

Instituto de Farmacia y Alimentos
Universidad de La Habana

UNGÜENTO ZZ, ANTISÉPTICO ELABORADO CON UNA ZEOLITA NATURAL MODIFICADA

Iliana Perdomo López,¹ Ania Cruz Verdé,² Antonio Iraizoz Colarte,³ María Aurora Barrios Álvarez,⁴ Gerardo Rodríguez Fuentes,⁵ Oscar García Pulpeiro,⁶ Gastón García Simón,⁷ e Idalmys Perdomo López⁸

RESUMEN

Se realizó el diseño del ungüento ZZ a partir del producto activo zeolítico ZZ, el cual posee una marcada actividad antimicrobiana en el tratamiento de las micosis y afecciones bacterianas. Se elaboraron 3 formulaciones las cuales se evaluaron mediante determinaciones físico-químicas. La formulación I respondió a la utilización del ungüento hidrófilo como base, la II a la crema secante y la III a una base emulsionada aceite en agua. Se obtuvo como resultado la no utilización de las formulaciones I y II por la interacción del principio activo con el laurilsulfato de sodio y con el monoestearato de glicerilo, respectivamente. La formulación III resultó muy adecuada desde el punto de vista tecnológico y se le realizaron estudios toxicológicos de irritabilidad dérmica que resultaron favorables, ya que no hubo irritación de las zonas tratadas.

Descriptores DeCS: POMADAS; ZEOLITAS; AGENTES ANTIINFECCIOSOS LOCALES; QUIMICA FARMACEUTICA; EVALUACION DE MEDICAMENTOS; ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS.

Alrededor de 40 minerales zeolíticos han sido reconocidos y un número similar se han obtenido sintéticamente,^{1,2} pero en nuestro estudio el tipo de zeolita natural utilizada es la clinoptilolita.

Las zeolitas son aluminosilicatos hidratados de cationes alcalinos y alcalinotérreos (potásicos, cálcicos, sódicos) que poseen una estructura silicática tridimensional.²

¹ Master en Ciencias en Tecnología y Control de Medicamentos. Asistente.

² Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Instituto "Carlos J. Finlay". Planta 3.

³ Doctor en Ciencias Farmacéuticas. Profesor Titular.

⁴ Doctora en Ciencias Farmacéuticas. Asistente.

⁵ Doctor en Ciencias Físicas. Investigador Titular. Instituto de Materiales y Reactivos.

⁶ Licenciado en Biología. Investigador Auxiliar.

⁷ Master en Ciencias en Tecnología y Control de Medicamentos. Investigador Auxiliar. Empresa de Laboratorios Farmacéuticos "Roberto Escudero".

⁸ Doctora en Medicina. Instituto de Ciencias Médicas de La Habana "Victoria de Girón".

Los iones metálicos con carga positiva pueden neutralizar la carga. Están presentes en la red, rodeados de moléculas de agua con enlaces débiles. Ni los cationes ni las moléculas de agua llenan totalmente los canales que les permiten desplazarse y ser sustituidos por otros iones y moléculas sin desorganizar la estructura del cristal,³⁻⁵ lo cual le confiere grandes propiedades de intercambio iónico.

Las zeolitas pueden cumplir la función de tamiz molecular al retener sólo las moléculas que son suficientemente pequeñas para introducirse en las cavidades mientras que se excluyen las más grandes, también pueden servir de "catalizadores de formas" al succionar las moléculas de un tamaño y forma determinados, lo cual permite provocar una reacción química (Rodríguez G. Propiedades físico-químicas y aplicaciones industriales de la clinoptilolita natural. Tesis. Centro Nacional de Investigaciones de Cuba. 1988).

A la zeolita le ha sido asignada en el transcurso de los años cierta actividad antimicrobiana asociada con sus propiedades de intercambio iónico y adsorptivas. En tal sentido algunos autores asocian sus efectos biológicos sobre los microorganismos con las posibles severas modificaciones del entorno microbiano, en particular el pH, composición de Na, K, Ca, NH₄ y de compuestos esenciales (Barcelona L, Sánchez V, Hernández L, Rodríguez G. Ensayos microbiológicos para determinar la capacidad antimicrobiana del principio activo ZZ. Informe Interno. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana. Ciudad de La Habana, 1992).

