



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**MICROENCAPSULACION DE ACEITES
DE USO COSMETICO POR
COACERVACION-SEPARACION DE
FASES.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A
EVA RAMOS SANCHEZ**

ASESOR: Q.F.B. DAVID QUINTANAR GUERRERO

COASESOR: DR. ELISEO HERNANDEZ BAUMGARTEN

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1965

FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

Microencapsulación de aceites de uso cosmético
por coacervación - separación de fases.

que presenta la pasante: Eva Ramos Sánchez
con número de cuenta: 8958857-2 para obtener el TÍTULO de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N D I E M E N T E .
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 11 de Julio de 1995

PRESIDENTE	<u>D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez</u>
VOCAL	<u>D.A.R. Juan José Díaz Esquivel</u>
SECRETARIO	<u>Q.F.B. Guadalupe Rebollar Barrera</u>
PRIMER SUPLENTE	<u>Q.F.B. Efrón Hernández Baltazar</u>
SEGUNDO SUPLENTE	<u>Q.F.B. Rafael García Villalobos</u>

DEDICATORIA

Especial para mis padres: Santiago Ramos Ortiz y Eva Sánchez Pacheco por su apoyo incondicional, cariño y comprensión en todo este tiempo.

A mis hermanos: Fernando, Cándido, Alejandro, Angela, Felipe, Reyna, Adela, Adolfo y J. Guadalupe por ser como son y por todos los buenos momentos que hemos compartido.

A todos mis compañeros de generación especialmente a Norma, Paulina, Marcela, Sergio, Ana, Rosa, en fin a toda la banda.

Pero sobre todo a Dios porque él ha hecho posible todo esto.

¡ Gracias ¡

AGRADECIMIENTOS

Al profesor David Quintanar Guerrero por su confianza y apoyo para la realización de este trabajo.

A la sección de Tecnología Farmacéutica por las facilidades prestadas para la realización del trabajo experimental y a los profesores que colaboraron en la revisión de esta tesis.

A la sección de Microscopía Electrónica, especialmente, al Técnico Rodolfo Robles por su cooperación en la obtención de las micrografías.

A Nacho, Beto y Enrique por el apoyo y amistad brindada.

¡ Gracias !

CONTENIDO

	<i>Página</i>
INDICE DE TABLAS	i
INDICE DE FIGURAS	ii
I. INTRODUCCION	1
II. MICROENCAPSULACION	
II.1. Conceptos Generales.	2
II.2. Procesos de Microencapsulación.	4
II.2.1. Métodos Mecánicos.	4
II.2.2. Métodos Electrostáticos.	12
II.2.3. Polimerización Interfacial.	14
II.2.4 Microencapsulación por Coacervación-Separación de fases.	15
II.3 Aspectos termodinámicos de la microencapsulación.	
II.3.1 Criterios de solubilidad de un polímero.	19
II.3.2 Termodinámica de la solución de polímeros.	20
II.3.2.1 Disoluciones ideales.	21
II.3.2.2 Desviaciones del comportamiento ideal.	23

II.3.4 Separación de fases en la disolución de polímeros.	26
II.3.5 Coacervación y microencapsulación.	30
II.4 Ventajas que ofrece la microencapsulación.	31
II.5 Aceites de uso cosmético.	33
II.6 Materiales de recubrimiento.	34
III. OBJETIVOS.	37
IV. PARTE EXPERIMENTAL.	
IV.1 Materiales de recubrimiento, materiales núcleo y reactivos.	39
IV.2 Equipo.	40
IV.3 Metodología.	41
IV.3.1 Bases de los estudios.	41
IV.3.2. Estudios previos.	42
IV.3.2.1. Determinación de condiciones óptimas para coacervación simple.	42
IV.3.2.1.1 Estudio de proporciones para coacervación simple. (Elaboración del diagrama ternario)	43
IV.3.2.2. Determinación de la concentración óptima de CaCl_2 y alginato de sodio.	45

IV.3.2.2.1 Elaboración de microcápsulas por Gelación Iotontrópica bajo condiciones de atomización.	45
IV.3.2.3. Estudio de proporciones Aceite-Recubrimiento para evaporación de solvente.	47
IV.3.2.4. Resultados de los estudios previos.	49
IV.3.3. Elaboración de microcápsulas con tres aceites de uso cosmético diferentes.	51
IV.3.3.1. Coacervación simple.	51
IV.3.3.2. Gelación ionotrópica.	52
IV.3.4. Evaluaciones.	53
V. RESULTADOS.	
V.1 Coacervación Simple.	56
V.2 Gelación Iotontrópica.	59
VI. ANALISIS DE RESULTADOS.	62
VII. CONCLUSIONES.	67
VIII. BIBLIOGRAFIA.	68

INDICE DE TABLAS

<i>Tabla</i>	<i>Página</i>
Tabla I. Características y aplicaciones de los métodos mecánicos.	11
Tabla II. Ventajas de la microencapsulación.	32
Tabla III. Composición de microcápsulas preparadas por el proceso evaporación de solvente.	47
Tabla IV. Composición de microcápsulas de gelatina.	51
Tabla V. Composición de microcápsulas preparadas por el proceso gelación Ionotrópica.	52
Tabla VI. Cantidad de aceite microencapsulado con gelatina.	56
Tabla VII. Cantidad de aceite microencapsulado con alginato de sodio.	59
Tabla VIII. Tabla de resultados.	61

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
Figura 1. Estructuras típicas de microcápsulas.	3
Figura 2. Esquema de equipo empleado para la microencapsulación por recubrimiento en bombo con tubo inmerso.	5
Figura 3. Equipo empleado para la microencapsulación atomización y secado.	6
Figura 4. Recubrimiento por suspensión en aire.	8
Figura 5. Sección transversal del cilindro rotatorio con orificios múltiples.	9
Figura 6. Esquema del aparato típico para la microencapsulación electrostática.	2
Figura 7. Reacción de polimerización interfacial.	14
Figura 8. Pasos típicos en el proceso de coacervación - Separación de fases.	18

Figura 10. Representación bidimensional de un líquido no polimérico y una molécula de polímero situada en un retículo del líquido.	24
Figura 11. Diagrama de fases para fracciones de poliestireno en diisobutil cetona.	29
Figura 12. Diagrama de la parte experimental.	38
Figura 13. Esquema que ilustra el proceso para la obtención de microcápsulas por coacervación simple.	44
Figura 14 Esquema que ilustra el proceso para la obtención de microcápsulas por gelación ionotrópica.	46
Figura 15. Esquema que ilustra el proceso para la obtención de microcápsulas por evaporación de solvente.	48
Figura 16. Diagrama ternario para gelatina.	50
Figura 17. Micrografía de microcápsulas de gelatina con aumento de 70X.	57
Figura 18. Micrografía de microcápsulas de gelatina con aumento de 300X.	57

Figura 19. Micrografía de microcápsulas de gelatina con aumento de 2000X.	58
Figura 20. Micrografía de microcápsulas de gelatina con aumento de 3000X.	58
Figura 21. Microcápsulas de alginato de sodio conteniendo aceite mineral.	60
Figura 22. Microcápsulas de alginato de sodio - Eudragit NE30D.	60

I. INTRODUCCION.

A través del tiempo el hombre siempre ha sentido la necesidad de buscar los medios adecuados para mantener y perfeccionar la estética de su cuerpo, pero es en épocas recientes cuando surge la cosmetología como ciencia, apoyándose en otras ciencias para alcanzar su objetivo (embellecer). Así como se vale de otras ciencias también busca los recientes avances para aumentar la efectividad de sus productos y facilitar su formulación, tal es el caso de la microencapsulación, una reciente tecnología que puede ser empleada para facilitar la formulación de cosméticos.

La microencapsulación puede ser empleada en cosméticos para formular compuestos cosméticos incompatibles, proteger sustancias contra oxidación (algunas vitaminas) y prevención de evaporación de sustancias volátiles (aceites esenciales) entre otras muchas aplicaciones más.

En el caso específico de los aceites, esta tecnología puede ser empleada para microencapsular aceites esenciales y crear con estas microcápsulas colonias que permitan obtener fragancias con una misma intensidad durante periodos prolongados de tiempo, también estos aceites esenciales microencapsulados pueden incorporarse a desodorantes para aumentar la efectividad del producto, o bien algunos aceites con propiedades humectantes (aceite mineral) puede ser microencapsulados e incorporados a cremas u otros productos cosméticos para retardar el tiempo en que el humectante este presente sobre la superficie de la piel, proporcionando así un mayor efecto.

Por las razones anteriormente expuestas la finalidad del presente trabajo es adaptar y evaluar algunas técnicas de microencapsulación para aceites de uso cosmético empleando un proceso que no requiere material y equipo especializado.

II.MICROENCAPSULACION.

II.1 CONCEPTOS GENERALES

La microencapsulación es el proceso mediante el cual, capas relativamente delgadas de un material polimérico inerte son aplicadas a pequeñas partículas de sólidos, líquidos, gases o dispersiones, obteniéndose entidades recubiertas de 5 a 5000 μm de diámetro.⁽³⁾

En general este proceso provee el medio de convertir líquidos a sólidos, de dar protección a sustancias cosméticas sensibles a factores ambientales y controlar las características de liberación.⁽⁴⁹⁾

Básicamente una microcápsula está compuesta de: núcleo y material de recubrimiento, y son clasificadas de acuerdo a la forma en que se distribuye el núcleo dentro del material de recubrimiento.*(Fig.1)*

Los recubrimientos empleados en la elaboración de microcápsulas en cosméticos son clasificados en naturales y sintéticos, ejemplos de los primeros son: Gelatina, Goma arábiga y Alginato de sodio y de los sintéticos son Metilcelulosa, Resinas acrílicas, entre otros.⁽³¹⁾

La elección del tipo de recubrimiento, debe considerar, las características y requerimientos del producto cosmético, y el método de microencapsulación más adecuado.^(3,21)

ESTRUCTURAS TÍPICAS DE MICROCAPSULAS



*Mononuclear
esférica*



*Multinuclear
esférica*



*Multinuclear
irregular*



*Agregados multinucleares
irregulares*



*Microcápsulas
encapsuladas*



Doble pared



Recubrimiento



Núcleo

Figura 1. Estructuras típicas de microcápsulas.

II.2 PROCESOS DE MICROENCAPSULACION

En general los procesos de microencapsulación se dividen en cuatro:⁽⁵²⁾

II.2.1 Métodos Mecánicos.

- A. Recubrimiento en Bombo.**
- B. Atomización y Secado.**
- C. Recubrimiento por Suspensión en aire.**
- D. Cilindro Rotatorio con Orificios Múltiples.**

II.2.2 Métodos Electrostáticos.

II.2.3 Polimerización Interfacial.

II.2.4 Microencapsulación por Coacervación-Separación de Fases.

II.2.1. Métodos Mecánicos.

Generalmente requieren de equipo especial no común a la industria cosmética, y aunque algunos de estos métodos están limitados a sólidos, son métodos rápidos para obtener microcápsulas con excelente esfericidad, entre los cuales se encuentran:

A. Recubrimiento en Bombo

Este proceso es una adaptación del tradicional proceso farmacéutico para la obtención de grageas. Los núcleos pequeños sólidos son recubiertos en bombo por aspersión de una solución polimérica que se seca de manera continua por entrada y salida de aire caliente. (Fig. 2)

Aunque este proceso tiene algunas limitaciones (requiere de intervención manual, es un proceso lento) ha sido empleado ampliamente para obtener liberación controlada de fármacos. (52)

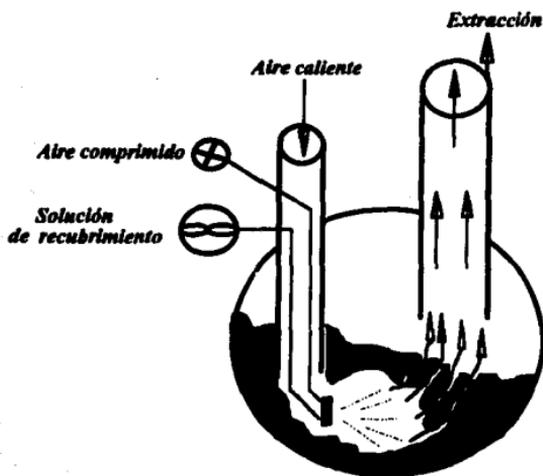


Figura 2. Esquema del equipo empleado para la microencapsulación por recubrimiento en bombo con tubo inmerso.

