



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**ELABORACIÓN DE PROGRAMAS INTERACTIVOS EN
MULTIMEDIA PARA LA ENSEÑANZA DE LA
TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA:
"FUNDAMENTOS DE SISTEMAS DISPERSOS"**

INFORME DE SERVICIO SOCIAL TITULACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A :

HEIDI JENNY FRÍAS RAMÍREZ

ASESORES: DRA. RAQUEL LÓPEZ ARELLANO
D.A.R. JUAN JOSÉ DÍAZ ESQUIVEL
M. EN C. ARMANDO CERVANTES SANDOVAL

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO

2005

M 346327



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES**

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de
Exámenes Profesionales

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

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

El Informe de Servicio Social: Elaboración de Programas Interactivos en
Multimedia para la Enseñanza de la Tecnología Farmacéutica: Fundamentos
de Sistemas Dispersos.

que presenta la **pasante:** Heidi Jenny Frías Ramírez
con número de cuenta: 09854460-0 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 04 de Noviembre de 2004

PRESIDENTE	<u>QFB. Maricela Noé Martínez</u>
VOCAL	<u>Q. Juan José Mendoza Flores</u>
SECRETARIO	<u>Dra. Raquel López Areliano</u>
PRIMER SUPLENTE	<u>QFB. Jose Antonio Garduño Rosas</u>
SEGUNDO SUPLENTE	<u>MFC. Beatriz de Jesús Maya Monroy</u>

AGRADECIMIENTOS

*“Todo lo puedo en Cristo que me Fortalece”
Filipenses 4:13*

“No temas porque yo estoy contigo, no desmayes porque yo soy tu Dios que te esfuerzo, siempre te ayudare y siempre te sustentare con la diestra de mi justicia”. Isaías 41:10

A Dios....

Señor en el nombre de tu hijo Jesucristo te agradezco por la vida que me has brindado hasta este momento y por permitirme concluir una etapa más en vida, ya que sin tu ayuda no lo hubiera logrado. Gracias por permanecer conmigo en todo el tiempo de mi trayectoria académica, porque en tu palabra encontré la fortaleza para enfrentar todo obstáculo que se impone y continuar hacia el objetivo deseado. Gracias por los profesores y amigos que pusiste en mi camino durante mi estancia en la Universidad por que fue de gran bendición para que pudiera concluir mis estudios.

A mis Pastores....

Te agradezco por la vida de mis pastores y en especial al Dr. Armando Alducin por su ejemplo y dedicación hacia los jóvenes por impulsarnos a seguir adelante, luchando en cualquier pelea, reconociendo que no es por nuestras propias fuerzas, sino que con la ayuda Jesucristo podemos alcanzar las victorias.

A mis Padres....

Adela por ser mi madre, por tus desvelos y oraciones para alentarme y continuar hacia delante, por hacerme entender que lo más importante es vivir para ayudar y servir a los demás con amor no esperando recibir algo a cambio. Por tu ejemplo, paciencia y confianza que dedicaste en mí.

Jorge por ser mi padre, por tus consejos, apoyo, desvelos y oraciones. Gracias por tu paciencia y amor que me has ofrecido y que siempre lo tendré en mente.

✠ *A mi abuelita...*

María Melecio, gracias por alentarme en los momentos más difíciles y principalmente por haberme dejado el tesoro más grande que un ser humano puede tener que es la BIBLIA, porque en ella encontré la verdadera paz y confianza para continuar adelante en la vida.

A mis asesores....

Dra. Raquel López Arellano, D.A.R. Juan José Díaz Esquivel y M en C. Armando Cervantes Sandoval por la confianza que depositaron en mí, por sus comentarios y sugerencias pero sobretodo por su apoyo brindado para la realización de este trabajo. Gracias por impulsarnos a desarrollarnos con éxito y no conformarnos con lo aprendido.

A mis sinodales....

Q.F.B. Maricela Noe Martínez, Q. Juan José Mendoza, Dra. Raquel López Arellano, Q.F.B. José Garduño Rosas, Q.F.B. Beatriz Monroy, gracias por compartir sus conocimientos conmigo, por sus comentarios y correcciones para dar estructura y formato al presente trabajo, sin ustedes no hubiera sido posible. Gracias por enseñarnos a obtener un trabajo de calidad, pero juntamente saber demostrar que mediante esfuerzos y sinceridad se obtiene el mejor éxito en la vida.

A mis amigos....

Juanita H., Alfredo, Diana, Bety, Lucerito, Lorena, Myriam, Sr. Héctor, Rosy, Sr. Daniel, Erika, Sr. Malagon, Carolina, Charly, Christian, Karlita, Lety, por su amistad y compañerismo que me brindaron y principalmente por sus alientos.

CONTENIDO

	PÁGINA
CONTENIDO	1
PROLOGO	9
OBJETIVOS	14
INTRODUCCIÓN	15
CAPÍTULO 1: LIBRO ELECTRÓNICO	
1. Generalidades	20
1.1 Introducción	20
1.2 Historia	21
2. ¿Qué es el libro electrónico?	24
3. Ventajas y desventajas	24
4. Usos actuales	27
5. Alcances y perspectivas	28
CAPÍTULO 2: GENERALIDADES	
1. Datos Históricos	30
2. Clasificación de los Sistemas Dispersos	33
2.1 Desde el punto de Vista Estructural	33
2.2 Por el tamaño del Sistema Disperso	34
2.3 Por el Estado de sus Fases	35
2.4 Por su Afinidad al Medio de Dispersión	36
3. Diferentes Tipos de Sistemas Dispersos	37
3.1 Dispersiones Coloidales	37
3.2 Emulsiones	38
3.3 Suspensiones	38
3.4 Aerosoles	39
3.5 Geles	39
CAPÍTULO 3: FENÓMENOS INTERFACIALES EN SISTEMAS DISPERSOS POLIFÁSICOS	
1. Generalidades sobre fenómenos interfaciales	41
2. Tensión Superficial	42
3. Tensión Interfacial	45