La modificación apropiada de una zeolita sintética puede transformarla en un producto antimicrobiano efectivo, según reporta la literatura japonesa. Con este objetivo se han realizado estudios obteniéndose resultados similares con las zeolitas naturales.

Como objetivos de nuestro trabajo nos proponemos la utilización del producto activo ZZ (PAZ ZZ) en el diseño de un medicamento en forma de semisólido con una adecuada formulación, tanto desde el punto de vista tecnológico como toxicológico.

Se realizaron 3 formulaciones de ungüentos, las cuales fueron:

Formulación I

ZZ 10 %

Alcohol estearílico
Petrolato blanco
Propilenglicol
Metilparabeno
Propilparabeno
Sodio lauril sulfato
Agua purificada

Formulación II

ZZ 10 %

Glicerilo monoestearato
Petrolato líquido pesado
Lanolina anhidra
Petrolato blanco
Polisorbato 80
Propilenglicol
Metilparabeno
Propilparabeno
Agua purificada

Formulación III

ZZ 10 %

Alcohol estearílico
Alcohol cetílico
Petrolato líquido pesado
Polisorbato 80
Propilenglicol
Metilparabeno
Propilparabeno
Agua purificada

En las 3 formulaciones se empleó el método de fusión. Se les determinaron los distintos parámetros físico-químicos: extensibilidad, penetrometría y reología.

MEDICIONES DE EXTENSIBILIDAD⁶

Se adicionaron 2 g exactos del semi-sólido sobre una placa de vidrio de 12 x 12 cm y un peso de 404,05 g, donde previamente fue colocado por la parte inferior un papel milimetrado. Sobre la lámina se colocó otra de iguales características. Exactamente a los 5 min se midió la distancia desde el punto de aplicación del semisólido a los bordes de la lámina en 4 direcciones perpendiculares entre sí y se determinó el área de extensibilidad mediante la ecuación del área de una elipse.

MEDICIONES DE PENETROMETRÍA⁷

Se utilizó un penetrómetro marca LABOR B-202. Las mediciones se realizaron por triplicado y a temperatura ambiente para cada muestra. Se midió la longitud que penetró el cono al descender por caída libre en el recipiente lleno de semisólido. Las constantes físicas del cono utilizado son las siguientes: diámetro máximo 65 mm, diámetro mínimo 8,4 mm, ángulo del cono 90°. A partir de las lecturas de la altura, se determinó la tensión de cizalla mediante la ecuación de Rebinder.

MEDICIONES REOLÓGICAS⁸

Se realizaron las mediciones reológicas en un rotoviscosímetro digital de rotación marca HAAKE, mediante el sistema de cono y placa M5/PK1-1.0. Se trabajó en un ambiente a 25 ± 1 °C, con un gradiente de velocidad de 0-300 r.p.m. Se realizaron mediciones de esfuerzo de cizalla tras el aumento progresivo de la velocidad de deformación para obtener la curva ascendente. Posteriormente se fue disminuyendo progresivamente dicha velocidad de

deformación y se obtuvo de este modo la curva de fluidez. Se utilizó un programa computarizado denominado ROT 23 versión 2.3 HAAKE para obtener la curva de mejor ajuste. Las mediciones se realizaron por triplicado.

Para el ensayo de irritabilidad dérmica se utilizaron conejos albinos hembras, adultos jóvenes de la línea F₁ procedentes del Centro Nacional de Producción de Animales de Laboratorios, con un peso no menor de 2 kg y se enjaularon individualmente. Los animales se aclimataron a las condiciones del laboratorio 5 d antes del inicio del ensayo. El acceso al agua y los alimentos fue libre. Se emplearon 5 animales para el análisis de las muestras. El día antes del ensayo se pelaron y se rasuraron los animales en un área de 14 x 10 cm². Sólo aquellos animales con la piel intacta se utilizaron. Un total de 6 sitios por cada muestra se emplearon; los sitios de aplicación se cubrieron con una gasa de 2,5 x 2,5 mm² y se ajustaron al animal mediante el empleo del esparadrapo hipoalérgico. La sustancia se dejó en contacto con la piel un mínimo de 4 h, al final de este tiempo se removieron las paredes y se marcó el sitio expuesto. El material se eliminó con agua o solución salina. Se anotaron las reacciones de la piel en cada sitio a las 5, 10, 24, 48, 72 h después de la remoción del parche.