B. Atomización y secado.

El proceso de microencapsulación atomización y secado se lleva a cabo, dispersando o disolviendo el material del núcleo en una solución en la cual está el material de recubrimiento disuelto. Esta dispersión es entonces atomizada dentro de una corriente de aire.

El aire usualmente caliente, suministra el calor latente de vaporización necesario para remover al solvente del material de recubrimiento.

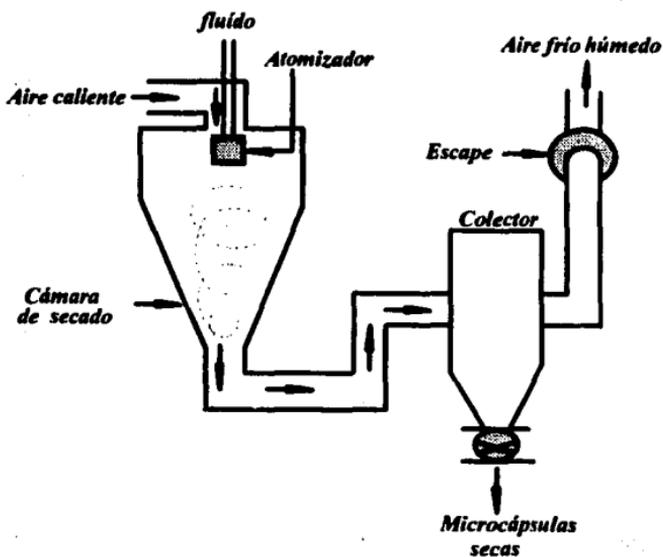


Figura 3. Equipo empleado para la microencapsulación atomización y secado.

Los componentes de un equipo estándar incluyen un calentador de aire, atomizador, cámara de secado, escape, y un colector del producto. (Fig. 3) Las variables que se controlan en el proceso incluyen las propiedades de los materiales de alimentación tales como viscosidad, uniformidad, concentración del núcleo y del material de recubrimiento, velocidad de alimentación y velocidad de secado, que se regula con las temperaturas de entrada y salida y por la concentración de disolventes en la corriente de aire.

Este proceso ofrece ventajas sobre algunos otros tales como: rápida realización, producción continua o en una sola etapa de grandes cantidades de microcápsulas, microencapsulación de sustancias sensibles al calor y a la humedad, para estas últimas empleando revestimientos no acuosos, además puede ser usado para recobrar microcápsulas producidas por procesos de coacervación o polimerización.

Este proceso inicialmente usado para la microencapsulación de sabores ha tenido innumerables aplicaciones, ha sido empleado para la microencapsulación de aceites volátiles de naranja y limón. (15)

C. Recubrimiento por suspensión en aire

Es otro método para el recubrimiento mecánico, donde pequeñas partículas de sólidos son suspendidas en un lecho por entrada y salida dinámica de aire caliente. Una boquilla de atomización se conecta por debajo de dicho lecho, de forma que las partículas son bañadas por una lluvia de solución de recubrimiento que se deposita sobre las partículas secando rápidamente por la entrada de aire caliente, obteniéndose así partículas recubiertas. (Fig. 4)

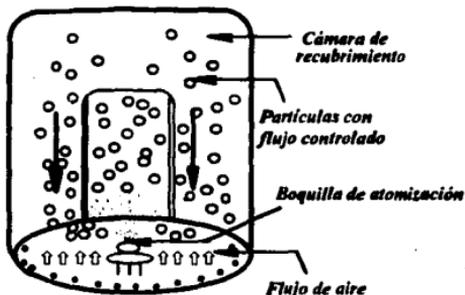


Figura 4. Recubrimiento por suspensión en aire.

Las variables que deben ser controladas para aumentar la eficiencia del proceso incluyen: propiedades del núcleo y recubrimiento tales como viscosidad, área superficial, punto de fusión, solubilidad, volatilidad, cristalinidad, concentración, velocidad de aplicación del material de recubrimiento, área para que fluyan los núcleos y la temperatura de entrada y salida del aire.

Este proceso es mucho más rápido que el de recubrimiento en bombo y el recubrimiento es mucho más uniforme. (15,52)

El equipo puede ser empleado, después de modificaciones si es necesario para otras operaciones tales como: mezclado, secado, granulación y recubrimiento de tabletas y cápsulas.

D. Cilindro rotatorio con orificios múltiples

En el Southwest Research Institute (SWRI) fue desarrollado este proceso para producir microcápsulas⁽³⁾. El equipo utiliza la fuerza centrífuga para envolver una partícula con material de recubrimiento. Las partículas son colocadas en un cilindro de recubrimiento el cual se hace girar a altas revoluciones, dichas partículas son obligadas por la fuerza centrífuga a salir dispersadas por un tubo conductor y tienden a ser envueltas por una película de material de cubierta que se encuentra en los orificios de la pared externa del cilindro; cuando las partículas coinciden con este orificio, el material de recubrimiento es "roto" por la fuerza de las partículas, formándose un nodo que termina en la formación de microcápsulas de pared continua. (Fig. 5)

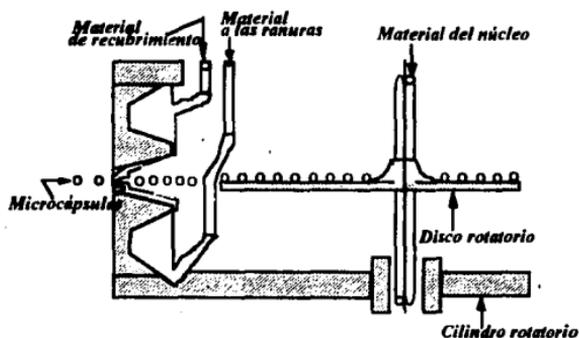


Figura 5. Sección transversal del cilindro rotatorio con orificios múltiples.

Las microcápsulas así obtenidas se endurecen, congelan o lavan dependiendo del tipo de material de recubrimiento y núcleo, con lo cual se disminuye la aglomeración de las microcápsulas.⁽³⁾

Las variables que deben ser controladas en este proceso son: velocidad de rotación del cilindro, velocidad de flujo de los materiales que intervienen en el proceso, la concentración y viscosidad del material de recubrimiento y viscosidad del material núcleo.

En la *tabla 1* se resumen las características y aplicaciones de los métodos mecánicos.

TABLA I. Características y aplicaciones de los métodos mecánicos.

PROCESO	NUCLEO	VARIABLES	TAMAÑO (μm)
RECUBRIMIENTO EN BOMBO	Sólidos.	-Temperatura de secado. -Velocidad del bombo. -Uniformidad del tamaño de partícula.	600-5000.
ATOMIZACION Y SECADO	Sólidos Líquidos	-Propiedades del material alimentado. -Velocidad de alimentación de materiales. -Concentración de solventes en la corriente de aire.	600.
SUSPENSION EN AIRE	Sólidos	-Propiedades y concentración de material de recubrimiento y núcleo. -Temperatura de entrada y salida.	35-5000.
CILINDRO ROTATORIO CON ORIFICIOS MULTIPLES	Sólidos Líquidos	-Velocidad de rotación del cilindro. -Velocidad de flujo de materiales. -Propiedades del núcleo y recubrimiento.	1-5000.

II.2.2. Métodos Electrostáticos

En este proceso desarrollado por el Instituto de Investigaciones Tecnológicas de Illinois⁽¹⁵⁾ se requiere que el material de recubrimiento y el material que se va a microencapsular sean susceptibles de ser aerolizados, el material de recubrimiento debe ser líquido durante la microencapsulación y capaz de redondear al material a recubrir. El dispositivo para la microencapsulación electrostática se muestra en la figura 6. El aparato consiste básicamente en tres cámaras, dos de atomización (Una para el material núcleo y una para el material de recubrimiento) y una tercera para el recubrimiento.

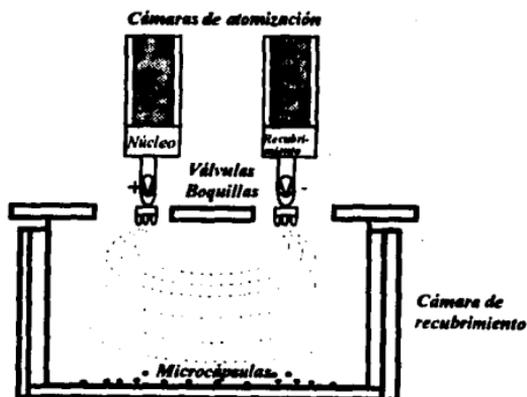


Figura 6. Esquema del aparato típico para la microencapsulación electrostática.

El ejemplo clásico de la microencapsulación en cosméticos por este proceso es la encapsulación de glicerina con parafina fundida, durante el proceso se aplica un voltaje de 10,000 volts a cada una de las boquillas, con el cual la glicerina se carga positivamente y la parafina fundida adquiere una carga negativa, llevandose así a cabo la microencapsulación electrostática. (15)

II.2.3. Polimerización Interfacial

Es el proceso donde se hace polimerizar un monómero en la interfase de dos sustancias inmiscibles. Suponiendo que la fase interna es un líquido de naturaleza oleosa, es posible dispersar o solubilizar un monómero A (Fig.7) en esta fase y emulsificar la mezcla en una fase externa de naturaleza acuosa en donde se encuentra un monómero B; los monómeros A y B tenderán a reaccionar en la interfase de los dos líquidos inmiscibles, formando una pared continua que envolverá al material núcleo oleoso.

Este proceso para la microencapsulación de sólidos o líquidos insolubles en agua ha sido empleado para la microencapsulación en cosmetología de fragancias en forma de "Rasca y Huele", aceite mineral y emolientes;⁽³⁷⁾ sin embargo tiene como desventaja el uso de formaldehído, el cual no debe encontrarse por arriba de los límites permitidos para productos cosméticos.



Figura 7. Reacción de polimerización Interfacial.

III.2.4. Microencapsulación por Coacervación-Separación de Fases.

Este proceso también conocido como separación de fases fue inicialmente desarrollado por la National Cash Register Co. en 1954 para la fabricación de copias sin carbón, actualmente puede ser adaptado para la microencapsulación de mas productos.(15,21,54)

El proceso coacervación o separación de fases se suele subclassificar en coacervación simple cuando se utiliza un solo coloide recubridor y compleja cuando se utilizan dos ó más.

En general el proceso consiste en tres pasos:

Paso 1: Formación de tres fases químicamente inmiscibles.

El material núcleo generalmente sólido o líquido insoluble o poco soluble en agua es dispersado en una solución de polímero (*Fig. 8A*), por algún efecto tal como: Cambio de temperatura de la solución de polímero, pH o fuerza iónica el polímero tiende a disminuir su solubilidad en el solvente que lo contenía, agregándose en coacervados.(*Fig. 8B*)

Paso 2: Deposición del recubrimiento.

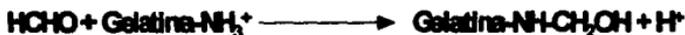
Mediante el control del mezclado, los coacervados de polímero se depositan sobre el núcleo en forma de una capa continua líquida.(*Fig. 8C*) La deposición del material de recubrimiento alrededor del núcleo ocurre si el polímero se adsorbe en la interfase formada entre el núcleo y el vehículo líquido,

este fenómeno de adsorción es un prerequisite para un recubrimiento efectivo. La deposición continua del material de recubrimiento se favorece por la reducción de energía libre interfacial del sistema, esta reducción se lleva a cabo cuando decrece el área superficial del material de recubrimiento por la coalescencia de las gotas de polímero líquido.

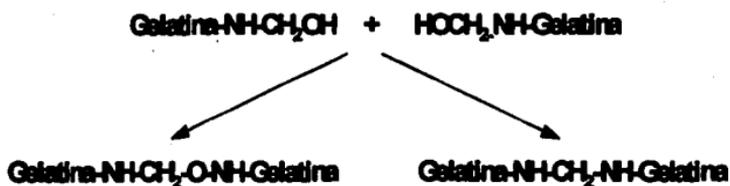
Paso 3: Rigidización del recubrimiento.