4. Exceso de soluto superficial (Ecuación de Gibbs)	47
5. Surfactantes	49
5.1 Definición	49
5.2 Clasificación de los Surfactantes	51
5.2.1 Por su comportamiento Iónico	51
5.2.1.1 Surfactantes iónicos	52
5.2.1.1.1 Surfactantes aniónicos	52
5.2.1.1.1.1 Definición	52
5.2.1.1.1.2 Grupos aniónicos	52
5.2.1.1.1.3 Técnicas experimentales	54
5.2.1.1.2 Surfactantes catiónicos	54
5.2.1.1.2.1 Definición	54
5.2.1.1.2.2 Técnicas experimentales	56
5.2.1.1.3 Surfactantes Anfotéricos	56
5.2.1.1.3.1 Técnicas experimentales	57
5.2.1.1.4 Surfactantes no iónicos	58
5.2.1.1.4.1 Técnicas experimentales	61
5.2.2 Por su mecanismo de acción	61
5.3 Propiedades de las soluciones de surfactantes	63
5.3.1 Adsorción	63
5.3.2 Asociación	65
5.4 La regla de Lundelius y el efecto Ferguson	77
5.5 Punto de enturbiamiento y separación de Fases	78
6. Adsorción. Interfase sólido- gas	79
6.1 Isotermas Langmuir y BET	81
7. Interfase sólido-líquido-Humectación	84
7.1 Humectación por esparcimiento (spreading)	85
7.2 Adhesión	87
7.3 Humectación por Inmersión	87
8. Interfases curvas	91

CAPITULO 4: PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE LOS SISTEMAS DISPERSOS

1. Introducción	95
2. Propiedades Cinéticas de los Sistemas Dispersos	95
2.1 Movimiento Térmico	96
2.2 Difusión	100
2.3 Ósmosis	103
2.3.1 Equilibrio de la membrana de Donnan	108
2.4 Sedimentación	109
2.4.1 Aplicaciones del Proceso de Sedimentación en los Sistemas Dispersos	112

CAPITULO 6: REOLOGIA DE LOS SISTEMAS DISPERSOS

1. Definición de reología	186
1.1 Parámetros reológicos	188
2. Clasificación de los distintos comportamientos de flujo	191
2.1 Comportamiento Plástico Bingham	194
2.2 Comportamiento pseudoplástico y dilatante	197
2.3 Comportamiento tixotrópico y reopéctico	202
2.4 Fluidos Viscoelásticos	205
2.5 Viscosidades de sistemas coloidales diluidos y dispersiones	208
3. Mediciones reológicas de los Sistemas Dispersos	209
3.1 Metodología para realizar las determinaciones de viscosidad.	210
3.2 Parámetros que se deben considerar para medir de la viscosidad	210
3.3 Criterios de selección de un viscosímetro	211
3.3.1 Aparatos empleados en la medición de la viscosidad	213
3.3.1.1 Objetivos	213
3.3.1.2 Clasificación de los distintos tipos de Viscosímetros	214
3.3.1.2.1 Viscosímetros de Ostwald	214
3.3.1.2.2 Viscosímetro de Höppler	215
3.3.1.2.3 Viscosímetro de Cvette	217
3.3.1.2.4 Reómetros placa-cono	218
3.3.1.2.5 Reómetro de Brookfield	219

CAPITULO 7: APLICACIONES DE LOS SISTEMAS COLOIDALES EN FARMACIA

1. Introducción	220
2. Sistemas de Liberación modificada	223
3. Sistemas de Coloidales de Liberación del Fármaco	227
3.1 Ruta Oral	228
3.1.2 Sistemas Coloidales de Liberación de fármacos de Administración Oral	229
3.2 Ruta Parenteral	230
3.2.1 Sistemas Coloidales de Liberación de fármacos de Administración Parenteral	232
3.2.1.1 Vectorización de Fármacos	233
3.2.1.2 Respuesta del Sistema Retículo Endotelial	234
3.2.1.3 Evadiendo al Sistema Retículo Endotelial	236
3.2.1.4 Clasificación de los Transportadores de Fármacos de Liberación de liberación Controlada	237
3.3 Sistemas de transportación de partícula	238

3. Propiedades Ópticas de los Sistemas Dispersos	113
3.1 Dispersión de la Luz	114
4. Propiedades Electrocinéticas de los Sistemas Dispersos	118
4.1 Teoría de la Doble Capa Eléctrica	118
4.1.1 Modelo Gouy- Chapman	120
4.1.2 Modelos más precisos	124
4.2 Potencial Zeta	128
4.2.1 Método e Instrumentación para medir el Potencial Zeta	130
4.2.1.1 Medición Microelectroforética	130
4.3 Interacciones de la Partícula	132
4.3.1 Fuerzas de atracción intermolecular	133
4.3.2 Fuerzas de Repulsión entre partículas de un sistema Disperso	140
4.3.3 Teoría del DVLO	145
5. Análisis del Tamaño de las Partículas	150
5.1 Sistemas Monodispersos, Paucidispersos y Polidispersos	152
5.2 Métodos para determinar el Tamaño de Partícula	152
5.2.1 Microscopía	152
5.2.2 Medidores de Pulso Electrónico	156
5.2.3 Métodos Ópticos	157
5.2.3.1 Difracción de Luz Láser	158
5.2.3.2 Dispersión Dinámica de la luz	159

CAPITULO 5: ESTABILIDAD DE LOS SISTEMAS DISPERSOS

1. Introducción	161
2. Definición de Estabilidad	161
3. Factores que depende la estabilidad de los Sistemas dispersos	161
4. Mecanismos para la estabilidad de los sistemas dispersos	163
4.1 Estabilización electrostática	163
4.2 Estabilización estérica	164
4.3 Estabilización por emulsificantes	169
5. Factores que afectan la estabilidad de los sistemas dispersos	170
5.1 Factores químicos	170
5.2 Factores físicos	170
5.3 Factores biológicos	171
6. Procesos de Inestabilidad de los sistemas dispersos	172
6.1 Agregación	172
6.2 Coalescencia	179
6.3 Cremación y Sedimentación	181
6.4 Crecimiento de Ostwald o difusión molecular	185