RESULTADOS

En la formulación I se observó desde el punto de vista organoléptico la presencia de aglomerados por interacción de ZZ con el laurilsulfato de sodio. En la formulación II también hubo presencia de aglomerados, los cuales se deben a la interacción de ZZ con el monoestearato de glicerilo, por tal motivo se procedió a la elaboración de la

formulación III con una nueva base emulsionada aceite en agua (o/w), la que presentó buenas propiedades desde el punto de vista organoléptico.

A las 3 formulaciones se les determinaron las propiedades físico-químicas y tecnológicas, así como 3 lotes elaborados de la formulación III por ser ésta la mejor desde el punto de vista organoléptico y tecnológico (tabla 1).

TABLA 1. Evaluación de la calidad tecnológica entre formulaciones

Formulación	Extensibilidad Área (cm ²)	Penetrometría Tc (g/cm ²)
I	10,48 ± 0,45	3,99 ± 1,79
II	15,64 ± 0,80	2,87 ± 0,69
III	53,92 ± 1,50	2,17 ± 0,69

Al realizar el estudio reológico en la formulación I y II obtuvimos un flujo pseudoplástico, el cual es típico de los ungüentos, con presencia de una espuela muy marcada.

En la formulación II el área de extensibilidad fue superior a la I y en concordancia con este resultado presentó una menor tensión de cizalla (Tc) al realizar la penetrometría.

En la formulación III la extensibilidad se mantuvo superior que la de los ungüentos anteriores y por tanto, el valor de Tc menor al realizar la penetrometría. El reograma obtenido fue el de un flujo pseudoplástico casi ideal.

A los 3 lotes elaborados con la formulación III se les determinaron las propiedades físico-mecánicas y tecnológicas recién fabricadas, 1, 3, 6 y 12 meses de su fabricación con el objetivo de obtener criterios de estabilidad tecnológica.

Estos ungüentos fueron envasados en frascos de vidrio ámbar y se mantuvieron a temperatura ambiente.

En la tabla 2 se muestran los datos de extensibilidad y penetrometría, de manera

que puede comprobarse una alta reproductibilidad entre los 3 lotes para ambas pruebas en los tiempos estudiados.

En el estudio de irritabilidad dérmica no se encontró presencia de eritema y edema en las zonas tratadas, así como ninguna otra afectación de la piel.

TABLA 2. Evaluación de la calidad y estabilidad tecnológica entre lotes de la formulación III

Tiempo (meses)	No. lote	Extensibilidad Área (cm ²)	Penetrometría Tc (g/cm ²)
0	I	53,59 ± 0,08	2,24 ± 0,77
	II	53,33 ± 0,05	2,26 ± 0,71
	III	53,72 ± 0,02	2,17 ± 0,78
1	I	54,83 ± 0,12	2,16 ± 0,78
	II	54,45 ± 0,08	2,18 ± 0,36
	III	54,45 ± 0,02	2,08 ± 0,45
12	I	49,13e ± 0,03	2,76 ± 0,67
	II	47,11 ± 0,06	2,46 ± 0,72
	III	49,82 ± 0,21	2,30 ± 0,58

DISCUSIÓN

Al realizar el diseño de las formulaciones, se perseguía como objetivo tecnológico obtener una formulación con una consistencia adecuada.

La presencia de aglomerados en la formulación I pudo ser el resultado de una posible interacción entre el laurilsulfato de sodio y el cinc, lo que provocó la formación del laurilsulfato de cinc y por tanto la existencia de cambios en el sistema suspensión-emulsión por las modificaciones que hubo en las propiedades emulgentes del compuesto formado.

