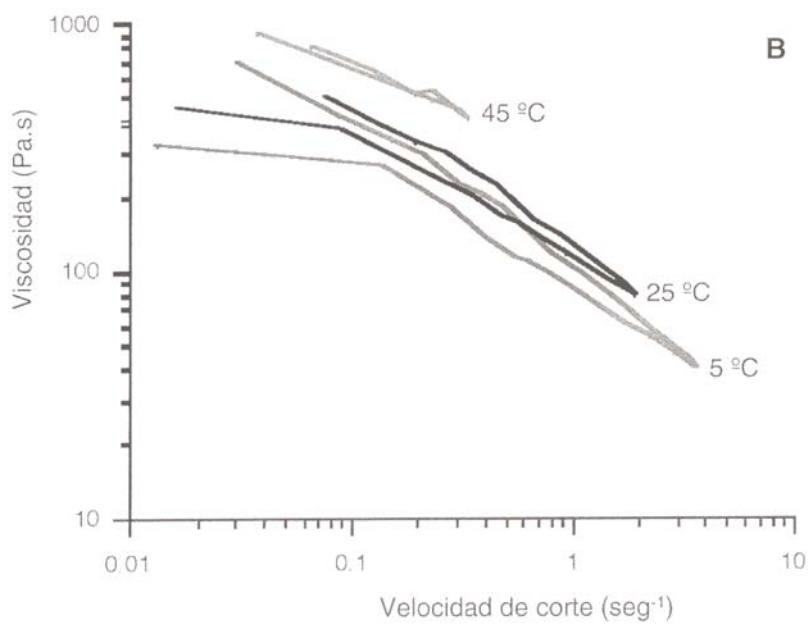
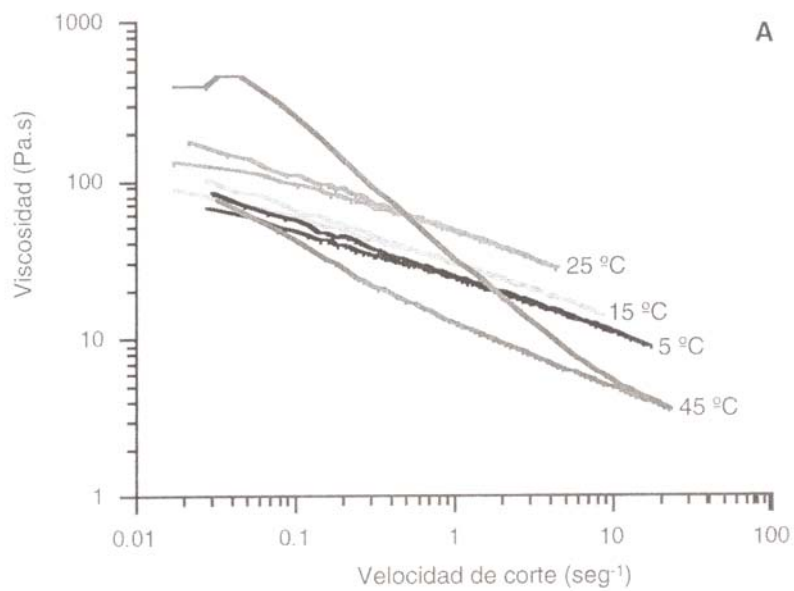
En el protocolo seguido en este estudio se consideraron los siguientes parámetros:

- Temperaturas (5°C; 25°C 45°C)
- Tiempo de almacenaje (3 años)

Los reogramas obtenidos con el gel de Fentiazac en función de la temperatura y del tiempo de almacenaje se representan en las Figs. 2 (A, B y C) y 3, pudiendo observarse aumento progresivo de la viscosidad del gel.

Los ensayos de vaciamiento demuestran, sin duda, la influencia del tiempo y de la temperatura, traducida por una mayor agregación y estructuración del polímero, reflejándose en un ligero aumento de la tixotropía y en el comportamiento pseudoplástico más pronunciado de la preparación, correspondiendo a un mayor valor de cesión (*Yield value*).

En lo que respecta a las características viscoelásticas se recurrió a ensayos oscilatorios a través de la aplicación de los módulos viscoelásticos (módulo de almacenaje, G' y módulo de pérdida, G'') y a ensayos de fluidez (*creep-compliance*) (5).