3.3.1	Liposomas	238
3.3.1.1	Definición	238
3.3.1.2	Ventajas y Desventajas	238
3.3.1.3	Clasificación de los Liposomas	240
3.3.1.4	Consideraciones en la elección e incorporación del Principio Activo	241
		243
3.3.1.5	Procedimiento en la elaboración de los Liposomas	244
3.3.1.5.1	Problemas Galénicos y Técnicos después de la Elaboración	247
3.3.1.6	Comportamiento "in vitro" e "in vivo" de los Liposomas	247
3.3.1.6.1	Objetivos de los Liposomas como Portadores	247
3.3.1.6.2	Mecanismos de Interacción "in Vitro"	247
3.3.1.6.3	Comportamiento del Liposoma "in Vivo"	248
3.3.1.7	Aplicaciones Terapéuticas de los Liposomas	249
3.3.2	Sistemas Microparticulares	250
3.3.2.1	Generalidades	250
3.3.2.1.1	Definición de Microencapsulación	250
3.3.2.1.2	Beneficios en la Formulación de Medicamentos	251
3.3.2.1.3	Materiales empleados en la Microencapsulación	252
3.3.2.1.4	Métodos de Microencapsulación	253
3.3.2.2	Microesferas	258
3.3.2.2.1	Definición	258
3.3.2.2.2	Ventajas y Desventajas	259
3.3.2.2.3	Métodos de Obtención	260
3.3.2.2.4	Polímeros y Principios Activos empleados en la Formulación	260
3.3.2.2.5	Mecanismos de Liberación del Principio Activo	261
3.3.2.3	Microcápsulas	263
3.3.2.3.1	Definición	263
3.3.2.3.2	Polímeros empleados en la Formulación	263
3.3.2.3.3	Métodos de Obtención	264
3.3.2.3.4	Mecanismos de Liberación	264
3.3.2.4	Nanopartículas o Nanoesferas	264
3.3.2.4.1	Definición	264
3.3.2.4.2	Beneficios que aportan las Nanopartículas	265
3.3.2.4.3	Diferencias entre Nanoesferas y Nanocápsulas	265
3.3.2.4.4	Polímeros empleados en la Formulación	266
3.3.2.4.5	Métodos de Obtención	266
3.3.2.4.6	Estudios de Distribución de las Nanopartículas	269
3.3.2.4.7	Posibles aplicaciones terapéuticas	270

CAPITULO 8: EMULSIONES

1. ¿Qué es un sistema disperso líquido-líquido?	272
2. Clasificación de las emulsiones	273
2.1 Por la apariencia y el tamaño de partícula	273
2.1.1 Macroemulsiones	275
2.1.1.1 Definición	275
2.1.1.2 Ventajas de las emulsiones	276
2.1.1.3 Desventajas de las emulsiones	277
2.1.2 Microemulsiones	277
2.1.2.1 Definición	277
2.1.2.2 Diferencias entre macroemulsiones y microemulsiones	280
2.1.2.3 Selección de componentes para las microemulsiones	282
2.1.2.4 Tipos de surfactantes usados en las microemulsiones	282
2.2 Por el tipo de fase externa e interna	285
2.2.1 Emulsiones aceite en agua (O/W)	285
2.2.2 Emulsiones agua en aceite (W/O)	285
2.2.3 Emulsiones múltiples	286
2.2.3.1 Ventajas de las emulsiones múltiples	287
2.2.3.2 Desventajas de las emulsiones múltiples	288
2.2.4 Elección de las formas de emulsión según la vía de administración	288
3. Propiedades de las emulsiones	289
3.1 Tamaño de gota y distribución de tamaños	289
3.1.1 Histograma y definiciones	289
3.1.2 Variación de la distribución	290
3.2 Propiedades reológicas de las emulsiones	291
3.2.1 Factores que influyen en las propiedades reológicas de una emulsión	293
3.2.2 Importancia de las propiedades reológicas de un producto terminado	297
4. Aplicaciones de las emulsiones en farmacia	298
4.1 Administración de emulsiones por diferentes vías	298
4.2 Emulsiones como forma de dosificación oral	298
4.3 Emulsiones como forma de dosificación tópica	299
4.4 Emulsiones como forma de dosificación parenteral	300
4.5 Futuros avances en la aplicación de emulsiones	302

CAPITULO 9: ELABORACIÓN DE EMULSIONES

1. Componentes de la formulación	303
----------------------------------	-----

2. Formación de las Emulsiones	318
2.1 Interacciones de los Componentes de una emulsión	319
2.1.1 Parámetros de la formulación	319
2.1.1.1 Diagrama Ternario	319
2.1.1.2 Balance Lipofílico e Hidrofílico (HLB)	321
2.1.1.2.1 Definición e Historia	321
2.1.1.2.2 Cálculo del HLB requerido en la Formulación de una emulsión	324
2.1.1.3 Temperatura de Inversión de Fases	328
2.2 Preparación de Emulsiones	329
2.2.1 Método mediante dispersión	332
2.2.2 Método por Inversión de Fases	332
2.2.3 Método de Agitación Intermitente	333
2.2.4 Método de Disolución	334
2.2.5 Método de Suspensión	334

CAPITULO 10: EQUIPOS EMPLEADOS EN EL PROCESAMIENTO DE EMULSIONES

1. Introducción	335
2. Equipos de dispersión y reducción del tamaño de partícula	336
2.1 Homogenización	336
2.2 Homogenizadores	337
2.2.1 Homogenizador de Elevada Presión	339
2.2.2 Microfluidizador	341
2.2.3 Homogenizador Ultrasónico	343
2.2.4 Homogenizador Rotor-Stator	346
2.3 Sistema de Emulsificación a través de membrana	349
2.4 Mezcladores	350

CAPITULO 11: EVALUACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE LAS EMULSIONES

1. Caracterización y control de emulsiones	352
2. Parámetros de prueba para emulsiones	353
2.1 Examen macroscópico	353
2.2 Determinación del signo de la emulsión	353
2.3 Determinación del tamaño de glóbulo	355
2.4 Gravedad Específica	358
2.5 Valor de pH	358
2.6 Uniformidad de contenido	359
2.7 Determinación de la estabilidad	360