En la formulación II también se observó este mismo fenómeno, pero las incompatibilidades fueron por las interacciones entre el monoestearato de glicerilo y el cinc presente en el PAZ ZZ, ya que el monoestearato de glicerilo es un jabón que contiene oleato de sodio y estearato de sodio que pueden reaccionar con el cinc formando

una sal insoluble, lo cual provocó la aparición de aglomerados en la formulación.

Los reogramas correspondientes a las formulaciones I y II manifestaron una espuela que indicó la resistencia del sistema a fluir por reestructuración de éste, debido a los cambios físicos que se produjeron por las incompatibilidades existentes con los agentes emulgentes.

El estudio de estabilidad tecnológico de la formulación III nos permitió conocer que no se produjeron cambios en la consistencia del ungüento, lo que fue comprobado mediante la similitud existente entre los valores de las áreas de extensibilidad y de las tensiones de cizallas en los diferentes tiempos ensayados (tabla 2).

Estos resultados fueron de marcada importancia debido a que si hubieran

existido pérdidas en la consistencia, podría haber ocurrido una ruptura del sistema trifásico suspensión-emulsión. Esto podría originar la sedimentación del PAZZ, por su insolubilidad y alta densidad, con la consecuente pérdida de la uniformidad del contenido del medicamento. Si por el contrario hubiera ganado mucho en consistencia, se podría afectar la liberación de cinc desde el producto terminado. Por tanto los lotes diseñados con el nuevo tipo de base o/w tuvieron mayor calidad tecnológica, y se comprobó que el ungüento ZZ mantuvo sus propiedades físico-químicas y tecnológicas al realizarse el estudio de estabilidad hasta los 12 meses.

Los resultados del estudio de irritabilidad dérmica permitieron considerar al medicamento como no irritante en esta zona.

SUMMARY

ZZ oinment was designed from an active zeolite product which has a marked antimicrobial effect in the treatment of micosis and bacterial affections. Three different formulations were evaluated for the product through physical-chemical determinations. Formulation I used hydrophil oinment as a base; formulation II used drying cream and Formulation III chose an oil-in-water emulsified base. As a result of this assessment, formulations I and II were not chosen because of the interaction of the active agent with sodium laurylsulphate and with glyceril monostereate respectively. Formulation III turned out to be the most suitable from the technological viewpoint. Toxicological studies were performed on this formulation to observe skin irritability but the results were favourable since there was no trace of irritation in the treated areas.

Subject headings: OINMENTS; ZEOLITES; ANTI-INFECTIVE AGENTS; LOCAL; CHEMISTRY, PHARMACEUTICAL; DRUG EVALUATION; DRUG STABILITY.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. González JL. Las zeolitas propiedades y usos. *Minería Cuba* 1976;21976(2):34.
2. Barrer RM, Klinowski J. Ion exchange selectivity and electrolyte concentration. *J Chem Soc Faraday I* 1979;253:2080.
3. Patts R. Piedra mágica. *Juventud Técnica* 1989;261:12-3.
4. Simmens M, Seyforth M, Sand LB, Mumptom FA. The selectivity of Clinoptilolite for certain heavy metals. *Natural Zeolites occurrence, properties, uses*. 2 ed. New York: Pergamon;1978:517.
5. Sherry HS. Ion exchange properties of natural zeolite, erionite. *Claxminer* 1979;4:93-5.
6. Suñé JM, Friegels J, García O, Fernández MP. Extensibilidad en pomadas. II. *Arch Pharm* 1967;2:241-7.
7. Iraizoz A, Bilbao O, Barrios MA. Conferencias de Tecnología Farmacéutica II. La Habana: Ministerio de Educación;1990:65.
8. Suñé JM, Cerezo A. Reología en pomadas. Revisión de métodos para su estudio. *Arch Pharm* 1967;2:283-92.

Recibido: 17 de diciembre de 1997. Aprobado: 19 de marzo de 1998.

M.C. *Iliana Perdomo López*. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana. Calle 222 entre 25 y 27. La Coronela. La Lisa. Ciudad de La Habana, Cuba.