La capa de polímero sobre el material núcleo es endurecida por temperatura, agente de dureza o técnicas de desolvatación. (Fig. 8D)

Clarke and Courts ⁽¹⁵⁾ revisaron el mecanismo de reacción de gelatina con formaldehído, inicialmente el formaldehído reacciona con los grupos amino de la gelatina



En concentraciones elevadas dos moléculas de producto pueden reaccionar con el agente de dureza por medio de un enlace dimetil éter o enlace metileno como sigue:

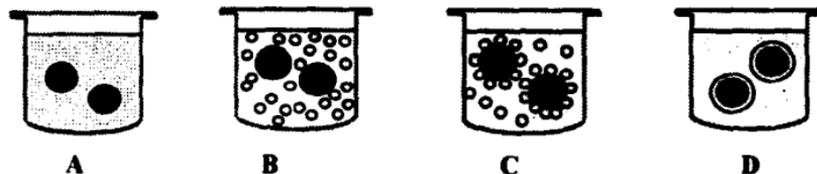


Debido al hecho de que los materiales núcleo se microencapsulan en un vehículo líquido, se requieren operaciones subsecuentes de secado, las cuales se pueden realizar en lecho fluidizado, en un equipo de secado por atomización o simplemente en charolas.

Este proceso es el más aplicado a la microencapsulación de cosméticos, por ejemplo microcápsulas de aceite mineral con partículas pearlescentes han sido preparadas usando como material de recubrimiento gelatina y goma arábiga e incorporadas a shampoos y acondicionadores para el cabello, estas partículas pearlescentes son visibles a través del shampoo aumentando la apariencia estética del producto.

Un tipo especial de microencapsulación por separación de fases es el método de gelación Ionotrópica, en el cual una solución de alginato de sodio con material núcleo dispersado es goteada a una solución de cloruro de calcio donde el polímero se vuelve insoluble. (38,50,58,60)

PROCESO DE COACERVACION



A. Aceite disperso en la solución de polímero.

B. Formación de coacervados del polímero inducidos por uno o más agentes.

C. Deposición de las gotas sobre la superficie del acetle.

D. Microcápsulas de aceite con el recubrimiento endurecido.



Polímero en
solución



Coacervados del
polímero



Gotas de aceite



Medio de disolución

Figura 8. Pasos típicos en el proceso de coacervación.-Separación de fases.

II.3 ASPECTOS TERMODINAMICOS DE LA MICROENCAPSULACION.

III.3.1 CRITERIOS DE SOLUBILIDAD DE UN POLIMERO.

La disolución de un polímero es un proceso lento que acontece en dos fases. Primero, las moléculas de disolvente se difunden lentamente dentro del polímero produciendo un gel hinchado. Esto puede ser todo lo que ocurra si, por ejemplo, las fuerzas intermoleculares polímero-polímero son grandes debido a enlaces reticulados, cristalinidad, o enlaces puentes de hidrógeno. Pero si estas fuerzas pueden superarse por la introducción de interacciones intensas polímero-disolvente, puede tener lugar la segunda fase de la disolución. Solamente esta fase puede acelerarse por agitación, pero incluso así el proceso de disolución es lento para materiales de muy alto peso molecular.^(7,12)

La configuración de un polímero en solución depende mucho del disolvente. En un "buen" disolvente existe una interacción más fuerte entre el disolvente y el polímero que entre disolvente y disolvente, o entre ambos segmentos del polímero. El polímero se extiende en la solución (se desenrolla).

En un disolvente "pobre", los segmentos de polímero prefieren permanecer enlazados con otros segmentos de la molécula de polímero, de este modo, aunque se separa de otras moléculas en el sólido, la molécula se enreda sobre sí misma.

La calidad del solvente es también expresada por medio del parámetro de interacción de *Flory-Huggins* χ , que es una medida de las interacciones de los segmentos de polímero y solvente. Este valor tiende a ser de 0 para un buen solvente, y de 0.5 o más para un solvente pobre. (20)

11.3.2. TERMODINAMICA DE LA SOLUCION DE POLIMEROS.

El comportamiento de los polímeros respecto a los disolventes es característico y diferente del de las sustancias de bajo peso molecular. El tamaño y conformaciones de las moléculas de polímero disueltas requieren de tratamiento teórico especial para explicar sus propiedades de disolución.

Para la disolución de un polímero en un solvente a temperatura constante, la energía libre de mezclado o de solución es:

$$\Delta G_m = \Delta H_m - T\Delta S_m \dots\dots\dots 1$$

Para que la disolución ocurra espontáneamente ΔG_m debe ser negativo, lo cual se cumple porque el proceso de disolución es frecuentemente endotérmico, es decir ΔH es positivo, y además es pequeño.

El calor de mezclado expresado en terminos del parámetro de solubilidad (δ) esta dado por la siguiente ecuación:

$$\Delta H_m \cong V_{12} (\delta_1 - \delta_2)^2 \Phi_1 \Phi_2 \dots\dots\dots 2$$

Donde:

V_{12} = Volumen de la mezcla.

δ_1 = Parámetro de solubilidad del disolvente.

δ_2 = Parámetro de solubilidad del polímero.

Φ_1 = Fracción de volumen del disolvente.

Φ_2 = Fracción de volumen del polímero.

El parámetro de solubilidad expresa la cohesión entre las moléculas y debido a que el peso molecular y el volumen molar de los polímeros son más grandes que las del solvente, las concentraciones se expresan en fracción de volumen Φ . En moléculas pequeñas de soluto, la concentración se expresa en fracción mol X , lo cual no es conveniente para polímeros porque aún en soluciones diluidas el valor se cierra en 1, lo que no sucede expresando la concentración como Φ .

II.3.2.1 Disoluciones ideales.

En el tipo más simple de mezcla, las moléculas de los componentes A y B tienen más o menos el mismo tamaño, forma y campos de fuerza similares. Pueden formar entonces una disolución ideal, definida como aquella que obedece la ley de Raoult. Esta ley dice que la presión parcial de vapor de cada componente en la mezcla es proporcional a su fracción molar X . Por tanto

$$P_A = P_A^o \frac{n_A}{n_A + n_B} = P_A^o X_A \dots\dots\dots 3$$

Donde n expresa el número de moles. Si a partir de la condición de equilibrio entre dos fases pueden derivarse relaciones tales como la energía libre de disolución:

$$\Delta G_A = k T \ln(P_A / P_A^\circ) \dots\dots\dots 4$$

donde ΔG es la energía libre de disolución resultante de transferir una molécula del líquido A en estado puro con presión de vapor P_A° a una gran cantidad de disolución con presión de vapor P_A . Entonces la ecuación 4 se convierte en

$$\Delta G_A = k T \ln X_A \dots\dots\dots 5$$

La energía libre total de mezclado es:

$$\Delta G = n_A \Delta G_A + n_B \Delta G_B$$

$$\Delta G = k T (n_A \ln X_A + n_B \ln X_B) \dots\dots 6$$

Las condiciones de mezcla ideal implican que el calor de mezclado $\Delta H = 0$, es decir, los componentes se mezclan sin cambio de energía. Dado que $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ la entropía de mezcla viene dada por

$$\Delta S = -k (n_A \ln X_A + n_B \ln X_B) \dots\dots 7$$

que es positiva para todas las composiciones, de modo que, por la segunda ley, la mezcla espontánea ocurre en todas las proporciones.

II.3.2.2 Desviaciones del comportamiento ideal.

Las disoluciones de polímeros invariablemente muestra grandes desviaciones a la ley de Raoult.

Las desviaciones de la idealidad de las disoluciones de polímero surgen en gran parte de las entropías de mezclado pequeñas. Estas no son anormales, pero son el resultado natural de la gran diferencia de tamaño molecular entre los dos componentes. Pueden interpretarse en función de un modelo molecular simple, las moléculas en el líquido puro y en la mezcla, se supone representables sin error serio por un retículo. Una representación bidimensional para líquidos no poliméricos se muestra en la *figura 10a*. Mientras las moléculas de un componente puro pueden ordenarse solamente de una manera sobre dicho retículo, suponiendo que no pueden distinguirse unas de otras, las moléculas de una mezcla de dos componentes pueden ordenarse sobre un retículo en un número grande, pero calculable, de formas, W . Por la relación de Boltzman la entropía de mezclado es

$$\Delta S = k \ln W \dots \dots \dots 8$$

La ecuación 7 resulta para el caso de moléculas que pueden sustituirse unas u otras indiscriminadamente en el retículo.

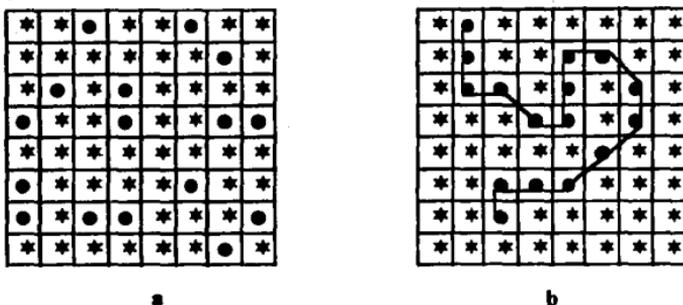


Figura 10. Representación bidimensional de a) un líquido no polimérico y b) una molécula de polímero situada en un retículo del líquido.

Se supone que las moléculas de polímero consisten en un gran número N de segmentos de igual longitud, unidos entre sí flexiblemente. Cada eslabón ocupa un lugar del retículo, dando la ordenación de la figura 10b. La disolución se supone lo bastante concentrada para que los lugares ocupados del retículo estén distribuidos al azar, más bien que agrupados en regiones bien separadas, cada uno de N lugares. Pueden verse ahora cualitativamente porque la entropía de mezclado de la disolución de polímeros es pequeña comparada con la disolución de solutos normales. Existen menos formas en las que el mismo número del retículo pueden ser ocupadas por segmentos de polímero: el fijar un segmento en un punto del retículo limita severamente el número de lugares disponibles para el segmento adyacente. El cálculo aproximado para W para tal modelo se debe separadamente a Flory (1942) y

Huggins (1942); sus resultados se conocen como la *teoría Flory-Huggins* de las disoluciones de polímeros. La entropía de mezclado es análoga a la dada en la ecuación 7 para líquidos simples; para disoluciones de polímeros;

$$\Delta S = -k (n_1 \ln \Phi_1 + N n_2 \ln \Phi_2) \dots \dots \dots 9$$

donde el subíndice 1 denota el disolvente y el 2 el polímero; Φ_1 y Φ_2 son las fracciones de volumen definidas como

$$\Phi_1 = n_1 / n_1 + N n_2$$

$$\Phi_2 = N n_2 / n_1 + N n_2$$

En la *teoría Flory-Huggins*, el calor de mezclado de la disolución de polímeros es análogo al de las disoluciones ordinarias, ΔH es positivo y esta dado por la siguiente expresión:

$$\Delta H = \chi k T n_1 \Phi_2 \dots \dots \dots 10$$

donde χ es el parámetro de interacción de *Flory-Huggins*, el cual representa la energía de interacción para dar una combinación de polímero-solvente.

La combinación de las ecuaciones 1, 9 y 10 da la expresión de *Flory-Huggins* para la energía libre de mezclado de una disolución de polímero con calor de mezclado normal:

$$\Delta G = kT(n_1 \ln \chi \Phi_1 - n_2 \ln \Phi_2 - \chi n_1 \Phi_2) \dots \dots \dots 11$$

Esta ecuación muestra que dos o más moléculas de polímero son como regla incompatibles. Cuando el solvente en la solución de polímero es remplazada por igual volumen de una segunda solución de polímero n_1 decrece sustancialmente a una constante Φ_1 , haciendo al primer término en el paréntesis muy pequeño. La suma de los dos primeros términos, el cual es negativo, entonces puede ser tan pequeño que el tercer término, el cual es positivo, haciendo ΔG positivo. (7,33)

II.3.4 SEPARACION DE FASES EN LAS DISOLUCIONES DE POLIMEROS.