DISCUSIÓN	365
CONCLUSIONES	373
ÍNDICE DE TABLAS	375
ÍNDICE DE FIGURAS	377
TABLA DE ABREVIATURAS	383
BIBLIOGRAFIA	385

Prologo

PROLOGO

En el presente trabajo se desarrollo un libro electrónico presentado en formato PDF (Formato de documento portátil), con la finalidad de transferir y difundir el conocimiento de una manera que sea lo suficientemente comprensible, acerca de los aspectos fundamentales de los Sistemas Dispersos implicados en la Tecnología farmacéutica por medio de un programa computacional (Adobe Acrobat); sistema que utiliza información almacenada o controlada digitalmente (por ejemplo: texto, gráficos, video y sonido) que se combinan en el ordenador para formar una única presentación.

Este libro es una herramienta de apoyo que esta dirigido a profesores y estudiantes de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo así como profesionistas que estén relacionados a está área de trabajo. Los lectores y/o usuarios que utilicen el libro electrónico, podrán consultar, navegar (por ejemplo: pasando páginas o colocando señales) y resaltar de algún modo aquellas partes que interesen especialmente para obtener la información necesaria sin la necesidad de recurrir a más fuentes, además de permitir resoluciones a problemas prácticos.

El libro electrónico es un sistema de información capaz de poner a disposición de sus usuarios una serie de páginas, conceptualmente organizadas del mismo modo que las de un libro de papel. Posee un valor histórico considerable, debido al establecimiento de buenas normas de diseño, además de ser ubicuo (que pueden estar en poder de muchas personas situadas en diferentes lugares, al mismo tiempo). El formato digital realizado en este trabajo esta contemplado para ofrecer distintas facilidades que consigan una mayor flexibilidad e interactividad. Estas aportaciones traen como consecuencia: que el sistema reaccione y responda al usuario y/o lector de forma dinámica y flexible, poder cambiar dinámicamente de acuerdo con las necesidades del usuario, permitir una lectura no lineal y proporcionar más canales de comunicación. Los factores tecnológicos que influyen en la difusión

y expansión del libro electrónico son la aparición de procesadores más potentes o dispositivos de almacenamiento de alta densidad.

Para la elaboración de este libro electrónico primeramente se recopiló, analizó, organizó, sintetizó, depuró y capturó la información necesaria para obtener un trabajo escrito sobre el tema. Dicha información proviene de diversas fuentes (libros, revistas especializadas, cursos y documentos en Internet). Asimismo se compilaron imágenes, diagramas y tablas para ser editadas. Posteriormente la información fue condensada e ilustrada con imágenes con ayuda del programa Adobe Acrobat.

En cuanto al contenido del formato digital, se decidió darle una presentación temática, organizada en 11 capítulos. Cada capítulo se ocupa del tema relacionado directamente a los fundamentos de sistemas dispersos en el ámbito farmacéutico. Debido al carácter informativo del libro y al modo en que está organizado, se le puede leer ordenadamente desde el principio hasta el final, para poder adquirir un conocimiento progresivo.

De esta manera, los capítulos se dividen en el orden siguiente: el primer capítulo de este libro está destinado particularmente al tema del libro electrónico; 6 capítulos están dirigidos a los temas que corresponden a las generalidades, a los fenómenos interfaciales, a las propiedades fisicoquímicas, a la estabilización, a las propiedades reológicas y a las aplicaciones de los sistemas dispersos. Finalmente los últimos 4 capítulos están diseñados específicamente para emulsiones en donde se mencionan los procesos de formulación, los equipos empleados para su elaboración, así como su evaluación y control de calidad.

Cada capítulo abarca lo siguiente:

Capítulo 1. Libro Electrónico. En este capítulo se menciona una breve historia en cuanto al desarrollo que ha tenido el libro electrónico, su definición

las ventajas y desventajas de éste, usos actuales que ha tenido incluyendo en el sector farmacéutico y alcances o perspectivas.

Capítulo 2: Generalidades. En este capítulo se describe una breve historia del surgimiento de los Sistemas Dispersos así como su clasificación y los diferentes tipos de Sistemas Dispersos que se tienen en el ámbito Farmacéutico.

Capítulo 3: Fenómenos Interfaciales en Sistemas Dispersos Polifásicos.

Se presenta los conceptos de la tensión Superficial e Interfacial, así como la definición del exceso de soluto superficial, además de la definición, clasificación de los agentes tensoactivos y efectos que ocasionan en la estabilidad, y por último se presenta un panorama de la adsorción interfase sólido-gas y de la interfase sólido-líquido presente en las suspensiones y emulsiones.

Capítulo 4: Propiedades Fisicoquímicas de los Sistemas Dispersos. En este capítulo se mencionan las propiedades que le confieren a los Sistemas Dispersos, como son las Cinéticas, Ópticas y Eléctricas, además de presentar información de los distintos métodos para determinar el tamaño de partícula de estos sistemas.

Capítulo 5: Estabilización de los Sistemas Dispersos. En este capítulo se proporciona la definición de Estabilidad, Inestabilidad y factores de los cuales dependen.

Capítulo 6: Propiedades reológicas de los Sistemas Dispersos. Se da una definición breve de la reología y viscosidad, así como se presentan los distintos comportamientos de flujo, y los instrumentos empleados en la medición de la viscosidad de los Sistemas Dispersos.

Capítulo 7: Aplicaciones de los Sistemas Dispersos en Farmacia. En este capítulo se dan a conocer las diferentes aplicaciones que tienen los sistemas como dispersiones coloidales, que incluyen a los liposomas y a los sistemas microparticulares (microesferas, microcápsulas, nanopartículas, nanoesferas), enfatizando su vía de administración y su liberación controlada del principio activo en estos sistemas.

Capítulo 8. Emulsiones. Se da a conocer su definición así como la clasificación que presenta en base a la apariencia y tamaño de partícula y por el tipo de fase dispersa y dispersante que manifiestan, además de mencionar sus propiedades reológicas y su estabilidad como sistemas de dispersión líquido-líquido.

