
Trabajo presentado en el XXI COLAMIQC San Pablo, Brasil
Mayo 2013

Marta D. Asero¹
Iván Noya²
Yong K. Han¹
A. Segall¹

Palabras clave: Avobenzona, Recubrimiento, Eudragit, Fotoinestabilidad.

Los protectores solares deben dar amplia cobertura para proteger la epidermis de la radiación. Según la OMS la radiación ultravioleta (RUV) ejerce factores de riesgo asociando nueve enfermedades por exposición excesiva y otras tres por baja exposición. Las poblaciones de mayores riesgos se presentan en los niños y adolescentes. Los protectores solares deben ejercer una acción de absorber, reflejar o dispersar la radiación, según la definición de la Resolución MCS 08/11 armonizada en Argentina con la Disp. 0957/2012. La Avobenzona presenta la particularidad de absorber la radiación en el rango de UV-A (320-400 nm), con un máximo de absorción a 360 nm. Debido a su fotoinestabilidad, debe protegerse a fin de evitar su degradación. El objetivo del presente trabajo fue recubrir a la Avobenzona con excipientes habitualmente utilizados con ese fin en la Industria Farmacéutica. Para ello, se utilizó Eudragit E PO y Eudragit S 100.

Key words: Avobenzone, Coating, Eudragit, Photoinstability

Sunscreens should give wide coverage to protect the skin from radiation.

According to WHO ultraviolet radiation (UVR) exerts risk factors for diseases associating nine overexposure and

1 Cátedra de Calidad de Medicamentos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, CONICET, Junín 956 (1113)

2 Etil-LAB, Elcano 3930 (1427), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

asegall@ffyb.uba.ar

underexposure other three. Higher risk populations occur in children and adolescents. Sunscreen should have an action to absorb, reflect or scatter radiation, as defined in Resolution MCS 08/11. Argentina harmonized with the Disp. 0957/2012.

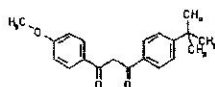
Avobenzona presents the peculiarity of absorbing radiation in the UV-A range (320-400 nm) with a maximum absorption at 360 nm. Due to its photoinstability, must be protected to prevent their degradation. The aim of this study was to Avobenzona coated with excipients commonly used for this purpose in the Pharmaceutical Industry. For this, we used Eudragit E PO and Eudragit S 100.

• INTRODUCCIÓN

La acción del sol sobre la piel es causante de fotoenvejecimiento, fotosensibilidad y fotocarcinogénesis [1-3]. El sol emite radiación ultravioleta en longitudes de onda que van desde los 200 nm, hasta los 400 nm y se los agrupa en las formas UV-A, UV-B y UV-C. Los rayos UV-C, de 200 a 290 nm, son filtrados por la capa de ozono en la estratósfera, por lo tanto no produce daño. La radiación UV-B, de 290 a 320 nm, es parcialmente absorbida por el ozono y llega a la superficie de la tierra, produciendo daño en la piel. Los efectos agudos son el eritema, edema, pigmentación oscura y bronceado tardío. Los efectos crónicos son la fotocarcinogénesis y fotoenvejecimiento cutáneo. Representan entre el 2% y el 5% de la radiación solar UV que afecta a la superficie de la tierra. La radiación UV-A, de 320 a 400 nm, es la responsable del bronceado rápido y el envejecimiento de la piel. También produce fotocarcinogénesis. Los UV-A representan entre 95% y el 98% de los rayos ultravioletas que llegan a la superficie de la tierra. Se diferencian en UV-A I de 340 a 400 nm y UV-A II de 320 a 340 nm [1, 4-6]. El uso de productos cosméticos para la protección solar que incorporan filtros UV en su formulación, contribuye a prevenir o al menos minimizar estos efectos [3]. Muchos protectores solares combinan varios ingredientes químicos para brindar protección frente al espectro amplio de los rayos UV-B y UV-A. Los protectores se clasifican como filtros físicos por la barrera física que establecen que refleja la radiación ultravioleta, o filtros químicos, que los absorben químicamente [6,7].

La Avobenzona es un filtro químico que absorbe en el rango de la radiación UV-A. Tiene una fuerte absorción en el rango de UVA I, con un máximo a la longitud de onda de 380 nm [8].