Diferenciando la ecuación 11 con respecto a n_1 se obtiene la energía libre molar parcial de mezcla: (7,33)

$$\frac{\Delta G^*}{RT} = \ln \Phi_1 + (1 - 1/N) \Phi_2 \cdot \chi \Phi_2^2 \dots \dots \dots 12$$

Esta es la ecuación básica de la teoría de Flory- Huggins, que predice cuando la separación de fases puede ocurrir en una solución de polímero.

Si χ es cero o negativo ΔG es negativo y el mezclado ocurre por arriba de un rango total de composiciones o valores de Φ ayudada por la mutua atracción entre polímero y solvente. Para más combinaciones polímero-solvente χ es positivo y se

incrementa con un decremento de la temperatura como el solvente se vuelve progresivamente malo, causando que ΔG_m y ΔG^* se hagan progresivamente más negativos. Cuando ellos cambian de negativo a positivo, a un valor crítico de χ_c empieza la separación de fases.

La condición de equilibrio en un sistema binario es que la energía libre molar parcial ΔG^* de cada componente sea igual en cada fase. Esta condición corresponde al requisito de que la primera y segunda derivadas de ΔG^* con respecto a Φ_2 sean cero.

Aplicando esta condición a la ecuación 12 resultan las ecuaciones 13, 14 y 15 que representan valores críticos del parámetro de interacción, fracción de volumen de polímero y de la temperatura de solución respectivamente.

$$\chi_c = \frac{(1 + N^{1/2})^2}{2N} \cong \frac{1 + 1}{2 N^{1/2}} \dots \dots \dots 13$$

Donde N es el número de segmentos de polímero equivalentes en tamaño a una molécula de solvente, representa la razón de volumen molar de polímero a solvente. La temperatura crítica de la solución es la temperatura arriba de la cual ocurre la disolución sobre un rango de concentraciones. La separación de fases sólo ocurre abajo de la temperatura crítica.

Esta ecuación indica que si las cadenas de longitud N incrementan, χ_c disminuye y que la temperatura a la cual la primera fracción de polímero se vuelve insoluble incrementa. El valor para moléculas de peso molecular elevado es 0.5 y la separación de fases empieza cuando el parámetro de interacción χ supera este valor.

En el sistema Gelatina-agua-etanol, el polímero (gelatina) es disuelto en un buen solvente (agua) y un líquido miscible con el solvente, que no disuelve al polímero (etanol $\chi \gg 0.5$) es adicionado sucesivamente a temperatura constante a la solución

de gelatina, lo cual ocasiona un incremento gradual del valor de χ del sistema hasta exceder el valor de χ_c , ocasionando una separación de fases con una posterior precipitación.

La fracción de volumen crítico de polímero es la concentración crítica donde se empieza a dar la separación de fases.

$$\Phi_{2,c} = \frac{1}{1 + N^{12}} \cong \frac{1}{N^{12}} \dots\dots\dots 14$$

Como $N \cong 10^3$ a 10^4 para polímeros típicos $\Phi_{2,c} \cong 0.03$ a 0.01 ó 3 a 1% en volumen.⁽³³⁾

En la *figura 11* se presenta el diagrama de fases que muestra la temperatura de precipitación como función de la concentración de polímero para fracciones de poliestireno en diisobutil cetona. Los valores críticos T_c y $\Phi_{2,c}$ corresponden a los máximos en las curvas por lo tanto las áreas arriba de las curvas representan regiones de completa miscibilidad y abajo de estas ocurre la precipitación.

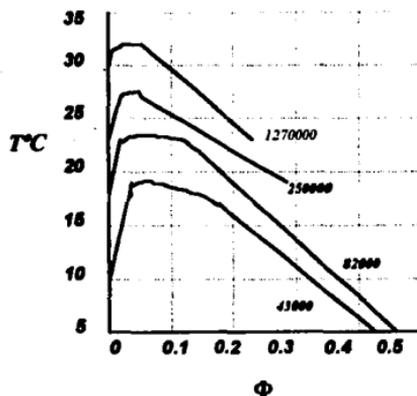


Figura 11. Diagrama de fases para fracciones de poliestireno en diisobutil cetona.

La coexistencia de dos fases líquidas una casi solvente puro y otra una solución moderadamente concentrada de polímero es llamada coacervación. El líquido viscoso o a veces semisólido gelatinoso, dependiendo del polímero o del peso molecular es llamado coacervado y es la fase rica en polímero. (7,22,33)

La temperatura a la que empieza la separación de fases esta dada por la siguiente ecuación

$$\frac{1}{T_c} = \frac{1}{\theta} \left(1 + \frac{D}{M^{1/2}} \right) \dots\dots\dots 15$$

Donde D es una constante para la combinación polímero-solvente, M es el peso molecular del polímero y la temperatura θ de Flory es la temperatura crítica de

miscibilidad en el límite de peso molecular infinito, estas temperaturas se han determinado para algunos sistemas polímero-solvente. (33) De acuerdo con la ecuación 15 T_c incrementa con el peso molecular del polímero como se observa en la figura 11.

A temperaturas menores que la temperatura θ la interacción molecular entre segmentos de polímero es mayor que la atracción entre segmentos de polímero y moléculas de solvente, lo que origina la precipitación del polímero.

II.3.5 COACERVACION Y MICROENCAPSULACION.

La separación de fases no solamente puede llevarse a cabo por enfriamiento de la solución de polímero por debajo de su T_c , si no también por la adición de un líquido no disolvente (Es un solvente pobre con un valor de $\chi = 0.5$ ó mayor por lo cual el polímero es insoluble en él o poco soluble) con lo que se ocasiona un aumento del valor de χ por arriba de χ_c .

La adición de sales a soluciones acuosas de polímero puede también causar la separación de fases por el fenómeno llamado Salting out. la sal adicionada requiere agua para su propia hidratación y la obtiene del agua de hidratación del polímero. aumentando el valor de Φ_2 por arriba de un valor crítico $\Phi_{2,c}$.

La aplicación de estos fenómenos a varios polímeros para inducir la coacervación es la base de la microencapsulación de sólidos, líquidos o dispersiones la cual tiene una amplia aplicación comercial.

II.4 VENTAJAS QUE OFRECE LA MICROENCAPSULACION

Los procesos de microencapsulación han sido usados ventajosamente en muchos campos. (15,17,23)

En productos farmacéuticos estos procesos han sido empleados para enmascarar olores desagradables, dar protección a algunos fármacos contra oxidación, proporcionar absorción selectiva en el intestino o estómago y liberación gradual del fármaco por un largo período de tiempo. (4,9,41)

En alimentos es usado para la encapsulación de aceites saborizantes volátiles y enmascarar sabores desagradables de algunos aditivos. (23)

En químicos para la agricultura, estos procesos han sido adaptados a fungicidas, herbicidas e insecticidas. Estos productos son liberados de las microcápsulas por difusión a través del recubrimiento, para dar liberación lenta y prolongada. (23,42,49) Algunos pesticidas encapsulados ya están en el mercado (58), Pencap^{MR} por ejemplo es una microcápsula de metiparation, con lo cual se ha obtenido un decremento en la toxicidad y una mayor actividad. (27,32,55)

En productos cosméticos esta tecnología ha sido recientemente utilizada para la microencapsulación de vitaminas, emolientes, humectantes, fragancias y pigmentos, debido a las ventajas que ofrece. (1,37,48) (Tabla II)

TABLA II. Ventajas de la Microencapsulación.

- I-1 Liberación lenta del contenido a nivel tóxico**
- I-2 Enmascaramiento de olor o sabor de algún ingrediente**
- I-3 Formulación de compuestos cosméticos incompatibles**
- I-4 Protección de "activos" cosméticos**
- I-5 Prevención de evaporación de sustancias volátiles.**
- I-6 Mejoramiento de las propiedades estéticas.**
- I-7 Control del tamaño de partícula.**
- I-8 Transformación de un líquido en sólido de fácil manejo.**
- I-9 Ayuda en general para formular.**

En particular ha sido empleada para encapsular "activos" cosméticos que en elevadas concentraciones sobre la superficie de la piel producen irritación, como por ejemplo "activos" para el tratamiento de acné, en dentríficos para la incorporación de sabores que no deben permanecer en contacto con la base durante períodos de almacenamiento, entonces el sabor es liberado por rompimiento de la microcápsula cuando este es usado.

Humectantes como glicerina también han sido microencapsulados y fácilmente incorporados en cremas para prolongar el tiempo en que el humectante este presente sobre la superficie de la piel, proporcionando así un mayor efecto.(1)

II.5. ACEITES DE USO COSMETICO

Los aceites de uso cosmético son aquellos que por sus propiedades emolientes, lubricantes y aromáticas son de uso común en formulaciones cosméticas, tal es el caso del aceite mineral, los aceites esenciales y el aceite de almendras dulces.

Los aceites esenciales son compuestos aromáticos, usualmente líquidos volátiles insolubles en agua, constituidos por varias sustancias orgánicas (terpenos, alcoholes, aldehidos, ésteres, éteres, etc.), los cuales son obtenidos de plantas específicas por destilación a vapor,^(26,31) generalmente son incorporados a la mayoría de los productos cosméticos para mejorar su olor.

El aceite mineral, mezcla de hidrocarburos líquidos obtenidos del petróleo, transparente, inodoro e insípido ha sido reconocido como un emoliente efectivo en cosméticos.^(1,47) Este compuesto es empleado en la preparación de cold-cream, cremas limpiadoras y otras emulsiones cuando las propiedades de limpieza o lubricación son requeridas, también es usado en la preparación de brillantinas, aceites bronceadores y para impartir brillo en lápiz labial.⁽⁴⁶⁾

El aceite de almendras dulces es usado en cantidades pequeñas en perfumes como heliotropo, en cremas para la piel, en la elaboración de jabones entre otros numerosos artículos de tocador.

II.6. MATERIALES DE RECUBRIMIENTO.

Los polímeros son moléculas de elevado peso molecular que se forman por la unión de moléculas pequeñas simples llamadas monómeros y se clasifican como polímeros naturales y polímeros sintéticos. El almidón, la celulosa y las proteínas son ejemplos de polímeros que se encuentran en la naturaleza, en tanto que los polímeros sintéticos son los de mayor importancia comercial, por que se pueden obtener con propiedades completamente específicas.⁽¹⁶⁾

A causa de las propiedades que presentan los polímeros, son usados ampliamente en sistemas farmacéuticos y cosméticos como agentes emulsificantes, suspensores, adhesivos y materiales de recubrimiento. Su solubilidad en agua esta determinada por las mismas consideraciones que se aplican a moléculas pequeñas, los polímeros polares son capaces de interactuar con el agua, la cual proporciona la energía necesaria para remover las moléculas del estado sólido, de esta manera este tipo de polímeros tienen la habilidad de incrementar su viscosidad a concentraciones bajas, incharse o cambiar de forma en solución y adsorberse a superficies, por lo cual algunos de ellos como los carbohidratos son usados en papel, toallas sanitarias y en vendajes quirúrgicos.⁽²⁰⁾

Los polímeros insolubles en agua o con baja velocidad de disolución son usados más en forma de películas delgadas como materiales de recubrimiento, membranas para diálisis y en forma de matrices para dar liberación controlada.

Las características de los polímeros que se emplean en el desarrollo experimental de este trabajo se presentan a continuación.

A. Gelatina

La gelatina es una proteína macromolecular usada ampliamente para la preparación de microcápsulas cosméticas por el proceso de coacervación.⁽¹⁰⁾ Es una proteína compuesta de 18 diferentes aminoácidos, que se obtiene por tratamiento de colágeno de diferentes fuentes como: la piel de cerdo, piel de buey y hueso de buey; sin embargo, el peso molecular promedio, pureza y punto isoeléctrico se ven afectados por el método de obtención.

La gelatina es empleada en formulaciones cosméticas tales como: cremas, lociones, productos para el cuidado del cabello, cremas para afeitar y esmalte para uñas.^(3,15)

B. Alginato de sodio

El alginato de sodio es un carbohidrato que se extrae de varias especies de algas pardas, es empleado en productos cosméticos como emulsificante, espesante y coloide protector.

Se utiliza en la preparación de cremas, geles, mascarillas faciales y pastas dentrificas.