Capítulo 9. Elaboración de Emulsiones. Se mencionan los diferentes componentes que constituyen este tipo de formulaciones, considerando el papel de cada uno, así como sus respectivos métodos de preparación.

Capítulo 10. Equipos empleados en el Procesamiento de Emulsiones. En este capítulo se mencionan los diferentes equipos de dispersión y reducción del tamaño de partícula que se emplean para la elaboración de emulsiones.

Capítulo 11. Evaluaciones de Emulsiones farmacéuticas. Se dan a conocer las distintas técnicas de caracterización que se emplean para llevar a cabo el control de calidad de los sistemas de dispersión líquido- líquido.

Para el entendimiento de algunos capítulos especialmente para la parte fisicoquímica, se requiere que el lector tenga conocimientos básicos de cálculo diferencial e integral, debido al desglose de ecuaciones que se ubican dentro del contexto. Finalmente se plantea la discusión sobre la importancia que tiene el fundamento de los Sistemas Dispersos desempeñados en la Tecnología Farmacéutica, así como las conclusiones del trabajo realizado.

El libro electrónico con el tema de Fundamentos de Sistemas Dispersos, es un material que incluyen herramientas y propiedades que hacen que aumenten sus funciones, sirviéndose de la potencia suministrada por soporte electrónico. Este medio digital consta además de 145 imágenes, 29 tablas, 1 archivo de video y 6 archivos de sonido que forman parte del sistema interactivo. Además se anexan toda una serie de Índices de Tablas, de Figuras y una Tabla de Abreviaturas de apoyo didáctico que proporcionan información para agilizar y comprender mejor el tema, estos apartados aparecen al final del libro.

Este libro no pretende ser una exposición exhaustiva en cuanto a la información sino más bien una forma didáctica, para que el lector tenga una comprensión inmediata de los temas según el interés de la investigación, además esperando que este libro pueda ser una herramienta pedagógica que contribuya a elevar la calidad del proceso de enseñanza- aprendizaje, posibilitando al lector a que interactúe con este medio digital para complementar y reforzar el aprendizaje y sea de ayuda para enriquecer más un tema.

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a la Dra. Raquel López A. y D.A.R. Juan José Díaz E., por confiarme este trabajo del cual recibí apoyo al compartir sus conocimientos conmigo, y por el material bibliográfico, hemerográfico y computacional proporcionado por ustedes para llevar a cabo la elaboración de este trabajo. Gracias en especial al Profesor Armando Cervantes por su colaboración y sugerencias en los aspectos computacionales para la programación de este libro. También quiero expresar mi profundo agradecimiento a las Profesoras Maricela Noe, Beatriz de Jesús y al Profesor José Antonio Garduño por sus sugerencias para darle presentación y formato a los contenidos de cada uno de los temas expuestos en este trabajo, y al Profesor Juan José Mendoza por confiar en mí, por compartir sus conocimientos y principalmente por sus comentarios en la parte fisicoquímica, para la mejor comprensión de los temas.

Objetivos

OBJETIVOS

Objetivo General

Desarrollar un Libro electrónico mediante la utilización de un programa computacional Adobe Acrobat, con el fin de presentar de manera integrada y condensada los Fundamentos de los Sistemas Dispersos, abarcando la importancia de su elaboración, evaluación y aplicación desempeñada en la Tecnología Farmacéutica, de modo que apoye la formación de los estudiantes de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo principalmente, así como la de otros profesionistas relacionados con estas áreas de trabajo.

Objetivos Particulares

- Realizar una investigación documental y/o bibliográfica para obtener la información clave para la elaboración del Libro electrónico.
- Seleccionar, analizar, depurar y sistematizar la información documental necesaria respecto al tema, que permita explicar de manera clara y precisa los conceptos fundamentales de los Sistemas Dispersos.
- Realizar el Libro electrónico de manera integrada sobre los aspectos fundamentales de los Sistemas Dispersos, empleando el programa Adobe Acrobat.

Introducción

INTRODUCCION

El conocimiento referente acerca de los sistemas de dispersión farmacéutica así como su conceptualización generalizada sobre las técnicas de dispersión han sido importantes en distintas áreas como son: la química, la farmacéutica, biofarmacéutica y cosmética. Así mismo, la formulación y fabricación de formas de dosificación farmacéutica como las suspensiones, emulsiones, aerosoles, geles entre otras, han repercutido principalmente en la tecnología de las partículas sobre el cuidado que se tiene en la elaboración de las mismas.

Las formas Farmacéuticas en solución se hallan en un grado de división máximo (molecular o iónico) disueltos en un vehículo que puede ser acuoso o hidroalcohólico. Desde el punto de vista biofarmacéutico la disolución de los principios activos en los fluidos biológicos es un factor indispensable para poder atravesar las membranas biológicas y absorberse. El empleo de las formas farmacéuticas en solución facilita ese proceso.

Muchas veces las formas farmacéuticas en solución resultan irrealizables, ya sea por problemas de estabilidad de los principios activos en solución acuosa; o porque el principio activo es poco soluble a la concentración en la que se utiliza para preparar el medicamento, o bien porque interesa acelerar, disminuir o prolongar la acción del fármaco. Se recurre por tanto, al empleo de sistemas dispersos debido a que sus propiedades fisicoquímicas, constituyen vehículos en los cuales se pueden obtener principios activos con elevado grado de dispersión, facilitando la dosificación y adecuando los requerimientos biofarmacéuticos previstos.

Los Sistemas Dispersos ó Sistemas Coloidales son sistemas heterogéneos, es decir, formados por al menos de dos fases, una fase que es dispersada llamada fase dispersa o fase discontinua y una fase que crea la dispersión

llamada fase dispersante, fase continua o medio de dispersión. Es decir, una primera fase es dispersada en una segunda fase sin que exista separación entre ellas.

Otra definición de Sistemas Dispersos es que son "aquellos sistemas en los cuales una o más sustancias (la fase interna, fase dispersa o fase discontinua) son distribuidas ó dispersadas a través de otra, generalmente la fase continua (la fase externa o el medio de dispersión)".