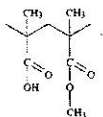
Estructura química:



En el presente trabajo, se recubre por el método de lecho fluido la Avobenzona, con excipientes de uso farmacéutico como Eudragit S 100 y Eudragit EPO. En una primera instancia se determinó la compatibilidad de la Avobenzona con los Eudragit por Calorimetría Diferencial de Barrido. Se determinó que eran compatibles y se procedió a realizar el recubrimiento de la misma con estos excipientes. El Eudragit S 100 es un copolímero basado en ácido metacrílico y metil metacrilato. Metacrylic Acid - Methyl Metacrylate. Copolymer (1:2). Ph. Eur.; Metacrylic Acid Copolymer, Type B. USP-NF.

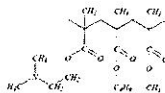
Es un polvo blanco que se disuelve en soluciones a valores de pH superiores a 7.

Estructura química:



Eudragit EPO: es un copolímero catiónico basado en metacrilato de metilaminoetilo, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo. Basic Butylated Methacrylate Copolymer Ph. Eur; Amino Methacrylate Copolymer USP-NF. Es un polvo blanco que se hincha y es permeable por encima de pH= 5.

Estructura Química:



- MATERIALES Y MÉTODOS

La Avobenzona y el Parateck SI fueron donados por Merck Química Argentina y los Eudragit S100 y E PO por Evonik Industries AG.

Ensayos de Compatibilidad

El calorímetro diferencial de barrido utilizado es un DSC 822 (Mettler Toledo, Suiza). En este caso tanto la Avobenzona como los Eudragit propuestos para el recubrimiento, se colocan en el DSC en crisoles de aluminio con tapa. Generalmente se realiza un programa entre 25 y 400 °C. El programa de calentamiento fue 10°C/minuto. De esta forma se obtiene el termograma de forma individual para la Avobenzona y los excipientes. Luego se realizan mezclas binarias droga-excipiente y se los somete a las mismas condiciones.

Recubrimiento

Equipos

- Lecho-fluido *mini-glatt*
- Agitador de hélice
- Dispersador de alta velocidad Ultra-turrax T50.

Técnica de granulación y recubrimiento continuos

Mediante un proceso continuo en el lecho fluido *mini-glatt* se lleva a cabo el recubrimiento de Avobenzona con los polímeros Eudragit S100 y E PO.

En la primera etapa de granulación se busca que el activo, que se encuentra micronizado, gane densidad formando granulos para que sea viable el recubrimiento. Para ello se utiliza como diluyente Sorbitol de CD Parateck SI, el cual actúa como base para que el activo se aglomere. Se consume ¼ de la suspensión.

Luego, en una segunda etapa en la cual se lleva a cabo el recubrimiento propiamente dicho, se modifican las variables del mismo lecho y se pasa de la granulación al recubrimiento, siempre con la misma suspensión de polímero. Se consumen los ¾ restantes de suspensión.

Preparación de las suspensiones

Para los distintos polímeros a utilizar, S 100 y E PO la preparación es similar. Los dos son polvos blancos finos.

Se espolvorean sobre isopropanol con agitación constante hasta obtener una suspensión translúcida.

El talco y el trietilcitrato (TEC) se suspenden por separado en una parte del solvente en un dispersor de alta velocidad u homogenizador Ultra-turrax T50 y luego se agregan con agitación constante sobre la suspensión de polímero translúcida. El talco se utiliza como agente anti-adherente.

El TEC es un plastificante que requieren la mayoría de los polímeros Eudragit para disminuir la temperatura de transición vítrea, temperatura en la cual se forma el film. El Eudragit E PO no lo requiere ya que por sus propiedades físico-químicas posee plasticidad y su temperatura de transición vítrea es más baja. La pequeña porción de agua se agrega para hidratar el TEC, el cual no es soluble en alcoholes, y para mejorar la suspensión del polímero en el isopropanol (IPA), que por último se evapora.

Procedimiento

Se utilizan 37,5 g de Avobenzona junto a 12,5 g de Sorbitol CD Parteck SI dentro del lecho (50 g totales). Estos se rocían con la suspensión de polímero, la cual se mantiene con agitación constante durante la aplicación.

Parámetros del proceso

Etapa de granulación

Tiempo (min)	Bomba peristáltica (rpm)	Presión de operación (bar)	Presión de atomización (bar)	Temperatura (°C)
15	18	0,1	0,4	26

Etapa de recubrimiento

Tiempo (min)	Bomba peristáltica (rpm)	Presión de operación (bar)	Presión de atomización (bar)	Temperatura (°C)
105	9-12	0,2-0,3	0,7	32