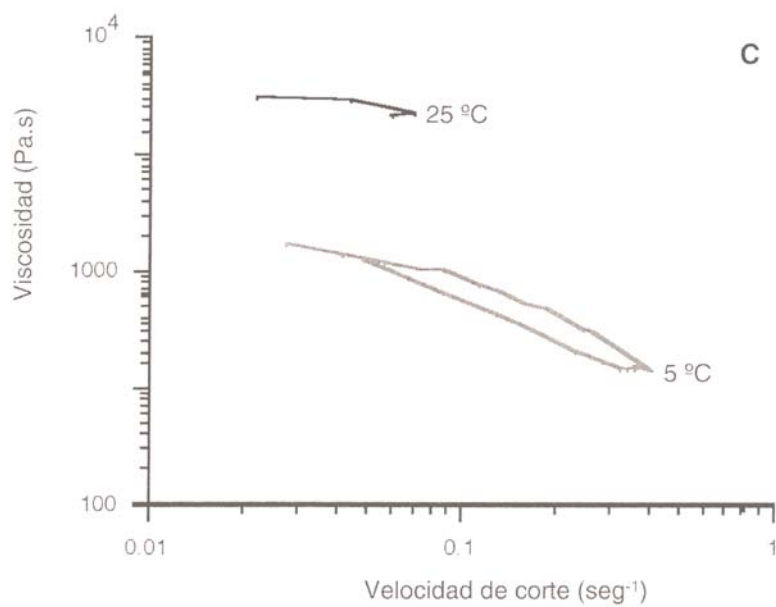


FIGURA 2. Reogramas obtenidos con el gel de Fentiazac en función de la temperatura, 1 mes (A), 2 años (B) y 3 años (C) después de su preparación.

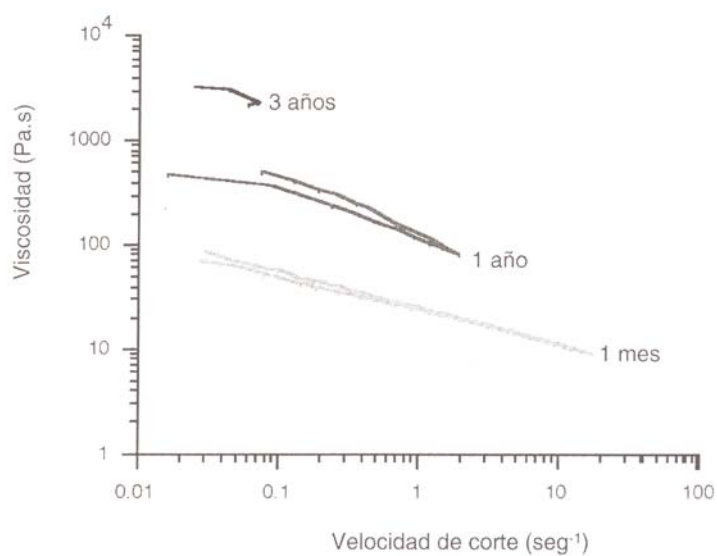
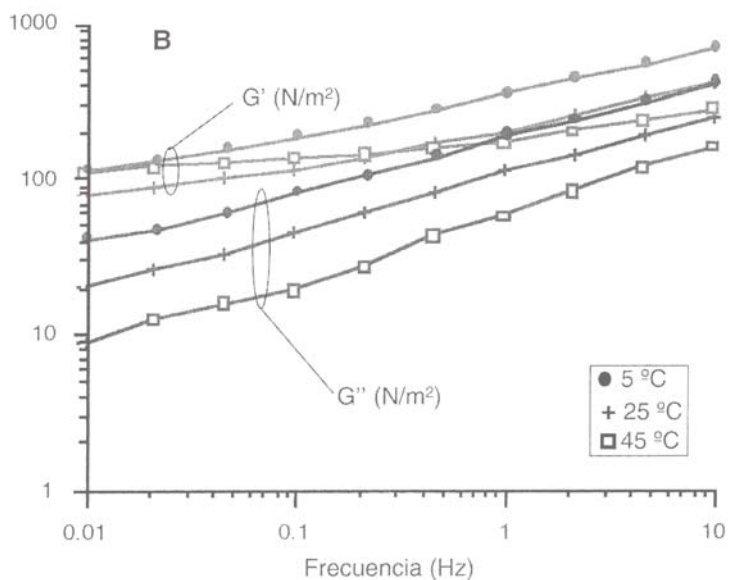
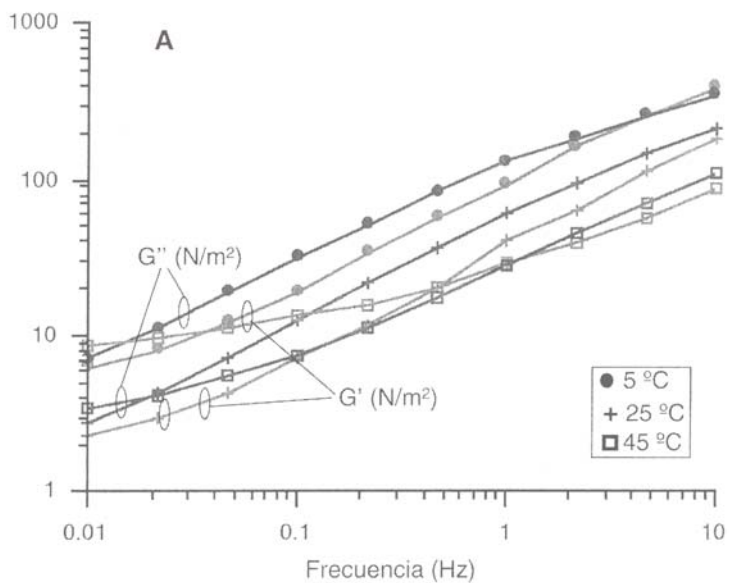