El alginato de sodio es la sal del copolímero de ácido manurónico y ácido glucurónico, sus moléculas son altamente asimétricas con pesos moleculares en el rango de 47000 a 37000.^(3,20,50,59)

C. Resinas acrílicas

Las resinas acrílicas son polímeros sintéticos catiónicos ó aniónicos de dimetilamino etilmetacrilato, ácido metacrílico y ésteres de ácido metacrílico en varias proporciones, las cuales son empleadas como películas de recubrimiento.

Se encuentran registradas bajo la marca comercial Eudragit , de la cual existen varios tipos. El tipo RS y RL son copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con algunos grupos de amonio cuaternario. Ambos tipos son solubles en metanol, cloroformo y mezclas de isopropanol, etanol y cloruro de metileno. El Eudragit RL forma películas más permeables que las de Eudragit RS.(25)

Otro tipo de resinas acrílicas es el Eudragit NE 30D, el cual es una laca acrílica que se emplea en forma de una dispersión acuosa y forma recubrimientos incoloros y brillantes.(19)

III. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Microencapsular por el proceso coacervación - separación de fases, aceites de uso cosmético.

OBJETIVOS PARTICULARES:

Adaptar y evaluar tres técnicas de microencapsulación por coacervación-separación de fases para aceites de uso cosmético.(aceite mineral, aceite esencial de menta piperita y aceite super refinado de almendras dulces).

Obtener la mejor técnica para la microencapsulación de aceites de uso cosmético en base a tamaño de partícula, forma de la microcápsula y cantidad de aceite microencapsulado.

V. PARTE EXPERIMENTAL

El siguiente diagrama resume la secuencia seguida para cumplir los objetivos propuestos.

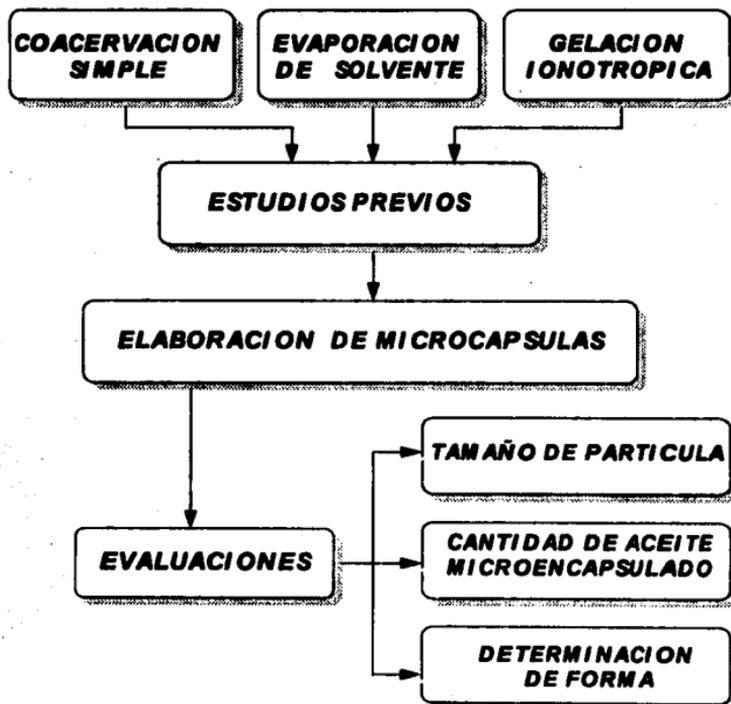


Figura 12. Diagrama de la parte experimental.

IV.I MATERIALES DE RECUBRIMIENTO, MATERIALES NUCLEO Y REACTIVOS.

- A. Gelatina (piel de cerdo Punto Isoeléctrico 8.9- 9.0 Droguería, Cosmopolita)**
- B. Alginato de sodio (Droguería Cosmopolita)**
- C. Eudragit RS-100 (Helm de México)**
- D. Eudragit RL-100 (Helm de México)**
- E. Eudragit E (Helm de México)**
- F. Aceite Mineral Ligero (Farmacia París)**
- G. Aceite Super Refinado de Almendras Dulces (Química Croda SA de CV)**
- H. Aceite esencial Menta Piperita USA tipo B (Mane México SA)**
- I. Glutaraldehído (Grado reactivo, J.T. Baker)**
- J. Fosfato monobásico de sodio (Reactivo analítico, Productos Químicos Monterrey)**
- K. Fosfato dibásico de sodio (Reactivo analítico, Técnica Química)**
- L. Eter de petróleo (Grado Reactivo)**
- M. Eter etílico (Grado Reactivo)**
- N. Etanol Absoluto (J.T. Baker)**
- Ñ. Alcohol isopropílico (J.T. Baker)**
- O. Eudragit NE 30D (Helm de México)**
- P. Cloruro de calcio dihidratado (Técnica Química)**
- Q. Tripsina (Sigma)**

IV.2 EQUIPO.

- A. Agitador con propela CAFRAMO tipo RZR 2-64**
- B. Agitador magnético con calentamiento CORNING PC-131**
- C. Potenciometro CORNING modelo 7.**
- D. Bomba de aspersión.**
- E. Balanza Analítica SAUTER tipo B5.**
- F. Baño María GCA/ Precision Scientific serie No. 13-AE-2.**

IV.3 METODOLOGIA.

IV.3.1 Bases de los estudios.

Se realizaron estudios previos para determinar el "No disolvente" para cada una de las técnicas que fueron empleadas para la microencapsulación de aceites de uso cosmético.

Para gelatina, según Deasy⁽¹⁵⁾, una solución acuosa al 2.5% p/p de sulfato de sodio puede inducir la coacervación de gelatina, sin embargo también puede ser inducida por etanol, por lo cual se probaron ambos; utilizando aceite mineral como material núcleo modelo, encontrándose que el etanol es el más adecuado para microencapsular el aceite.

Por otro lado el alginato de sodio puede formar espontáneamente un gel translúcido en asociación con los iones calcio^(51,60) o en buffer de fosfatos a pH de 3.^(58,59) Por lo anterior, soluciones de alginato de sodio con aceite mineral dispersado fueron goteadas a soluciones de cloruro de calcio al 0.66 % p/v y en buffer de fosfatos a pH de 3, goteadas a una misma altura, con un mismo volumen de solución e igual velocidad de goteo. Las esferas formadas en la solución de cloruro de calcio presentan una mejor consistencia que las obtenidas en la solución de pH 3, por lo tanto se emplea esta solución como no disolvente. Sin embargo las esferas así obtenidas pueden ser mejoradas usando polímeros insolubles en agua en forma de dispersiones acuosas coloidales. (9)

Para la técnica evaporación de solvente fue probado Eudragit RL-100, RS-100 y Eudragit E , para lo cual se empleo etanol, cloroformo y acetona como solventes, agua destilada como "No disolvente" y aceite mineral como material núcleo modelo. Con Eudragit RS-100 y Eudragit E no se microencapsula en aceite, solo se obtienen recristalizados de Eudragit.

Todas las evaluaciones se realizaron también en ausencia de aceite mineral.

IV.3.2. ESTUDIOS PREVIOS.

Los estudios previos se realizaron a las siguientes técnicas:

- ♦ Coacervación simple
- ♦ Evaporación de solvente
- ♦ Gelación ionotrópica.

IV.3.2.1 Deteriminación de condiciones óptimas para coacervación simple.

La técnica de coacervación simple fue probada variando temperaturas de disolución de la gelatina, tiempo y velocidad de agitación y la temperatura a la cual debe ser adicionado el "No disolvente", encontrándose que los pasos que deben ser controlados para obtener microcápsulas individuales son los siguientes:

1. La gelatina debe ser disuelta en agua a 50°C.
2. adicionar el aceite mineral.
3. Agitar dos horas para emulsificar totalmente el aceite en la solución acuosa de gelatina a velocidad constante (4000 rpm).
4. El descenso de la temperatura deberá ser muy lento.
5. Una vez que la temperatura ha descendido entre 25-30°C. agregar alcohol etílico a temperatura ambiente, goteando a través de un embudo de separación.
6. Una vez formados los niveles de coacervación deseados, enfriar con hielo y agregar glutaraldehído como agente de dureza.

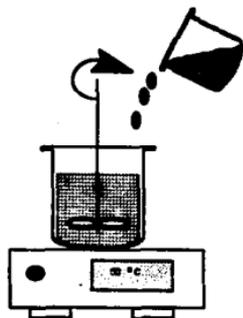
De igual manera se probó la técnica para aceite esencial de menta piperita y aceite super refinado de almendras dulces. El proceso se ilustra en la *figura 13*.

IV.3.2.1.1 Estudio de proporciones para coacervación simple. (Elaboración del diagrama ternario)

Con el fin de encontrar las proporciones aceite mineral/gelatina, inicialmente se probaron las proporciones 1:1, 2:1, encontrándose que bajo las condiciones de trabajo anteriormente descritas la proporción 1:1 da los mejores resultados, posteriormente fue elaborado un diagrama ternario para detectar las zonas de formación de microcápsulas.

El diagrama ternario se elaboró tomando en cuenta el proceso descrito en (IV.3.2.1.). En el diagrama ternario se variaron porcentajes de gelatina(2-20%), agua(40-70%) y etanol(40-70%) dentro de la formulación, manteniendo constante la cantidad de material núcleo por recubrir, para determinar la zona de formación de microcápsulas se elaboraron 15 lotes.

COACERVACION SIMPLE



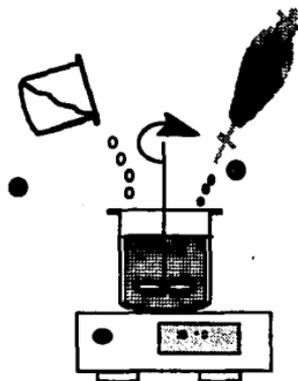
1. Disolver gelatina



2. Emulsificar aceite (4000 rpm)



3. Disminución gradual de T a 25° C



4. Agregar etanol



5. Enfriar con hielo (10° C)

6. Adicionar glutaraldehído



Figura 13. Esquema que ilustra el proceso para la obtención de microcápsulas por coacervación simple.

IV.3.2.2 Determinación de concentraciones óptimas de CaCl_2 y alginato de sodio.

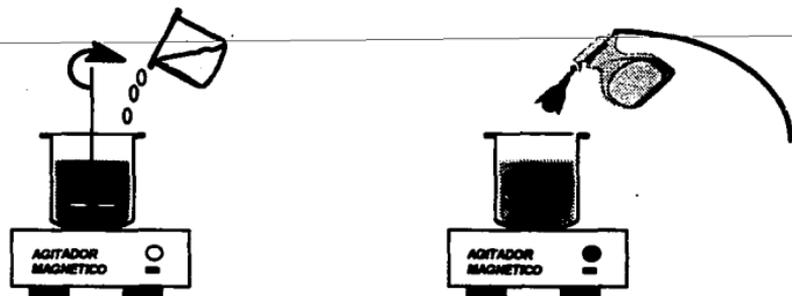
Con el propósito de encontrar las concentraciones óptimas de CaCl_2 y alginato de sodio fueron goteadas soluciones de alginato de sodio al 0.66% p/p, 1.0% p/p y 2.0% p/p a través de una bureta a 150ml de soluciones de CaCl_2 al 0.66, 1.0% y 2.5 % p/p (mantenidas en agitación constante) a una misma altura (5cm) y velocidad de goteo. Posteriormente de igual manera se realizaron pruebas pero adicionando a las soluciones de alginato de sodio Eudragit NE30D para la formación de una película. (9)

Las pruebas se realizaron con y sin aceite mineral, aceite de menta piperita y aceite super refinado de almendras dulces.

IV.3.2.2.1 Elaboración de microcápsulas por gelación ionotrópica bajo condiciones de atomización.

Con las concentraciones de alginato de sodio y cloruro de calcio encontradas en (IV.3.2.2), se prepararon microcápsulas empleando aceite mineral como material del núcleo bajo condiciones de atomización usando una bomba de aspersión. (ver figura 14). La presión aplicada a la bomba de aspersión es de 10 kg/cm² con una transmisión intermitente cada 10 segundos.

