

**Refuerzo epidérmico de la impermeabilidad
actínica y oposición a la deshidratación:
Uso de vehículos multifásicos.**

GUEDES BAHIA, M.F., PENA FERREIRA, M.R., Y SANTOS, D.
*Centro de Tecnologia do Medicamento — Departamento de Tecnologia
Farmacêutica.- Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto
Rua Aníbal Cunha, 164 • 4050 Porto • PORTUGAL*

RESUMEN

Dada la necesidad de reforzar la capa corneal en relación con los rayos solares evitando su penetración en la epidermis viable y la pérdida de agua fisiológica, se propone la inclusión de filtros e hidratantes en un vehículo multifásico selectivo. La estabilidad y la eficacia del sistema traducidas en la selectividad de cesión dependen de la elección de los materiales que determinan las características individuales de las fases presentes y de la conjugación fases/interfases.

Palabras clave: Coeficiente de difusión.- Emulsión múltiple.- Filtro solar.- Hidratante.- Viscosidad.

SUMMARY

**Epidermic reinforcement of the actinic permeability and resistance to dehydration:
Use of multiphasic vehicles.**

Aiming the reinforcement of the stratum corneum to prevent the penetration of the actinic radiations on viable epidermis and to improve the opposition to dehydration,

the inclusion of sunscreens and moisturisers on a selective multiphasic vehicle is proposed. The stability and efficacy of the system, put in evidence by the selective release, depended on the materials selection which determine the individual characteristics of each phase and of the phases/interphases combination.

Keywords: Diffusion coefficient.- Multiple emulsion.- Sunscreen.- Hydrating.- Viscosity.

INTRODUCCIÓN

La epidermis constituye la primera barrera a los rayos solares, los cuales pueden provocar quemaduras, varios tipos de dermatosis actínicas y cáncer de piel, además de considerarse la primera causa externa del envejecimiento cutáneo. El refuerzo de las defensas naturales, llamadas “capital sol”, se considera indispensable cuando se produce la exposición solar. Se acelera también la pérdida de agua fisiológica difundida desde el interior hacia la atmósfera por acción calorífica directa de los rayos infrarrojos y, a su vez, por el exceso de cloruro de sodio que queda cristalizado en el estrato corneo después de bañarse en el mar. Las entidades res-ponsables de la salud pública incentivan el uso adecuado de preparaciones que aumenten la defensa contra los rayos ultravioletas, pero por otro lado se tiene que alertar sobre el peligro de la deshidratación.

Las sustancias incorporadas en estas prepara-ciones con capacidad de absorber la energía de los rayos UV se designan através de filtros solares selectivos o filtros químicos. Se incluyen al mismo tiempo derivados de los ácidos p-aminobenzoico (más usados en los EE.UU.), salicílico, cinámico (preferidos en la Unión Europea), benzofenonas y otros, que constan nominalmente con llas respectivas concentraciones en las listas específicas y, para tal efecto, legisladas en cada país.

A dichos compuestos, además de una determinada capacidad de absorción entre 280 y 400 nm, se les exige que sean hipoalergénicos y que no interfieran con los demás constituyentes de las formulaciones donde puedan figurar.

Los filtros denominados opacos, físicos, bloque-adores o de pantalla total son sustancias con poder de reflejar, dispersar y absorber los rayos UV y visible, dependiendo de su granulometría. Son ejemplos

de este grupo las micas, el talco, el almidón, el óxido de hierro, el óxido de zinc y el dióxido de titanio (1-3).

Los filtros aislantes térmicos, aún sin legislación específica, se encuentran en algunos productos anti-solares, siendo compuestos que absorben en las bandas más elevadas de longitudes de onda (800 a 4000 nm) y que determinan la protección IR.

Para respetar las exigencias de la asociación de los diversos tipos de filtros con propiedades fisico-químicas diferentes, y a su vez la necesidad de hacer funcionar la barrera frente a la pérdida transepidérmica de agua y que finalmente se pueda obtener una preparación que satisfaga el hedonismo de los consumidores y que obligue al formulador el diseño de las diferentes fases, pero convenientemente articuladas. Una propuesta que iniciaron estos autores fue la utilización de una emulsión triple como vehículo que contenía humectantes e hidratantes en las fases acuosas, de un filtro químico en fase grasa y de un filtro físico en suspensión en la fase más externa. Esta capa es la primera en contactar con los queratocitos, presentando los filtros físicos un bajo potencial de irritación y de sensibilidad para la piel como lo que se describe en algunos prospectos de diferentes productos solares (3,4).

MATERIAL Y MÉTODOS

La formulación y preparación de la emulsión agua/aceite/agua (A/O/A) se realizó en dos etapas:

1 – La emulsión primaria con la composición abajo descrita se obtuvo con la ayuda de un agitador de turbina, en alta velocidad durante un periodo de tiempo corto (10 min.)