FIGURA 3. Reograma obtenido con el gel de Fentiazac en función del tiempo de almacenaje a la temperatura de 25° C.

Los espectros mecánicos obtenidos en los ensayos oscilatorios para los diferentes tiempos y temperaturas de almacenaje están representados en la Fig. 4 (A, B y C).



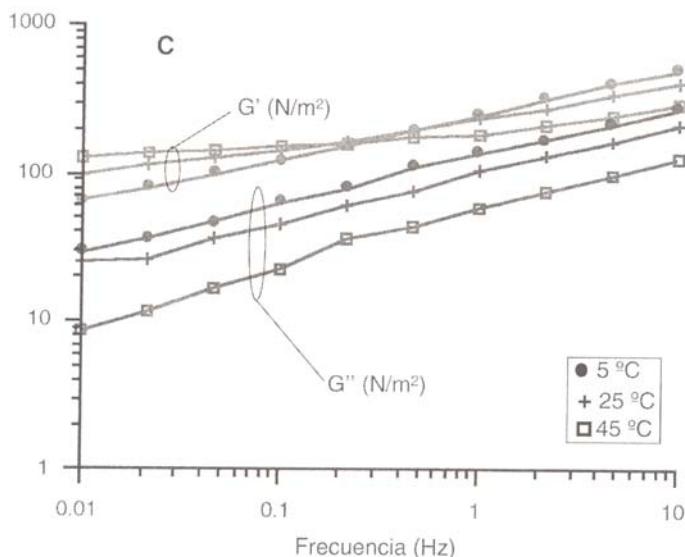
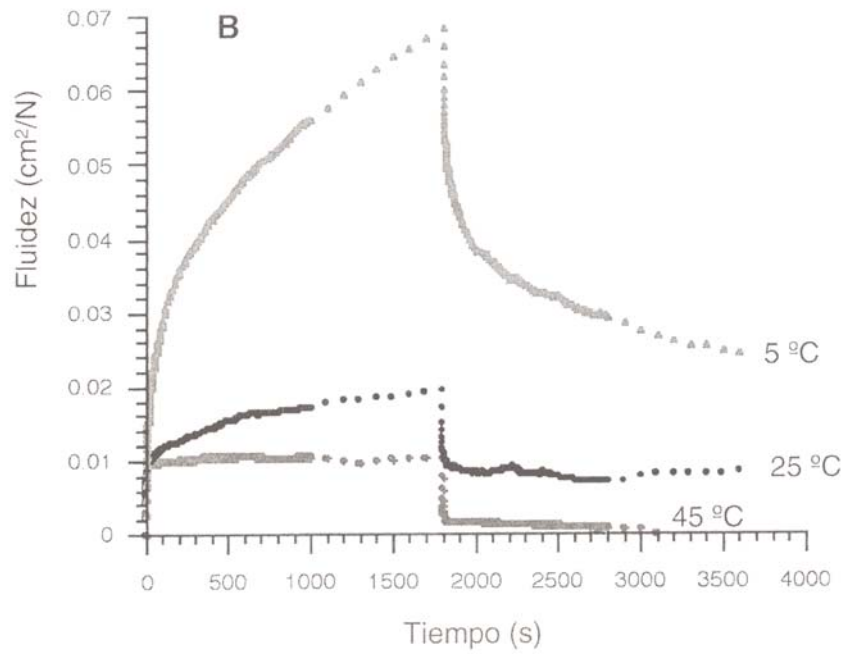
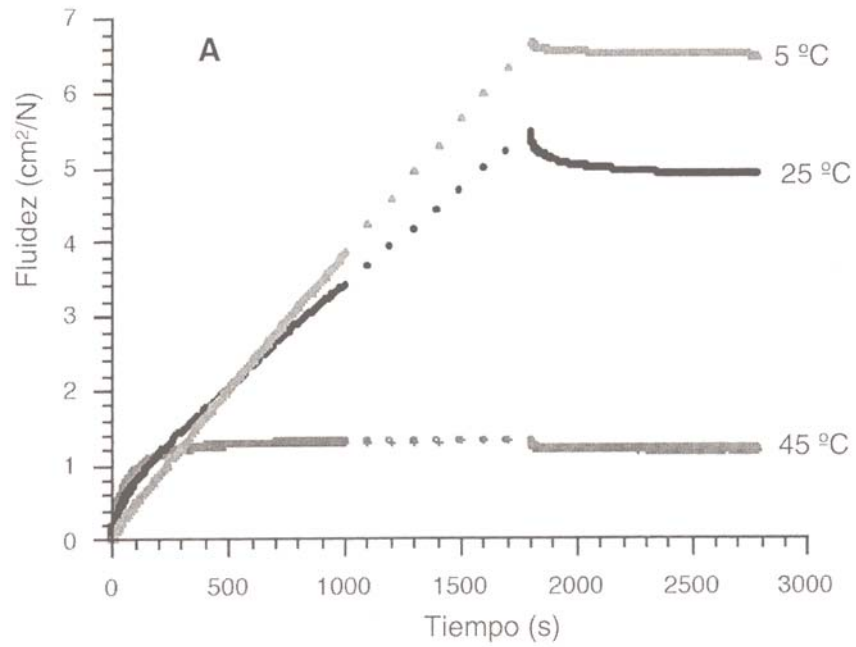


FIGURA 4. Espectros mecánicos obtenidos con los módulos G' y G'' en función de la temperatura, 1 mes (A), 2 años (B) y 3 años (C) después de la preparación del gel

Como se puede verificar a través de las figuras, el binomio tiempo / temperatura de almacenaje afecta a las características viscoelásticas del gel. De hecho, con el aumento de la temperatura y con el paso del tiempo aparecen modificaciones en la estructura molecular del sistema, provocadas por las interacciones entre las cadenas poliméricas que provocan al mismo tiempo un aumento de la elasticidad observada por la rigidez del gel. Por consiguiente, es posible verificar que, a pesar de que los módulos G' y G'' son mayores a 5° , el sistema adquiere claramente propiedades elásticas más intensas por el aumento de la temperatura, o sea, la diferencia entre G' y G'' aumenta, disminuyendo la inclinación G' versus frecuencia (ω).

El sistema es más elástico (rígido) a 45° C, esto es, la red tridimensional del gel está menos afectada por la frecuencia, mostrando, por tanto, una menor movilidad de las cadenas poliméricas.