Ensayos

Ensayo A			Ensayo B		
Lecho: 12,5 g Avobenzona + 37,5 g sorbitol CD (Parteck SI) = 50 g totales			Lecho: 25 g Avobenzona + 25 g sorbitol CD (Parteck SI) = 50 g totales		
Fórmula suspensión de polímero			Fórmula suspensión de polímero		
S100	20 g	8 %	EPO	20 g	8 %
TEC	2 g	0,80 %	Talco	10 g	4 %
Talco	10 g	4 %	IPA	220 g	88 %
Agua	12,5 g	5,00 %			
IPA	205,5 g	82,20 %			
TOTAL	250 g	100 %	TOTAL	250 g	100 %

Cuantificación de Avobenzona recubierta

Los instrumentos empleados fueron los siguientes: Bomba Spectra Physics Isochrom LC, Detector HP Serie 1050, Software de integración WinPCC Chrom XY (Buenos Aires, Argentina) Inyector Reodyne Modelo 7125. Columna: Fase reversa C18 Inertsil ODS-3, GL Sciences Inc. 250 x 4,6mm, 5 µm. Fase Móvil: Metanol:Agua destilada (95:5). Ajustada a pH 3,2 con solución (1:10) de ácido fosfórico 85%. Flujo: 1mL/min. Detección: 315 nm. Volumen de inyección: 20 µl. Diluyente: Metanol: Agua (95:5). Temperatura ambiente.

La solución de referencia de Avobenzona se preparó pesando exactamente alrededor de 50 mg que se colocaron en un matraz de 50 mL y se disolvieron y llevaron a volumen con metanol. De ésta solución se tomaron 5 mL y se llevaron a 25 mL con metanol. Las muestras se prepararon pesando exactamente alrededor de 100 mg que se colocaron en un matraz de 50 mL y se disolvieron y llevaron a volumen con metanol. De ésta solución se tomaron 5 mL y se llevaron a 25 mL con metanol. Todas las muestras se filtran por membrana de 0,45 µm.

Espectros UV

Se preparó una solución de Avobenzona en Isopropanol con una concentración de 1 mg de Avobenzona /100mL de Isopropanol y posteriormente se dispersaron las muestras de Avobenzona en los polímeros S100 y E PO pre-

ciamente valoradas. Se realizaron los espectros en un equipo UV-VIS Spectrophotometer Cary ME Varian.

• RESULTADOS

El termograma de Avobenzona indica que presenta una endoterma a 86,4 °C correspondiente a su punto de fusión, Figura 1.

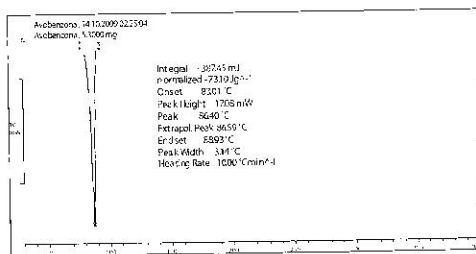


Figura 1. Termograma de Avobenzona

Los termogramas de los Eudragit S 100 y E PO nos presentan entalpía de fusión, Figuras 2 y 3.

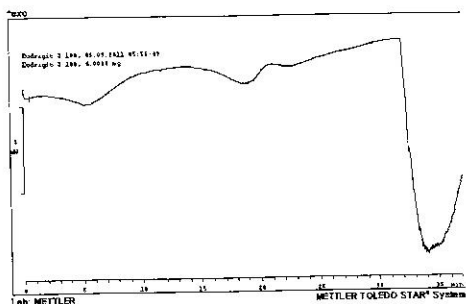


Figura 2. Termograma de Eudragit S 100

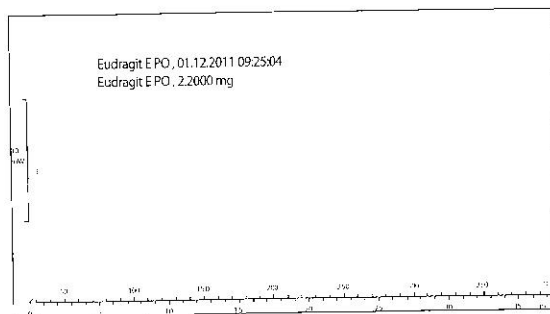


Figura 3. Termograma de Eudragit E PO

Las mezclas binarias de Avobenzona con los Eudragit presentan la entalpía de fusión de la misma, pudiéndose determinar que no existía incompatibilidad con los excipientes a utilizar, Figuras 4 y 5.