Agua	16,48%
Ácido láctico	0,66%
Urea	0,66%
Tween 80	1,1%
Span 80	2,2%
Padimato O (CAS # 21245-02-3)	8,2%

(E.C. 2.5) (Colipa 8)

Aceite mineral.....70,7%

pH: 2,8

2 – La segunda etapa se procesó durante un tiempo más largo, dispersando la emulsión primaria en la fase hidrófila siguiente (80:20) mediante un agitador magnético:

Tween 80 5%

Metilcelulosa un 2% con un 2,5% de O₂Ti,

un 0,15% de nipagin e un 0,2% de nipasol..... 84%

Glicerina 5%

Lactato de sodio a un 50%..... 4%

Urea 2%

El final de la operación se encontró por observación microscópica. La preparación final tuvo como resultado pH 4,1.

La multifuncionalidad de estas vesículas se debe a la fase más interna constituida por los compartimentos acuosos hidratantes dispersos en la solución grasa del filtro químico a base de una interfase con dos agentes emulsivos no iónicos y de la dispersión de esta emulsión interna O/A en una suspensión del filtro físico en gel hidrófilo emoliente e hidratante con conservantes. Se trata de una emulsión de segundo orden con tres componentes y dos interfases. Dichos componentes consisten en una fase oleosa y dos fases hidrófilas diferentes (solución y suspensión).

La determinación del HLB (10,1) de la preparación se obtuvo según la fórmula (4):

$$HLB = \frac{HLB1\Phi(A/O/A)p1\% + HLB2p2\%}{\Phi(A/O/A)p1\% + p2\%} \quad (1)$$

Donde HLB1 y HLB2 representan respectivamente el HLB de los agentes emulsivos internos y del agente emulsivo externo; $\Phi(A/O/A)$ es la fracción en volumen de la emulsión A/O en la emulsión múltiple; p1% y p2% son respectivamente los porcentajes de los agentes primarios y secundarios.

Se determinó experimentalmente la fracción en volumen resultando 0,833. Se realizó la clasificación dimensional mediante microscopía: emulsión Tipo B (9 - 25 μm); suspensión (< 2,5 μm)

Se determinaron los parámetros reológicos mediante en Reómetro Carri-Med. La emulsión mostró comportamiento pseudo-plástico según el perfil de viscosidad; sistema viscoelástico dado el análisis de los módulos G' , G'' y η^* en los perfiles de frecuencia ω .

Espectrofotometría de UV (espectrofotómetro Hitachi U-2000): se procedió a extracciones del filtro en la emulsión primaria y en la emulsión triple registrándose los espectros a 310 nm. Para el control se realizaron extracciones en las respectivas emulsiones sin filtro, según la técnica anterior. La absorción se debió exclusivamente al Padimato O (octildimetil PABA).

Dosis del filtro por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), utilizando un cromatógrafo Varian, bomba Mod. 9012, detector UV Mod. 9050 con las siguientes condiciones cromatográficas: columna C18 Bondpack, fase móvil: metanol/agua (80:20), flujo: 1ml/min, detección UV a 310 nm, a temperatura ambiente. Tales condiciones se basaron en un trabajo de M.O. Masse et al. (1991) en el cual se registran numerosos ensayos de identificación de filtros por cromatografía en capa fina y por HPLC (5).

Se realizó el test de linealidad con el filtro en tampón de fosfatos, pH 6, resultando un tiempo de retención (R_t) de 9,83 min.

Ensayo de cesión *in vitro*: se efectuaron dos series, de ensayos, con el filtro en tampón de fosfatos pH 6 y con la preparación en estudio, respectivamente, interponiendo membranas epidérmicas Sartorius para 500 ml de fase receptora también tamponada. La recogida de muestras se realizó durante 24 h, siendo detectada la cesión del filtro en la primera serie y no siendo detectado el paso de dicho filtro cuando se ensayó la emulsión múltiple (6).

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Si se observa el trayecto del agua en una situación de exposición solar y tras aplicar la preparación en la piel, se comprobará que, debido al calor, aumenta la sudoración y la difusión en sentido exógeno, mezclándose el agua corporal con la de la fase externa de la emulsión. El resultado demuestra una disminución de la viscosidad y, dependiendo del aumento de grado del agua, se crean condiciones para la inestabilidad más o menos rápida, excepto si no funciona algún mecanismo que pueda modificar dicha tendencia. Por otro lado, la evaporación se procesa a un ritmo dependiente de la temperatura y humedad ambientales, así como del poder de fijación del agua por parte de la emulsión. El gel hidrófilo empleado es el indicado, dada la adquisición de viscosidad causada por las uniones de solvatación de las moléculas poliméricas de metilcelulosa con el agua y por la existencia de micropartículas suspendidas de dióxido de titanio, lo que permite un equilibrio más duradero.