La Fig. 5 (A, B y C) representa los espectros mecánicos de fluidez en relación con las condiciones de almacenaje utilizadas en los ensayos.



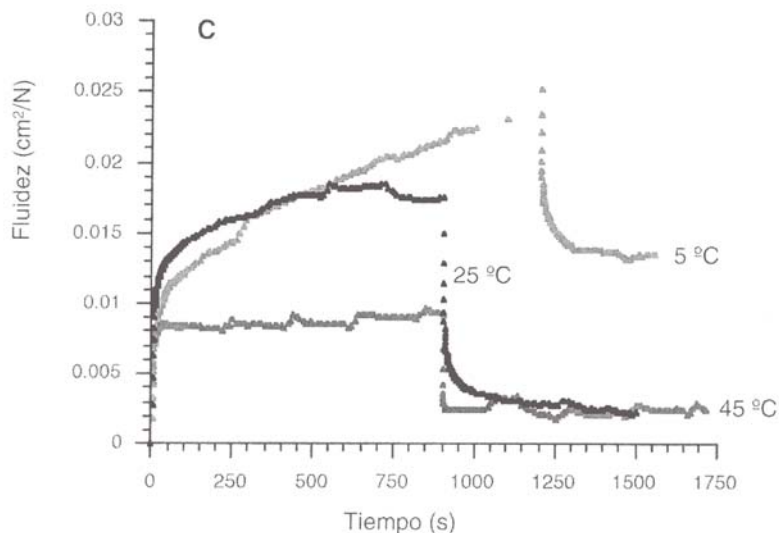


FIGURA 5. Representación gráfica de los ensayos de fluidez obtenidos en función de la temperatura, 1 mes (A), 2 años (B) y 3 años (C) después de la preparación del gel.

Como se puede verificar a partir de los registros gráficos, la deformación obtenida en el sistema después de la aplicación de una tensión constante está influida por el tiempo y la temperatura de almacenaje. A medida que aumenta la temperatura y con el paso del tiempo de almacenaje, se observa un aumento de rigidez del gel, disminuyendo, consecuentemente, el grado de deformación resultante de la tensión aplicada.

Así pues, la elasticidad es menor a 5°C y los valores de fluidez correspondientes a la deformación sufrida por el sistema disminuyen con el tiempo de almacenaje, pronunciándose las características del "sólido".

Ensayos de cesión *in vitro*.

Se efectuaron ensayos de cesión *in vitro* con el gel de Fentiazac sometido a diferentes condiciones de almacenaje, con el fin de verificar el comportamiento de cesión del anti-inflamatorio en función del tiempo y de la temperatura de almacenaje.

Este estudio se llevó a cabo durante tres años en los cuales se realizaron regularmente varios ensayos con las muestras sometidas a las temperaturas de almacenaje de 5°C (en frigorífico), 25°C y 37°C (en incubadora).

Los resultados obtenidos en estos ensayos se encuentran indicados en la Tabla 1 y representados en la figura Fig. 6.

TABLA 1. Liberación del Fentiazac vehiculizado en gel de Carbopol y metilcelulosa en función del tiempo y temperatura de almacenaje después de 12 h de ensayo

	1 mes	12 meses	24 meses	36 meses
5°	81,9±1,8	79,9±2,7	78,0±2,2	73,3±2,6
25°	81,9±1,8	81,6±2,5	77,5±1,9	64,6±2,6
37°	81,9±1,8	80,5±2,8	74,8±3,1	60,1±2,7