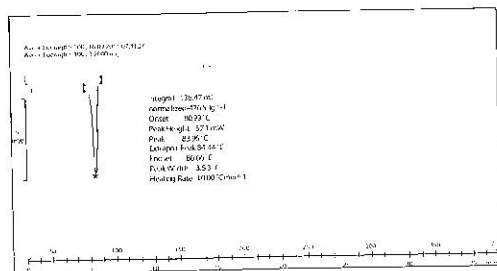


Figura 4. Termograma de Avobenzona con Eudragit S100

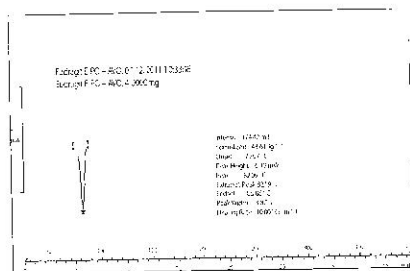


Figura 5. Termograma de Avobenzona con Eudragit E PO

Se realizó el recubrimiento según la técnica detallada. Se procedió a la cuantificación de la Avobenzona según la metodología descrita y se obtuvo que la misma recubierta con Eudragit S 100 se encontraba en un 46,3 % y con Eudragit E PO en un 30,4 % de la mezcla. En base a estos resultados, se procedió a realizar los espectros de absorción UV, para determinar si el proceso de recubrimiento podría afectar a la Avobenzona. En las Figuras 6, 7 y 8 se observan los espectros de absorción de la Avobenzona pura y de las muestras recubiertas en la misma concentración y no se observan diferencias significativas en los mismos.

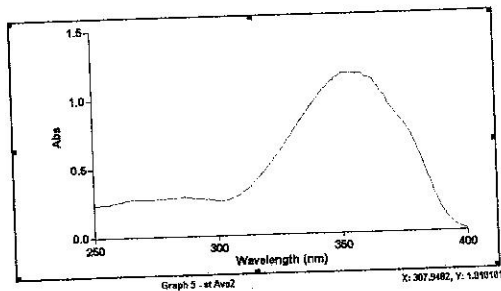


Figura 6. Espectro de Avobenzona pura

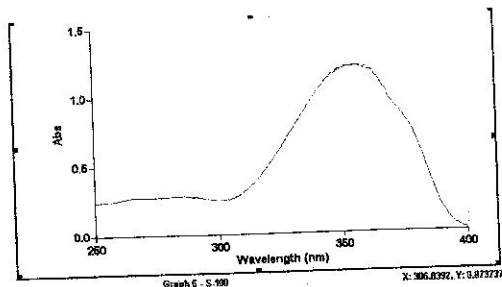


Figura 7. Espectro de Avobenzona recubierta con Eudragit S100

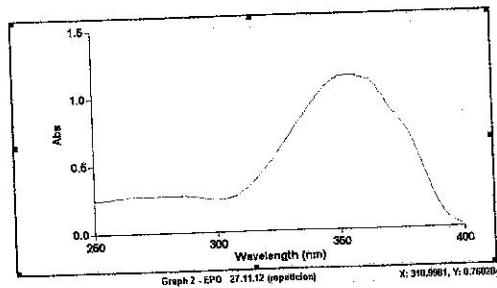


Figura 8. Espectro de Avobenzona recubierta con Eudragit E PO

• CONCLUSIONES

Se puede concluir que el proceso de recubrimiento no alteró a la Avobenzona. Se procederá a preparar formulaciones conteniendo la Avobenzona recubierta y se evaluará su estabilidad química y su fotoestabilidad determinando el factor de protección según COLIPA. ♦

• REFERENCIAS

- Stephan Lautenschlager, Hans Christian Wulf, Mark R Pittelkow. *Photoprotection*. Lancet 370; 528-37 2007.
- Kligman, LH, Akin, FJ, Kligman. *Sunscreens prevent ultraviolet Photocarcinogenesis*. J Am Acad Dermatol 3, 30-35, 1980.
- Índice solar mundial. Guía práctica. WHO/SDE/OEH/02.2. Declaración conjunta de la Organización Mundial de la Salud, Organización Meteorológica Mundial y Programa de las Naciones Unidas. Comisión Internacional de Protección contra la Radiación no Ionizante. 2003.
- Resolución MERCOSUR/GMC/RES N° 08/11 "Reglamento Técnico Mercosur sobre Protectores Solares en Cosméticos" (derogación de la Res. GMC N° 26/02).
- Regulation (Ec) N° 1223/2009 of The European Parliament and of The Council of 30 November 2009
- Disposición ANMAT N° 957/12, Incorpora al ordenamiento jurídico nacional la Resolución Mercosur GMC N° 08/11. Reglamento Técnico Mercosur Sobre Protectores Solares en Cosméticos (Derogación de la Res. Gmc N° 26/02).
- Disposición ANMAT N° 2341/2002
- Kullavanijaya P., Lim H. W. *Photoprotection*. J. Am. Acad. Dermatol, 52: 937-958. 2005.