La fase acuosa más interna de la emulsión triple exige condiciones similares para mejorar la estabilidad de todo el sistema y también para poder actuar como reserva, en una segunda fase, después de que el sistema pierda la estructura inicial. Para el análisis de la elección de los hidratantes se toma como referencia una ecuación de Higuchi (1962) que, en los casos de sustancias disueltas en el vehículo, relaciona la cantidad de sustancia cedida (Q) por unidad de tiempo (t) con la concentración inicial (Co) y con su coeficiente de difusión en el vehículo (Dv) (6):

$$Q = 2C_0(D_v t / \pi)^{1/2}$$

La presencia de lactato y urea favorece la disminución de la pérdida de agua, una vez sumadas a las concentraciones de los compuestos fisiológicos excretados (aumento de Co y Dv), pudiéndose notar alguna tendencia para que sean permeables de nuevo, reteniendo el agua en el interior de las capas epidérmicas o minimizando el flujo hacia el exterior (efecto hidratante).

El filtro selectivo disuelto en la fase intermedia desarrolla su función cuando se mantiene en la superficie córnea y es importante que no alcance la epidermis viable. Aunque su coeficiente de difusión sea bastante elevado, se destaca que el sistema en estudio interpone el gel hidrófilo para el cual se intenta que el filtro no tenga afinidad.

Dada la tendencia para la conversión en emulsión simple O/A del vehículo propuesto, la fase oleosa no se escogió únicamente por el poder disolvente del filtro. El aceite mineral cumplía los requisitos de impermeabilidad al agua necesarios. Comparando las Figs. 1, 2 y 3, se verificó la resistencia en la cesión del filtro en la preparación propuesta, durante tiempo considerable en contacto con la membrana. Así pues, se minimiza cualquier posible reacción sensi-bilizante o fototóxica atribuida al filtro.

Fig. 1

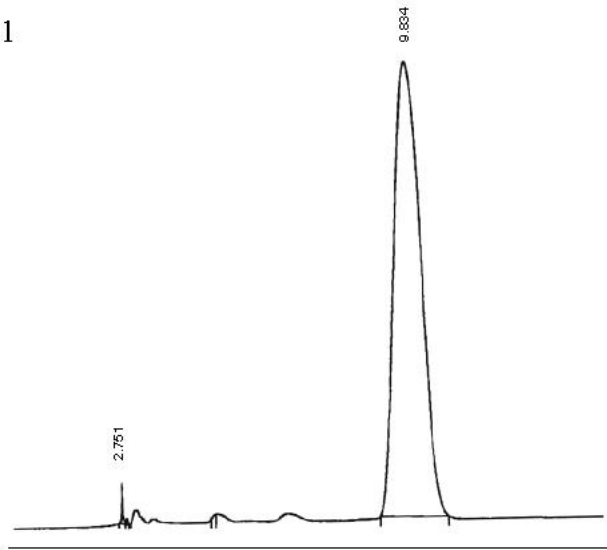


Fig. 1 – Cromatograma del filtro en tampón.

Fig. 2

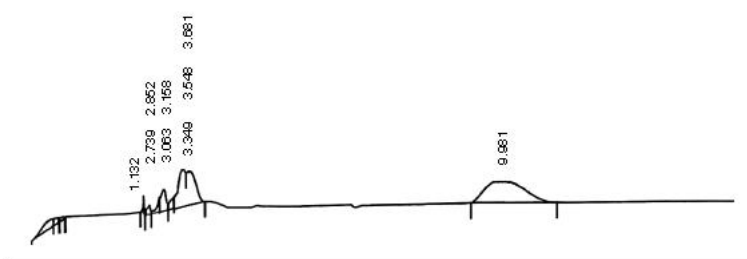
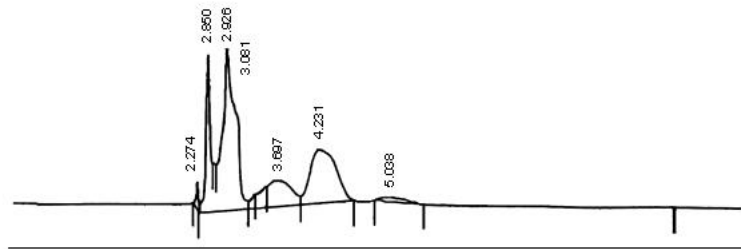


Fig. 2 – Cromatograma del filtro en tampón después de contacto con membrana epidérmica.

Fig. 3 – Cromatograma de la emulsión propuesta después de contacto con membrana epidérmica.