GELACION IONOTROPICA



1. Disolver alginato de sodio.
2. Agregar aceite mineral.
3. Agitar 30 min. (4000 rpm).
4. Atomización.
5. Filtración.

- solución alginato de sodio.
- Aceite mineral.
- Solución de CaCl_2 .
- microcápsulas.

Figura 14. Esquema que ilustra el proceso para la obtención de microcápsulas por gelación ionotrópica.

IV.3.2.3. Estudio de proporciones aceite/Recubrimiento para evaporación de solvente.

Fue probada la técnica que a continuación se menciona con las proporciones aceite mineral/recubrimiento 1:1, 2:1, 1:2.

1. El Eudragit RL-100 fue disuelto en 50ml de CHCl_3 , una vez disuelto se adicionó el aceite mineral.

2. La mezcla Eudragit RL-100 - CHCl_3 -Aceite mineral se vertió lentamente a 200ml de agua destilada con agitación constante.

3. La agitación fue mantenida hasta total evaporación del solvente.

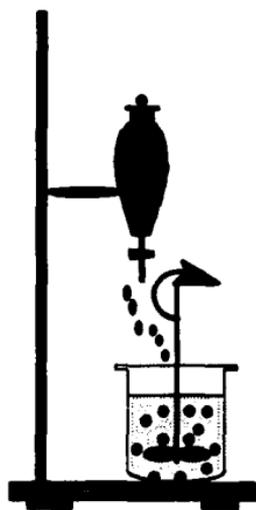
4. Filtración de las microcápsulas.

Posteriormente la técnica se probó para aceite de menta piperita con las proporciones que se indican en la *tabla III*. El proceso se ilustra en la *figura 15*.

TABLA III. Composición de microcápsulas preparadas por el proceso evaporación de solvente.

LOTE	Eudragit RL-100 (g)	Aceite Mineral (g)	Aceite esencial menta piperita (g)
1A	5	0	5
2B	5	2.5	2.5
3C	10	2.5	2.5
4C	5	5	0

EVAPORACION DE SOLVENTE



 Mezcla.

 Agua.

1. **Disolver resina acrílica en cloroformo.**
2. **Dispersar aceite en la resina.**
3. **Gotear la mezcla en agua con agitación.**
4. **Agitar hasta evaporar el solvente.**

Figura 15. Esquema que ilustra el proceso para la obtención de microcápsulas por evaporación de solvente.

IV.3.2.4 Resultados de los estudios previos.

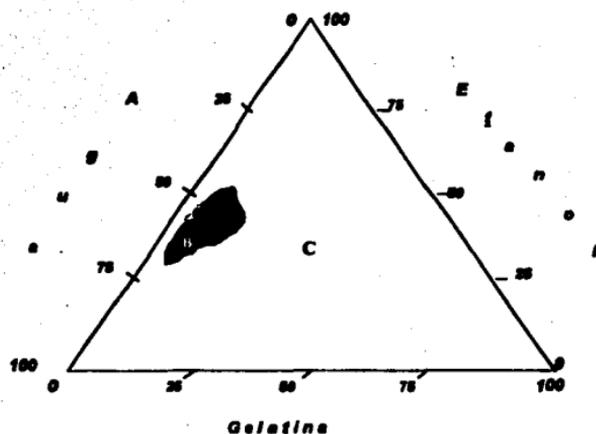
Las pruebas realizadas muestran que con gelatina sólo es posible microencapsular aceite super refinado de almendras dulces y aceite mineral.

Con Eudragit RL-100 el aceite mineral se microencapsula sólo con una razón núcleo recubrimiento 1:1 ya que al aumentar la cantidad de aceite se dificulta su dispersión en la solución de Eudragit RL-100. El aceite así microencapsulado es evacuado rápidamente de la microcápsula impidiendo la evaluación de estas. No es posible microencapsular aceite esencial de menta piperita con este polímero aun realizando diluciones de este aceite en aceite mineral.

Con alginato de sodio si es posible microencapsular los tres aceites probados.

Es importante mencionar que el aceite super refinado de almendras dulces no se empleo en algunos casos debido a que este aceite tiene un costo muy elevado y solo se contó con una pequeña muestra (100ml) para realizar su microencapsulación así que solo se utilizó en los casos considerados más necesarios.

Con base en estos resultados se decidió solo realizar lotes de microcápsulas con las técnicas coacervación simple con gelatina para microencapsular aceite mineral y aceite super refinado de almendras dulces y gelación ionotrópica con alginato de sodio para aceite mineral y aceite esencial de menta piperita.



- A Zona de formación de microsporas
- B Zona de formación de microsporas con difícil recuperación
- C No formación de microsporas

Figura 16. Diagrama ternario para gelatina.

IV.3.3. Elaboración de microcápsulas con tres aceites de uso cosmético diferentes.

IV.3.3.1. Coacervación simple.

Tomando en cuenta los pasos que deben ser controlados en la técnica(IV.3.2.1) y las zonas en contradas en el diagrama ternario se prepararon lotes de microcápsulas con las proporciones que se indican en la tabla IV.

TABLA IV. Composición de microcápsulas de gelatina.

LOTE	GELATINA (g)	Aceite mineral (g)	ASAD (g)	GLUTARALDEHIDO % en relación a la gelatina
1	10	20	0	100
2	10	5	0	20
3	5	0	2.5	20
4	5	0	2.5	10
5	5	2.5	0	10

ASAD: Aceite super refinado de almendras dulces.

La separación de las microcápsulas fue diferente, para los lotes 1 a 4 las microcápsulas fueron separadas por malla y lavadas con agua hasta eliminar todo el glutaraldehído, posteriormente son filtradas a vacío lavando con alcohol y pasadas por malla. En el lote 5 las microcápsulas fueron lavadas, filtradas y colocadas en alcohol con agitación vigorosa por 10 minutos, posteriormente son filtradas, pasadas por malla y secadas a temperatura ambiente.

IV.3.3.2. Gelación Ionotrópica.

Tomando en cuenta las concentraciones de alginato de sodio y CaCl_2 encontradas en (IV.3.2.2) se prepararon lotes de microcápsulas por este proceso con las proporciones que se indican en la tabla V.

TABLA V. Composición de microcápsulas preparadas por el proceso gelación Ionotrópica.

LOTE	A	B	C	D	E
Aceite Mineral(g)	20	20	20	20	-
Aceite Menta Piperita (g)	-	-	-	-	20
Alginato de sodio 1% p/p (g)	200	100	-	-	-
Alginato de sodio 2% p/p (g)	-	-	200	100	100
Eudragit NE 30D (g)	-	100	-	100	100

Todas goteadas a igual volumen de CaCl_2 2.5% p/p a una misma altura y velocidad de goteo.

IV.3.4. Evaluaciones

Las evaluaciones realizadas a las microcápsulas obtenidas son:

A. TAMAÑO DE PARTICULA.

- Microscopía óptica

B. CANTIDAD MICROENCAPSULADA.

- Conservación simple: Digestión ácida con tripsina
- Gelación ionotrópica: Método indirecto

C. DETERMINACION DE FORMA

- Conservación simple: Microscopía electrónica de barrido
- Gelación ionotrópica: Microscopía de contraste de fases

A. CANTIDAD MICROENCAPSULADA.

A. Gelatina.

A 0.5g de microcápsulas se le agregaron 5ml de tripsina 1% p/v preparada en buffer de fosfatos a pH de 8 y se mantuvo a 40° C por una hora en baño María. Posteriormente se adiciono 1ml de HCl concentrado, a la mezcla resultante se le realizaron 3 extracciones con una mezcla Eter etílico-Eter de petróleo-Etanol absoluto (8:3:1).

La fase orgánica fue colectada, lavada con 20ml de agua destilada 3 veces y secada con Na_2SO_4 , finalmente fue filtrada en un matraz calibrado a peso constante y almacenada hasta evaporación de la mezcla de solventes. La cantidad de aceite microencapsulado fue determinada por diferencia de peso.⁽²²⁾

Las determinaciones se realizaron por triplicado para cada lote.

B. Alginato de Sodio

La cantidad de aceite encapsulada por este proceso se determinó indirectamente. Se realizaron extracciones a la solución de cloruro de calcio con una mezcla éter etílico-Eter de petróleo-Etanol absoluto (8:3:1), la fase orgánica fue colectada en un matraz calibrado a peso constante y almacenada hasta evaporación de la mezcla de solventes. Por diferencia de peso se determinó la cantidad de aceite que quedó en el medio después de haber goteado la solución de alginato de sodio, esta es la cantidad de aceite que no fue encapsulada, cantidad que se resta a la cantidad de aceite que se incorporó inicialmente en la formulación, obteniéndose así la cantidad de aceite microencapsulado por este proceso.

Las determinaciones se realizaron por triplicado para cada lote.

B. MICROSCOPIA

Para determinar la forma de las microcápsulas de gelatina se observaron en microscopio electrónico de barrido a 70x, 300x, 1000x, 2000x y 7000x. Se tomaron micrografías de las microcápsulas.

La determinación de la forma de las microcápsulas obtenidas por gelación ionotrópica se realizó en microscopio de contraste de fases, debido a que estas se encontraban en solución.

C. TAMAÑO DE PARTICULA

El tamaño de partícula se determinó en microscopio óptico de acuerdo al método reportado por Carstensen.⁽¹⁰⁾

V. RESULTADOS

V.1 COACERVACION SIMPLE

Las pruebas realizadas muestran que con esta técnica solo es posible microencapsular ASAD y aceite mineral. Las zonas de coacervación o formación de microcápsulas se muestra en el diagrama de la *figura 16*.

Los lotes preparados por esta técnica revelan un tamaño de partícula de 50 a 70 μm y la forma de las microcápsulas se muestran en la *figura 17, 18, 19 y 20*. La cantidad de aceite microencapsulado, determinado de acuerdo al método reportado por S. Keipert,⁽²⁹⁾ se presenta en la *tabla VI*.

TABLA VI. Cantidad de aceite microencapsulado con gelatina

LOTE	% ENCAPSULADO¹
1	12.19
2	22.96
3	21.83
4	22.00
5	25.33

¹ Porcentaje de aceite por gramo de microcápsulas.



Figura 17. Micrografía de microcápsulas de gelatina con aumento de 70X.

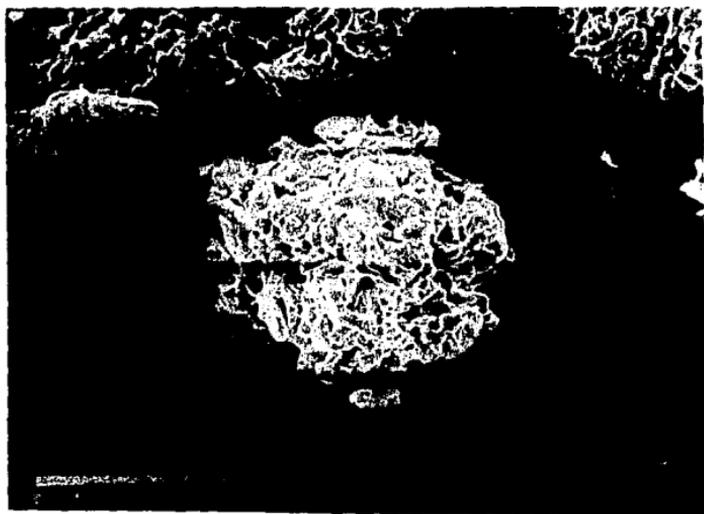


Figura 18. Micrografía de microcápsulas de gelatina con aumento de 300X.

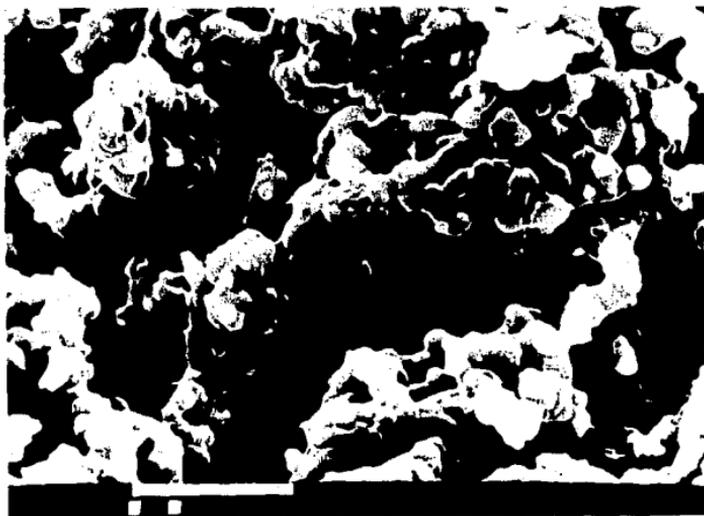


Figura 19. Micrografía de microcápsulas de gelatina con aumento de 2000X.