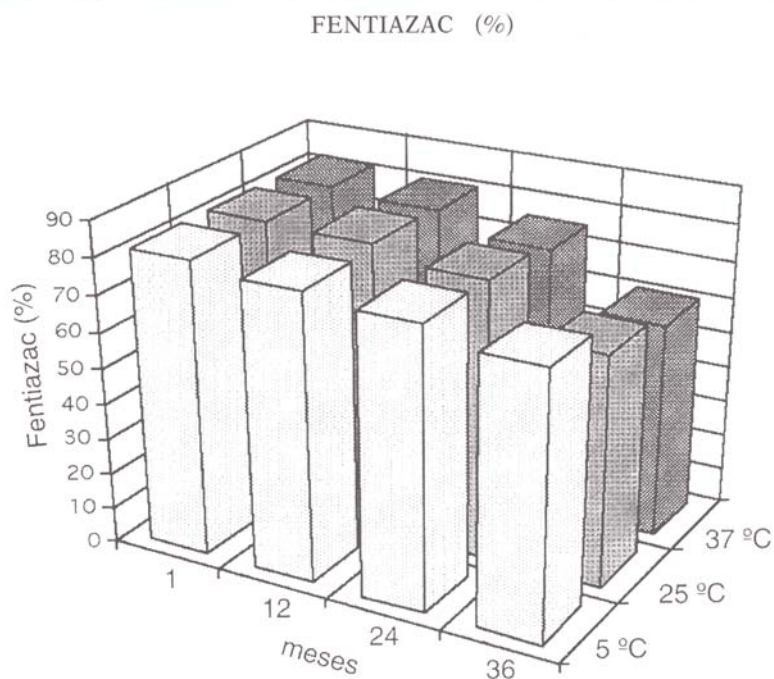


FIGURA 6. Variación de la liberación del Fentiazac (%) después de 12 h, en función del tiempo y temperatura de almacenaje.

Como se puede constatar, no se registraron alteraciones significativas para las temperaturas de 5°C y 25°C. No obstante, se verificó una disminución bastante más acentuada para la temperatura de almacenaje de 37°C.

Se verifica que con el tiempo y con la subida de temperatura, se produce un aumento de la consistencia del gel, reflejándose directamente en la dificultad de liberación del Fentiazac con evidente prolongamiento del periodo de latencia (*lag-time*).

Interpretando los resultados de la Tabla 1 se constata que, para la temperatura de 5°C y la duración total de 3 años, hubo un descenso en la liberación del Fentiazac que no alcanza un 10%. No sucedió lo mismo para las otras temperaturas ensayadas (25°C y 37°C), para las cuales la disminución encontrada fue de un 17 y un 20%, respectivamente.

En estas condiciones de almacenaje, la preparación estudiada libera el anti-inflamatorio en cantidades semejantes a las verificadas en la conservación a 5° C durante un periodo de 2 años.

En resumen, la influencia del tiempo y sobre todo de la temperatura de almacenaje condiciona el índice de liberación del anti-inflamatorio, particularmente más evidente a partir de los dos años.

La molécula del Fentiazac, tiene buena estabilidad, lo que previsiblemente asegura, desde un punto de vista químico, una validez duradera de las preparaciones donde se incluye.

A pesar de que el gel de Fentiazac continúa presentando características satisfactorias propias de una preparación dérmica, a partir de los 24 meses su eficacia podrá estar condicionada. Se demuestra que la garantía de estabilidad física de las preparaciones y de la estabilidad química del principio activo, como es el caso del Fentiazac, no siempre encuentra correspondencia en términos de validez del producto.

CONCLUSIÓN

El tiempo y la temperatura de almacenaje, a causa de la influencia en la reología del gel, interfieren en la cesión del anti-inflamato-

rio. A pesar de las variaciones reológicas, el gel de Fentiazac al final de 2 años a temperatura ambiente, mantiene condiciones aceptables, aunque se recomienda su almacenaje en lugares más frescos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Junta Nacional de Investigaçao Científica e Tecnológica (JNICT) por haber subsidiado este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) ZATZ, J.L. (1993): *Skin Permeation – Fundamentals and Application*. Allured Publishing Corp. Wheaton, IL
- (2) LABA, D. (1993): *Rheological Properties of Cosmetics and Toiletries*. Marcel Dekker. New York
- (3) PRISTA, L.N., GUEDES BAHIA, M.F. Y VILAR, E. (1992): *Dermofarmácia e Cosmética, vol. I*. Associação Nacional das Farmácias. Porto.
- (4) PRISTA, L.N., ALBES, A.C.A Y MORGADO, R.R. (1990): *Técnica Farmacêutica e Farmácia Galénica*, vol. II, 3ª ed., Fundação Calouste Gulbenkian. Lisboa.
- (5) SANTOS, D. (1995): *Absorção Percutânea – Geles de Carbopol Contendo Fentiazac*. Tese de Doutoramento. Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Porto.