Fig. 3



Actualmente, en la Unión Europea no existe límite en la concentración de dióxido de titanio a emplear. Se sabe que la granulometría de este pigmento influye en la estabilidad del sistema heterogéneo y en la selectividad espectral, tal y como se demuestra en un artículo de autores ingleses (2). El dióxido de titanio orgánicamente no tratado es insoluble en agua y en aceite, pero las partículas menores de $3 \mu\text{m}$ tienen la posibilidad de penetrar a través de los folículos pilosos, a pesar que esa superficie represente únicamente un 0,1% de la superficie de la piel. Para asegurar la adsorción a la superficie cornea es conveniente modular la capacidad de adhesión del vehículo proporcionando un bajo coeficiente

de difusión. Según la igualdad de Einstein-Stocks ($D = RT/6\pi r\eta N$), la viscosidad y la difusión son inversamente proporcionales. En el presente caso, es importante la naturaleza de las fases (macromoléculas con retículo estable a variaciones de temperatura) e interfases (agentes no iónicos), así como la disolución de las micropartículas inorgánicas, que en conjunto determinan el comportamiento pseudoplástico de este sistema viscoelástico. Desde un punto de vista reológico, la previsión de estabilidad de dicho sistema viscoelástico no parece disminuir de forma rápida con el tiempo. Las Figs. 4 y 5 caracterizan el sistema y

Fig. 4

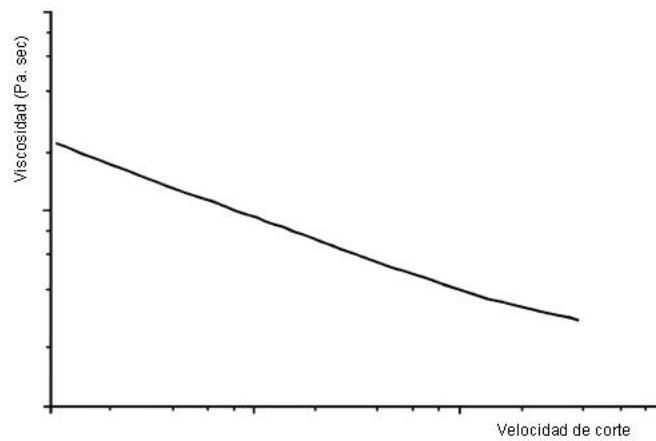
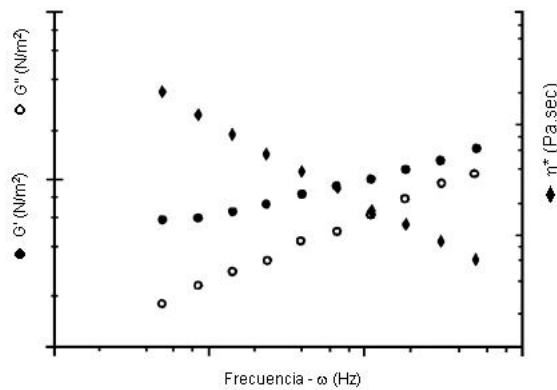


Fig. 4 – Comportamiento reológico de la emulsión múltipla.

Fig. 5

Fig. 5 – Ensayo oscilatorio: *moduli* (G' , G'') y vis-cosidad compleja *versus* frecuencia.

corresponden a lecturas efectuadas durante varias semanas después de la preparación, con perfiles análogos a los estudiados por otros autores (1). Al evaluar el HLB se constata que aún no siendo un valor elevado, se encuentra entre los límites requeridos para las emulsiones múltiples de este tipo.

Conclusiones

Con el objetivo de reforzar la epidermis frente a las radiaciones solares y de evitar la deshidratación se propone aquí:

Utilización de filtros solares asociados para anular o disminuir al máximo la intensidad de luz que atraviesa el producto aplicado.

Vehículo multifásico con poder de cesión para los compuestos hidratantes y con poder de retención de los filtros.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece la colaboración a Mónica Fernández-Rodríguez y a Carlos De Diego Rus por la traducción del artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) SEMENZATO ET AL. (1994) *Intern. J. Cosm. Sci.* 16(6): 247-255.
- (2) JENIFER, L.R., SIMPSON, A., TUNSTALL, D. F. (1994) *Drug & Cosmetic Industry* 154(3): 32-39.
- (3) DROMGOOLE, S. Y MAIBACH, H. (1990) *Sunscreens Development, Evaluation, and Regulatory Aspects*. Marcel Dekker. New York.
- (4) FRENKEL, M., SHWARTZ, R. Y GARTI, N. (1983) *J. Coll. Interface Sci.* 94: 174-178.
- (5) MASS ET AL. (1991) *Intern. J. Cosm. Sci.*, 13: 303-315.
- (6) HIGUCHI, W.I. (1962) *J. Pharm. Sci.* 51: 802-804.