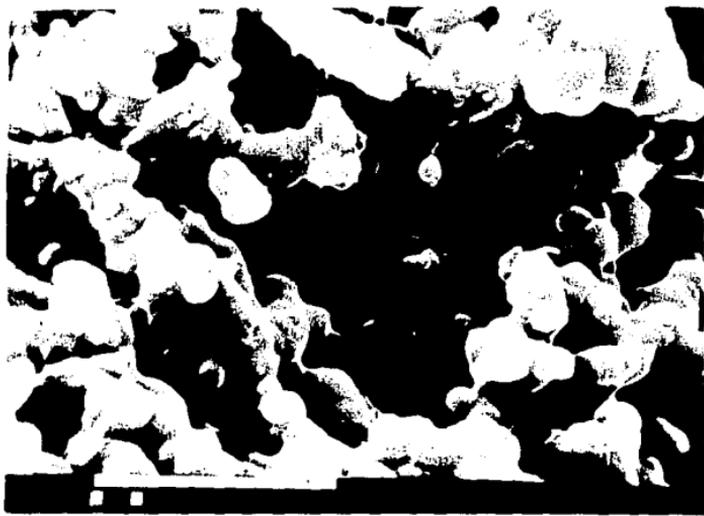


Figura 20. Micrografía de microcápsulas de gelatina con aumento de 3000X.

V.2 GELACION IONOTROPICA

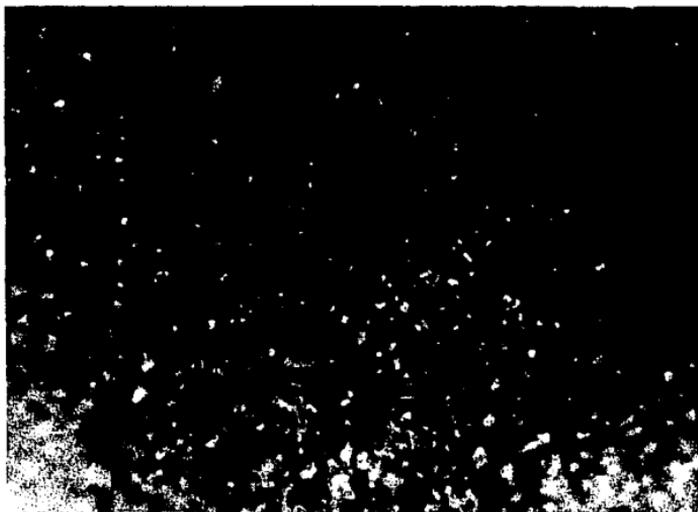
El "No disolvente" adecuado para esta técnica es CaCl_2 2.5% p/p. Alginato de sodio al 2.0% p/p goteado al "No disolvente" forma gotas translúcidas con una adecuada dureza y esfericidad, sin embargo con la película formada por el Eudragit NE 30D el aceite es mejor retenido.

Los tamaños de partícula obtenidos por el método de Cartensen en microscopio óptico para estas microcápsulas son de 90-100 μm y su forma se presenta en las figuras 21 y 22.

La cantidad de aceite microencapsulado se presenta en la *tabla VII*.

TABLA VII. Cantidad de aceite microencapsulado con alginato de sodio.

LOTE	ADMFM	\bar{X} ADMFM	Acetite microencapsulado (g)	Acetite microencapsulado (%)
A	0.30 0.23 0.23	0.253	2.246	89.84
B	*	*	*	*
C	0.045 0.045 0.045	0.044	2.456	98.24
D	0.051 0.049 0.050	0.050	2.450	98.00



**Figura 21. Microcápsulas de alginato de sodio
conteniendo aceite mineral.**



**Figura 22. Microcápsulas de alginato de sodio -
Eudragit NE30D.**

ADMFM: Aceite determinado en el medio de formación de las microcápsulas.

* Con las proporciones manejadas en este lote las microcápsulas no tienen consistencia por lo cual no se determinó la cantidad de aceite microencapsulado en este lote.

La siguiente tabla resume los resultados obtenidos en las evaluaciones realizadas a las microcápsulas.

Tabla VIII. Tabla de resultados.

TECNICA	FORMA	TAMAÑO (μm)	Cantidad microencapsulada (%)
COACERVACION SIMPLE	<i>Agregados irregulares multinucleares</i>	50-70	12-25
GELACION IONOTROPICA	<i>Multinuclear esférica</i>	90-100	89-98

VI. ANALISIS DE RESULTADOS.

En el diagrama ternario para la microencapsulación de aceite con gelatina (figura 16) se muestran tres zonas: a) zona de formación de microcápsulas, b) zona de formación de microcápsulas con difícil recuperación y c) Zona de no formación de microcápsulas. En la zona de formación de microcápsulas se obtienen microcápsulas en forma de polvo de libre flujo, en la zona de formación B la recuperación y el secado es difícil para obtenerlas en forma de polvo de libre flujo y en la zona C es imposible la formación de microcápsulas por las proporciones que se trabajan. Así es posible definir que los límites para la formación de microcápsulas es de 2.5 a 7.5 % de gelatina y un 45 a 50% de etanol como "no disolvente", bajo las condiciones de trabajo. Como se observa en el diagrama ternario se variaron proporciones de gelatina, agua y etanol, manteniendo constante la cantidad de material núcleo que es recubierto (2.5g de aceite), es importante señalar que con grandes cantidades de aceite la cantidad microencapsulada decrece de manera significativa, así como también es difícil la recuperación de las microcápsulas en forma de polvo de libre flujo. El aceite emulsificado en exceso puede afectar la coalescencia de los coacervados y la temperatura de enfriamiento debe ser controlada por que influye en el tamaño de la microcápsula y su agregación.

Como se observa en la tabla VI para el contenido de aceite microencapsulado con gelatina, los mejores resultados fueron obtenidos para el lote 5 con un 25.33% de aceite microencapsulado. Ronald J. V. (15) reporta un 20%

de aceite mineral microencapsulado con el proceso de polimerización interfacial, empleando urea-formaldehído, no obstante este proceso tiene como inconveniente, el uso de formaldehído ya que este compuesto no debe encontrarse por arriba de los límites permitidos en cosméticos.⁽³⁷⁾

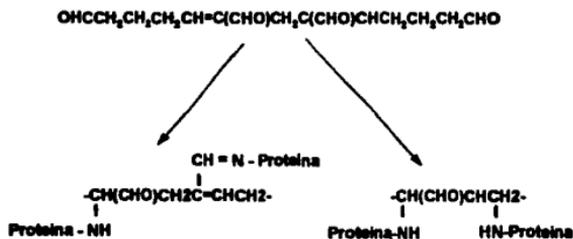
Fue imposible la microencapsulación de aceite de menta piperita con gelatina, observándose en el sistema la formación de dos capas, de las cuales una es de aceite esencial. Este fenómeno es debido a la tendencia de uno de los componentes de la menta piperita (aldehídos principalmente) a interactuar o reaccionar con la gelatina, interfiriendo en la formación de la cápsula, de igual forma no es posible microencapsular este aceite con las resinas acrílicas probadas, probablemente los grupos de amonio cuaternario responsables de estabilizar el polímero sean los responsables. Esto revela la importancia en la selección de los componentes del recubrimiento. La elección del material de recubrimiento para la microencapsulación de aceites esenciales impone ciertos requerimientos, el más importante es que el aceite esencial no contenga componentes que se disuelvan o migren dentro de la fase acuosa, porque estos son perdidos, obteniéndose así bajos rendimientos en la microencapsulación del aceite. Otros requerimientos son: el aceite esencial no debe contener componentes que reaccionen con el material de recubrimiento, como por ejemplo bases de schiff.⁽⁴⁸⁾ Así para lograr microencapsular aceites esenciales con éxito es necesario que exista compatibilidad entre el aceite esencial y el material de recubrimiento.

Las microcápsulas de gelatina lavadas con etanol después del endurecimiento con glutaraldehído se obtienen en forma de polvo de libre flujo

porque el etanol extrae el agua libre, disminuyendo así la agregación y eliminando los residuos de glutaraldehído que quedan después de la reacción con la gelatina.

En lo concerniente a la concentración de glutaraldehído no hubo diferencia para concentraciones entre 10 y 20% en relación a la gelatina, con un 100% de glutaraldehído la dureza fue incrementada pero las microcápsulas muestran un color amarillo y un característico olor desagradable a glutaraldehído, así aunque grandes cantidades de glutaraldehído pueden asegurar una apropiada dureza deben ser considerados los restos por remover de este agente, para la incorporación de las microcápsulas a productos cosméticos.

El glutaraldehído es considerado el mejor agente de dureza para proteínas. En comparación con el formaldehído, el glutaraldehído en solución acuosa polimeriza y forma aldehídos insaturados, probablemente la proteína endurezca rápidamente de acuerdo a la reacción siguiente:



Los estudios realizados en microscopía electrónica de barrido para los lotes preparados con gelatina demuestran que la coacervación de gelatina es similar con los dos aceites microencapsulados (aceite mineral, Aceite super refinado de almendras dulces), lo que indica que el tipo de aceite encapsulado no afecta la forma de coacervar de la gelatina.

Las micrografías (figura 17,18,19,20) muestran que las microcápsulas de gelatina son agregados multinucleares irregulares con tamaños de partícula entre 50 y 70 μm , dando una distribución muy heterogénea.

Las resinas acrílicas muestran una tendencia baja a microencapsular materiales oleosos. Con Eudragit RS-100 y E no es posible la formación de la microcápsula, obteniéndose solo recristalizados de Eudragit; con Eudragit RL-100 las microcápsulas formadas tienen una distribución de tamaño homogéneo cualitativamente, pero estas son muy permeables y su contenido es evacuado rápidamente.

El proceso de gelación ionotrópica sirve para la encapsulación de los tres aceites y el tamaño de partícula obtenido con una presión en la bomba de 10 kg/cm^2 es de 90 - 100 μm , pero este depende de la gota generada por la boquilla de atomización de la bomba de aspersión y de directamente de la presión aplicada a la bomba de atomización, por lo que la distribución del tamaño de partícula es homogéneo.

Por otro lado las microcápsulas preparadas con alginato de sodio muestran una cantidad de aceite microencapsulada elevada, en la tabla VII se observa que para alginato de sodio al 1% p/p la cantidad de aceite encapsulado es menor que para soluciones de alginato al 2% p/p, pero aún así se encapsula la mayor cantidad de aceite empleando este proceso, la cantidad de aceite

encapsulada para el lote C y D es similar, pero la película de Eudragit NE 30D formada ayuda a retener por más tiempo el aceite dentro de la microcápsula.

El método empleado para determinar la cantidad de aceite microencapsulado con alginato de sodio es adecuado para los fines de este trabajo, aunque se requieren de mayores estudios si se desea utilizar para otros trabajos.

Las fotografías de la *figura 21* tomadas en microscopio de contraste de fases muestra que las microcápsulas presentan una forma multinuclear esférica y que el tipo de aceite no afecta esta forma, también se muestra la tendencia del alginato a sujetar en un enrejado las gotas de aceite. No obstante de su adecuada dureza de estas microcápsulas es difícil su recuperación en forma de polvo de libre flujo por lo cual se sugiere su uso en el medio de formación directamente. De esta forma pueden ser incorporados en geles, shampoo y cremas entre otros productos cosméticos, disminuyendo el aspecto grasiento que ocasiona el aceite mineral y al mismo tiempo aumentar sus propiedades emolientes en cremas y acondicionadoras en geles y shampoos.

Los lotes preparados con Eudragit NE 30D muestran una mayor dureza que el alginato solo, con una película de color blanco (*figura 22*), la cual favorece la retención de aceite en el enrejado por más tiempo.