Dichos sistemas presentan un tamaño de partícula mucho mayor que los Sistemas electrolíticos (soluciones de cloruro de Sodio en Agua) y aunque poseen un tamaño de partícula pequeño en la fase dispersa no pueden verse con microscopios ópticos. Dichas partículas coloidales¹ tienen un tamaño comprendido entre 50 y 2000 Å, tamaño suficiente para dispersar la luz (Efecto Tyndall) y microscópicamente se observa como un aspecto turbio, opaco y semilechoso en soluciones diluidas.

Las diferencias de las soluciones coloidales con las soluciones electrolíticas, se basan en que las partículas coloidales son solutos generalmente insolubles, a diferencia de una solución electrolítica donde solo existe una sola fase.

TABLA 1. COMPARACIÓN ENTRE ALGUNAS PROPIEDADES DE LAS SOLUCIONES ELECTROLÍTICAS, COLOIDALES Y SOLUCIONES GRUESAS Ó GROSERAS.

PARÁMETROS	SOLUCIÓN ELECTROLÍTICA	SOLUCION COLOIDAL	DISPERSIONES GRUESAS
Fases	Una	Dos	De dos o más fases
Sistema	Homogéneo	Heterogéneo	Heterogéneo

¹ El término **coloide** deriva de la palabra griega que significa goma o cola, fue aplicado alrededor de 1850 por el químico inglés Thomas Graham a polipéptidos como la albúmina y la gelatina, a las gomas vegetales acacia, almidón y dextrina, y a compuestos inorgánicos como los hidróxidos metálicos gelatinosos. Estos compuestos no cristalizaban y se difundían muy lentamente cuando se disolvían o se dispersaban en agua.

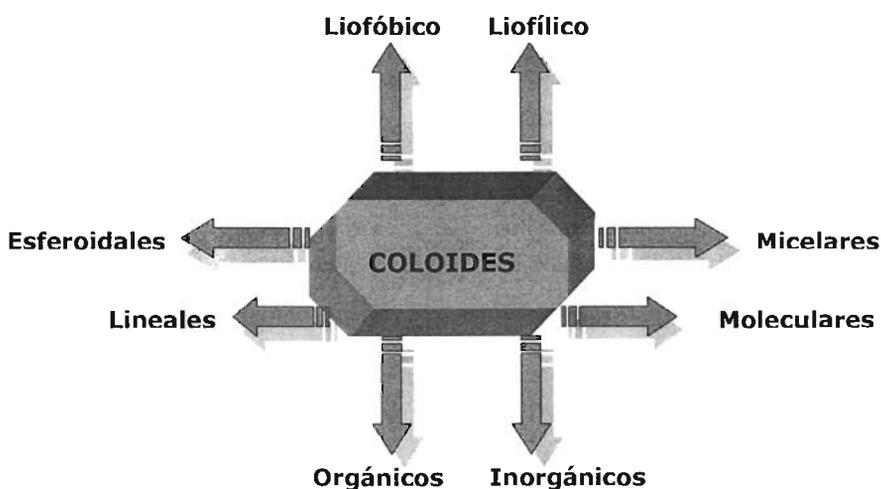
Tamaño de Partícula	Diámetro < 1	0.2 μm < d < 100 nm	d > 100 nm
Visibilidad	Moléculas invisibles en el microscopio electrónico	Partículas visibles en el microscopio electrónico, visibles en el ultramicroscopio, invisibles en el microscopio ordinario.	Partículas visibles en el microscopio ordinario.
Retención en Papel Filtro	No se retienen	Generalmente no se retienen	Se retienen
Difusión y Diálisis	Difusión y diálisis rápida a través de membranas.	Muy lenta difusión, únicamente las partículas más pequeñas se dializan, y éstas, muy lentamente	Partículas que no se dializan ni se difunden
Movimiento	Movimiento Molecular	Movimiento Browniano	Fuerza de Gravedad
Efecto Tyndall	No lo presentan	Lo presentan	Lo presentan
Estabilidad	Estable	Semiestable	Inestable
Ejemplos	NaCl, CuSO ₄ , KNO ₃	Sol de Au, Fe	Leche, Emulsiones

Las soluciones coloidales en realidad son pseudosoluciones porque son dispersiones de partículas que tienen un tamaño entre la décima y milésima de micrón, macromoléculas, que están dispersas en un vehículo o fase continua. Además estas partículas por su tamaño le confieren al sistema propiedades que le son típicas y características, como ser: propiedades cinéticas, ópticas y eléctricas.

La idea esencial de los sistemas dispersos es el tener en cuenta que los coloides forman la parte integral de su concepto además de que proporciona el fundamento para su respectiva clasificación, debido a que la mayoría de los autores que han publicado diversos artículos con respecto al tratamiento y análisis en la experimentación de este tipo de sistemas, los han distinguido de acuerdo al tamaño de partícula que tienen, además del estado de sus fases; como ejemplo se tiene al científico Wo. Ostwald, quien realizó una clasificación

de sistemas coloidales, aproximadamente hace 60 años y que aún es vigente. Esta clasificación considera o define quien es la substancia dispersa y quien es la substancia dispersante. Sin embargo, cabe hacer notar que no es la única clasificación que existe. Hay otras que sin duda, son más generales y completas.

Por ejemplo, la siguiente:



La característica principal de la ciencia coloidal reside en la importancia que se concede a las diferentes propiedades fisicoquímicas de los sistemas dispersos. Como se observará, los factores que más contribuyen a la naturaleza, comportamiento y estabilidad de los sistemas coloidales son:

- ✓ Superficie de la Partícula Coloidal
- ✓ Tamaño de la partícula.
- ✓ Forma de partícula y flexibilidad de la misma.
- ✓ Carga y Solvatación
- ✓ Características de la Interfase

- ✓ Interacciones partícula-partícula
- ✓ Interacciones partícula-disolvente

Más adelante en capítulos posteriores se hará referencia con más detalle de cada uno de los aspectos mencionados anteriormente.