VII. CONCLUSIONES.

1. Si es posible microencapsular aceites de uso cosmético (aceite mineral, aceite esencial de menta piperita y aceite super refinado de almendras dulces) por el proceso coacervación separación de fases.

2. Entre las técnicas probadas para microencapsular aceites de uso cosmético sólo lograron adaptarse la Coacervación simple y la Gelación ionotrópica.

3. De acuerdo a los resultados de las evaluaciones en las microcápsulas (forma, tamaño y cantidad de aceite microencapsulado) la gelación ionotrópica con alginato de sodio es la técnica más adecuada para microencapsular los aceites de uso cosmético probados .

4. Las técnicas de microencapsulación coacervación simple con gelatina y gelación ionotrópica con alginato de sodio pueden ser adaptadas a productos cosméticos obteniéndose así las ventajas que ofrece ésta tecnología.

VIII. BIBLIOGRAFIA.

1. Abrutyn, E.S., Subhash, J.S., *Polymeric Controlled Release Topical Cosmetic Applications*, *Cosmetics & Toiletries*, 107 (1992) 65-71.
2. Arthur, A.S., *Controlled Release Using Polyurethano/Acrylate Polymers*, *Cosmetics & Toiletries*, 107 (1992) 123-129.
3. Bakan, J.A., Anderson, J.L., *Microencapsulation, in the theory and practice of Industrial pharmacy*, 2nd ed. (Lachman, H.A. Lieberman, and J.L. Kanig eds.), Lea & Febiger, Philadelphia, 1976, pp 412-429.
4. Barkai, A., Pathak, Y.Y., Benita, S. *Polyacrilate (Eudragit Retard) Microspheres for oral controlled release of Nifedipine I. Formulation design and process optimization*, *Drug Development and Industrial pharmacy*, 16 (1990) 2057-2075.
5. Benita, S., Hoffman, A., Donbrow, M., *Microencapsulation of paracetamol using polyacrilate resins (Eudragit retard) Kinetics of drug release and evaluation of kinetics model*, *J. Pharm. Pharmacol.*, 37 (1985) 391-395.
6. Bernald Foss., *Programmable polymers- A New Technology*, *Cosmetics & Toiletries*, 11 (1986) 99-100.
7. Billmeyer, Fred W., *Textbook of polymer science*, 3a ed., Ed John- Wiley & son., New York 1984., Capitulo 7. pp 151-185.
8. Bodmeir, R., Wang, J., *Microencapsulation of drugs with Aqueous Colloidal Polymers Dispersions*, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 82 (1993) 191-194.
9. Bogataj, M., Mrhar, A., Kristl, A., Kozjek, F., *Preparation and evaluation of Eudragit E Microspheres containing Bacampicillin*, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 15 (1989) 2295-2313.
10. Chemtob, C., Assicamocopoulos, T., Chaumeil, J.C., *Preparation and characteristics of Gelatin Microspheres*, *Drug Development and Industrial pharmacy*, 14 (1988) 1359-1374.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

11. Carstensen, J.T., *Pharmaceutics of Solids and Solid Dosage Forms*. A Wiley-Intercience Publication. 1977. United States of America. pp230-233.
12. Castellan, W.G., *Fisicoquímica*. 2a ed. Fondo educativo interamericano., México, 1987, pp 969-976.
13. Corbo, D.C., Liu, J.C., Chien, Y.W., *Mucosal Delivery of Progestational Steroids*. Drug Development and Industrial pharmacy., 17 (1991) 2259-2290.
14. Davies, M.C., Wilding, I.R., Short, R.D., Khan, M.A., *An analysis of the surface chemical structure of polymethacrylate (Eudragit) filmcoating polymers by XPS*. International Journal of pharmaceutics., 57 (1989) 1983-1987.
15. Deasy, P.B., *Microencapsulation and Related Drug Processes*, Marcel Dekker., New York., 1984. pp10,12,181-184.
16. Dillard, R. C., Goldberg, E.D., *Chemistry: structure and properties*, Macmillan, New York, 1978, pp 603-605.
17. Donbrow, M., *Microcapsules and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy*, CRC press., USA., 1992. pp20-45.
18. Eddine, A., Droin, A., Taverdet, J.L., Vergnaud, J.M., *Effect of pH on drug release between sodium salicylate-Eudragit compound and gastric liquid: modelling of the process*. International Journal of pharmaceutics., 32 (1986) 143-150.
19. Eudragit NE 30D Aplicación en la fabricación de medicamentos. Alemania. Röhm Pharma.
20. Florence, A. T., Attwood D., *Physicochemical principles of pharmacy*. CHampam and all., USA., 1988. Capitulo 8 pp 282-319.
21. Franca, P., Conti, B., Genta, i., Giunchedi, P., *Solvent evaporation, solvent extraction and Spray Drying for Poly lactide microspheres preparation*. International Journal of pharmaceutics., 84 (1992) 151-159.

22. Glasstone, S., *Tratado de Química Física*. 2a ed., Editorial Aguilar. España., 1979 pp 1108-1133.
23. Gutcho, M.H., *Microcapsules and other capsules. Advances since 1975*. Noyes Data Corporation. U.S.A. 1979. pp 1,2,109,114,314.
24. Hamed, H., et al. *Phenylpropranolamine HCL Microcapsules: Preparation and release studies.*, 18 (1992) 55-64.
25. *Handbook of pharmaceutical excipients*. Londres. Publicado por The pharm. society of Great Britain. pp. 214-215.
26. Hawley, G.G., *Diccionario de Química y de productos químicos.*, Ed Omega S.A., Barcelona 1988. pp 3,4.
27. Ivy, E.E., *J. Econ. Entomol.*, 65 (1972) 473.
28. Kawashima, Y., Et al. *Preparation of controlled-release Microspheres of Ibuprofen with Acrylic polymers by Novel Quasi-Emulsion Solvent Diffusion Method.* *J. of Pharmaceutical Sciences.*, 78 (1989) 62-72.
29. Keipert, S., Melegari, P., *Preparation and characterization of oilcontaining Microparticles.* *Drug Development and Industrial Pharmacy.*, 19 (1993) 609-621.
30. Lieberman, H.A., Lachman, L., *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (vol. 3). Dekker, New York. pp 227.
31. Lochhead, R.Y., William, R., *Encyclopedia of polymers and thickener for cosmetics.* *Cosmetics & Toiletries.*, 108 (1993) 75.
32. Lowell, J.R., *9th International Congress Plant. Protect.*, Washington D.C., 1979. pp 54-58.
33. Martin, A., *Physical pharmacy: Physical chemical principles in the pharmaceutical sciences*. 3a ed., Lea & Febiger., Philadelphia., 1983. pp 609-616.

34. Magron, P., Rollet, M., Taverdet., Vergnaud., *Spherical oral polymers for constant drug delivery*. International Journal of Pharmaceutics., 38 (1987) 91-94.
35. Merrick, L.S., Lavigne, G., Simonelli, P.A., *A Method to Analyze the Surface of Microcapsules using diffuse Reflectance*. Drug Development and Industrial pharmacy., 17 (1991) 2511-2519.
36. Mestiri, M., Pulsieux, F., Benot, J.P., *Preparation and Characterization of cisplatin-loaded polymethyl methacrylate microspheres*. International Journal of Pharmaceutics. 89 (1993) 229-234.
37. Montell, M., *Microencapsulation for the personal care industry*. Cosmetics & Toiletries., 105 (1990) 59-62.
38. Murata, Y., Nakada, K., Miyamoto, E., Kawashima, S., *Influencia of erosion of calcium-induced alginate gel matrix on the release of Brilliant blue*. J. of Controlled Release., 23 (1993) 21-26.
39. Nikon, J.R., Agyilrah, G.A., *Effect of Microcapsule core-wall ratio and aggregate size on the properties of tableted Microcapsules*. J. of Pharmaceutical Sciences., 73 (1984) 52-54.
40. Nolen, R.L., Kool, L.B., *Microencapsulation and fabrication of fuel pellets for inertial confinement fusion*. J. Pharmaceutical Sciences., 70 (1981) 364-367.
41. Omaimah, A.G., Safaa, E.G., *Release of Furosemide from sustained Release Microcapsules prepared by phase separation technique*. Drug Development and Industrial Pharmacy., 17 (1991) 443-450.
42. Pepperman, A.B., Jui-Cang, W.K., *Slow release formulations of metribuzin based on alginate-Kaolin-lusced oil*. Journal of Controlled Release., 26 (1993) 21-30.
43. Peters, V.B., Bommel, F., *Effect of Gelatin Properties in complex Coacervation Processes*. Drug Development and Industrial Pharmacy., 18 (1992) 123-134.

44. Polk, A., Amsden, B., *Controlled Release of albumin from Chitosan-Alginate Microcapsules*. Journal of Pharmaceutical Sciences., 83 (1994) 178-185.
45. Pongpaibul, Y., *Preparation and in vitro dissolution characteristics of propranolol microcapsules*. International Journal of Pharmaceutics., 33 (1986) 243-248.
46. Poucher, W.A., *Perfumes, Cosmetics and Soaps. The Raw Materials of perfumery*, Chapman and Hall, New York., 7a ed., 1974. pp 19, 98-103, 218, 219, 292, 293.
47. Remington., *Farmacia*, Ed. Panamericana., 17a Ed., Argentina., 1990. pp 1104, 1105, 1782.
48. Ronald, J.V., *Microencapsulation and Scented Fragrance Insert*, Drug Cosmetics Industry., (1989) 30, 32, 34, 75.
49. Roseman, T.J., Mansdorf, S.Z. *Controlled Release Delivery System*, Marcel Dekker., New York., 1983. pp 301, 302, 315, 316.
50. Segi, N., Yotsuyanagi, T., Ikeda, K., *Formation of calcium-Induced Alginate gel bead with Propranolol*. Chemical Pharm. Bull., 37 (1989) 3092-3095.
51. Segi, N., Yotsuyanagi, T., Ikeda, K., *Interaction of calcium-Induced Gelation of Alginate Acid; Bead formation and pH-Dependent Swelling*. Chemical Pharm. Bull., 38 (1990) 3124-3126.
52. Shus Por Li., Chana, R. K., Kenneth, M.F., Wayne, M.G., *Recent Advances in Microencapsulation Technology and Equipment*, Drug Development and industrial Pharmacy., 17 (1991) 2269-2290.
53. Suketu, P.S., Graham, N.J., *Phase Diagram Studies for Microencapsulation of Pharmaceutical using Cellulose Acetate Trimellitate*. J. of Pharmaceutical Sciences., 80 (1991) 394-398.
54. Tyle, P., *Specialized Drug Delivery Systems, Manufacturing and Production Technology*, Marcel Dekker., 1990. pp 221-223 y 253-255.

55. Vevai, E.J., *Pesticides*. 10(11);15(1976).
56. Yancee, P., Maruyama, K., Iwatsuru, M., *Formation and in-vitro evaluation of Theophylline-loaded Poly(methyl methacrylate) Microspheres*. *J. Pharm. Pharmacol.*, 40 (1988) 530-533.
57. Yoshiaki, K., Et al., *Uniform and Bioavailability of Newly developed rapid and sustained Release suspensions of Ibuprofen microspheres*, *International Journal of Pharmaceutics.*, 89 (1993) 9-17.
58. Yotsuyanagi, T., Ohkubo, T., Ohhahi, T., Ikeda, K., *Calcium-Induced Gelation of alginic acid and pH sensitive Reswelling of Dried Gels*, *Chem. Pharm. Bull.*, 35 (1987) 1555-1563.
59. Yotsuyanagi, T., Yoshioka, I., Segi, N., Ikeda, K., *Acid Induced and Calcium-Induced gelation of Alginate Acid; Bead formation and pH-dependent Swelling*, *Chem. Pharm. Bull.*, 39 (1991) 1072-1074.
60. Yotsuyanagi, T., Yoshioka, I., Segi, N., Ikeda, K., *Effects of Monovalent Metal Ions and Propranolol on the calcium Association in calcium-Induced Alginate gel Beads*, *Chem. Pharm. Bull.*, 38 (1990) 3124-3126.