Para la tecnología Farmacéutica es necesario que estos sistemas se mantengan estables, pero como se sabe, estos sistemas son termodinámicamente inestables, por lo que es necesario formularlos adecuadamente para obtener preparados estables y poder utilizarlos como medicamentos. Para la Industria Farmacéutica es importante tener precaución y control de los factores de los cuales dependen la estabilidad de los Sistemas Dispersos, tales como el Grado de dispersión de la fase dispersa (Equipos encargados en la Homogenización), Viscosidad, carga eléctrica de las partículas dispersas y Temperatura.

Actualmente es importante conocer cuales son las aplicaciones que se les esta dando a este tipo de Sistemas dispersos Heterogéneos y los avances que puedan alcanzar en el futuro por medio del concepto generalizado en el aspecto fisicoquímico y tecnológico relacionado a la elaboración de estos medicamentos así como su apropiado control de calidad que puedan tener.

CAPITULO 1. LIBRO ELECTRÓNICO

1. GENERALIDADES

1.1 INTRODUCCION

Es muy importante que la formación académica de los profesionistas relacionados al área tecnológica farmacéutica, sea de manera sólida e integral. Los diversos sistemas y técnicas de enseñanza educativa a nivel superior, han servido para apoyar y reforzar los conocimientos que van adquiriendo durante la trayectoria de su profesión.

Con la innovación de la tecnología que ha existido en el país en los últimos años se ha permitido que miles de profesionistas estén inmiscuidos con las computadoras en sus actividades cotidianas. La utilidad que le puede brindar una computadora a una persona es muy amplia, que va desde la simple la utilización con procesadores de texto, hojas de cálculo hasta la resolución de problemas para los cuales necesitaría semanas para su solución. El Químico Farmacéutico Biólogo no es la excepción a estas ventajas.

Las nuevas tecnologías que se han implementado, han facilitado actualmente las publicaciones de libros que inicialmente comenzaron con la impresión en papel, innovándolas por ediciones electrónicas o digitalizadas.

La idea del libro electrónico no es reciente, desde antes de que apareciera la computadora algunos autores imaginaron la posibilidad de usar medios tecnológicos diferentes a la imprenta para generar, almacenar y recuperar documentos. En la actualidad la convergencia de tecnologías de la información y de la comunicación, además de la existencia de sofisticados programas de cómputo permite la producción y difusión de publicaciones electrónicas.

<<<http://dgb.unam.mx/servicios/dgb/publicdgb/bole/fulltext/ne-01-2003/22-27.pdf> , 2004>>

Hasta hace algunas décadas el principal soporte para registrar información fue el papel y los impresos que predominaron sobre cualquier otro medio, aunque el papel sigue siendo un importante vehículo de ideas en la sociedad, no es negable que en la actualidad exista una fuerte tendencia para producir y distribuir publicaciones en forma electrónica.

1.2 HISTORIA

El desarrollo del Libro electrónico comenzó en la década de los 80' como un prototipo. El Dyna Book, muy poco parecido al tradicional, era un desarrollo que consideraba las características del CD-ROM para desplegar en una pantalla de cristal líquido los documentos a través de un concentrador de información, como un disco periférico. Sin embargo se extinguió del mismo modo en que había llegado. Pasaron 10 años para que aparecieran verdaderos modelos patentados del libro electrónico como los "modelos de Sony", que a principios de los 90 lanzaron su "Bookman", así como los de "Franklin Electronic Publishers", que carecieron de popularidad debido a su intento de leer en pantallas no del todo adecuadas, ya que difería mucho de las calidades de hojas de cualquier texto o libro impreso.

A finales de 1999, muchos de los soportes, nacidos de aplicaciones de almacenamiento masivo de información fueron denominados libros electrónicos, pero fue con el CD-ROM, que surgió en la primera mitad de los 80', un modelo de capacidad y versatilidad, una manera decisiva de comenzar a proponer el libro electrónico como tal. El libro electrónico fue denominado como "el nuevo papiro", refiriéndose al soporte milenario del mundo egipcio.

En 1998, nació un desarrollo denominado "Open eBook" basado en la estructura de un modelo universal que permitía la pronta adopción del formato html y xml, presentado poco tiempo después a través del modelo "SoftBook Press", que se parecía mas al libro tradicional y que fue considerado como el

líder del emergente mundo del libro electrónico. Su parecido al libro tradicional se atribuyó a la protección de una cubierta de piel.

La información se ingresaba en el SoftBook por medio de "flash cards" que permitía el almacenamiento de hasta casi las 100,000 páginas, así como la lectura mediante una conexión remota. Este modelo fue acreedor de un premio en 1999 otorgado por el Atheneum de Chicago y prototipo de los nuevos desarrollados PDAs (Ayudante Digital Específico), que actualmente se conoce en forma masiva a través de las Palm Pilot. Mediante el sistema de SoftBook se ofreció el acceso a publicaciones como *Newsweek* y *The Washington Post*, así como a un grupo de revistas como *Time*, *Fortune*, *Money* y *New York Times*, entre otras.

Otro modelo fue el Rokcet eBook ideado en 1996, el cual tenía una pantalla que se manipulaba con las manos y que podía contener aproximadamente 4,000 páginas y su pantalla presentaba diversas herramientas para personalizar el despliegue de la información.

Posteriormente, también se presentó el modelo "Everybook" con un despliegue de doble pantalla. Todos estos modelos fueron productos inaccesibles para el público en general, no sólo por su precio sino por su parecido a las computadoras de escritorio, que por su peso no permitían una fácil manipulación y transportación.

Aparece entonces un desarrollo del Dr. Joseph Jacobson del MIT (Instituto de Tecnología Massachusets), que era en apariencia igual a un libro tradicional con tapas duras y con la facilidad para usar con un botón que desplegaba sus más de 200 páginas de texto. Este modelo que apareció en 1999 utilizó por primera vez la llamada tinta electrónica, compuesta por millares de partículas esféricas sensibles a la corriente eléctrica, blancas por un lado y negras por el otro, en una proporción de 250,000 por pulgada. Esa tinta, extendida por un

papel especial, en contacto con unos hilos microscópicos, se activa de tal manera que ofrece un texto similar al producido en el mismo papel por un procedimiento de impresión tradicional, e incluso de un contraste mayor al de la impresión láser. El movimiento correlativo de las esferillas producía el efecto del despliegue de una nueva página con texto y su capacidad de almacenamiento era mucho mayor, además de que tenía la característica de ser virtual e interactivo, pues mostraba texto con imágenes en movimiento y cortos independientes. Sin embargo, era mucho más costoso y su modelo más sofisticado.

Un modelo más fue el denominado Sagredo-Hidalgo, desarrollado con el mismo modelo de MIT pero con la diferencia esencial de aprovechar la potencialidad de una pantalla universal de alta definición, como las que existen hoy en el mercado; y de convertirla en una hoja iluminada sucesivamente por el contenido de las de un libro tradicional. Para mayor ergonomía adoptó la hoja doble y enfrentada, como en el libro tradicional, y para mayor funcionalidad se le dotó de comandos para funciones como: pasar páginas, subrayar, aumentar el tamaño de la letra, modificar el color del texto, etc., además, el texto no tenía que estar en ningún disco duro. Este modelo como un sistema y marca patentada se denominó Bibliotrón.

Se han desarrollado otros dispositivos portátiles que permiten la lectura de libros electrónicos de diversas formas:

1. Descargando los archivos de Internet o de otra computadora
2. Utilizando tarjetas de memoria
3. Acceso inalámbrico a los archivos

Los primeros libros incorporados a la red fueron principalmente obras de consulta, por ejemplo, las enciclopedias y diccionarios, que en su gran mayoría forman parte de colecciones de materiales diversos como obras multifuente,

que ofrecen en forma complementaria el contenido de revistas, folletos, guías, bases de datos, etc.

Los diversos modelos de libros electrónicos, por la tecnología utilizada para su obtención, empiezan a desarrollar diferentes formas de distribución para facilitar su difusión y su lectura, formas que promueven sus desarrolladores a través de diferentes opciones de adquisición y acceso como la venta título por título y ejemplar por ejemplar o de colecciones completas no finitas, la disponibilidad de opciones de impresión y guardado, la opción de señalar o marcar textos o bien de establecer ligas a obras en Internet, la de tener enlaces a los catálogos de sistemas de automatización de las bibliotecas, de controlar el acceso ya sea mono o multiusuario, entre otras muchas más.

2. ¿QUÉ ES EL LIBRO ELECTRÓNICO?

El Libro electrónico se conoce también como libro digital, y es la versión o publicación digitalizada de un libro impreso y su lectura es posible a través de una computadora o un dispositivo especial. << http://azul.bnct.ipn.mx/iv_aniv/panel5_1.htm , 2004>>

3. VENTAJAS Y DESVENTAJAS

Las ventajas que ofrece un libro electrónico son:

- Los libros electrónicos suponen un avance para la palabra escrita de una forma similar a la aparición de la imprenta.
- Al eliminar intermediarios y disminuir drásticamente los gastos de producción del libro (estudio de demanda, impresión, almacenamiento, transporte, distribución, retirada), pueden ofrecerse textos por un precio muy inferior.

- ☑ Permite integrar el libro con el trabajo en el computador gracias a funciones como la búsqueda rápida de texto.
- ☑ En los libros electrónicos es posible hacer anotaciones, resaltar textos, establecer marcadores en pasajes o párrafos concretos para volver a encontrarlos con facilidad y usar la función de lectura por medio de audio.
- ☑ Puede imprimirse el texto completo o sólo una parte para su uso convencional, y hacerlo tantas veces como se desee (de acuerdo con los derechos que se hayan adquirido al momento de la compra).
- ☑ Se puede ofrecer un catálogo más amplio de libros y se facilita la búsqueda del texto deseado, pudiendo seleccionar libros por temas, autores, título o palabras relacionadas. No hay que buscar una obra hasta dar con la librería que lo tenga en existencia o que se ocupe de encargarlo.
- ☑ El libro no ocupa espacio físico y no se deteriora por el paso del tiempo o las anotaciones.
- ☑ El libro electrónico es ecológico: ahorra papel y energía, además de reducir el vertido de productos químicos al medio ambiente.
- ☑ La difusión de los libros electrónicos evita la tala de árboles y la contaminación que produce la fabricación de papel.
- ☑ Mantiene la facilidad de manejo y el precio de las fotocopias, pero sin restringirse al horario de bibliotecas o centros de copiado, ni se necesita tiempo de espera para que el libro esté disponible.
- ☑ Permite ser usado con dispositivos portátiles que conservan la portabilidad de un libro en papel y cuentan con facilidades crecientes, como iluminación, autorrecorrido, marcadores y otros aditamentos.
- ☑ El libro electrónico es un medio interactivo, que se puede corregir, ampliar o modificar, de acuerdo a las necesidades del lector, lo que no puede hacerse con un libro impreso.
- ☑ El libro electrónico puede ser aplicable al contenido de cualquier tema y área. << <http://www.epigrafe.com/ayudas/ebook.asp> , 2004>>

Las desventajas del libro electrónico son:

- ☑ Una de las desventajas del libro electrónico es la necesidad de una computadora e impresora.
- ☑ Las pantallas son pequeñas y desfavorecen la lectura. Se ha manifestado la dificultad que se presenta a la hora de leer textos extensos en el monitor o en estos nuevos aparatos. Existen daños ópticos provocados por la lectura en un monitor, debido a la reflexión de la luz en la pantalla.
- ☑ El libro en formato electrónico ofrece un amplio abanico de posibilidades de ocio y trabajo. Se puede realizar una lectura de forma tradicional, aunque todavía está lejos de tener la resolución de los impresos en papel. La representación del texto en los libros electrónicos aún no ha llegado a igualar en calidad a un texto impreso. La impresión de un libro normal por lo general es mejor que la de un libro electrónico.
- ☑ Otro de los inconvenientes que presenta el libro electrónico, es que al leer en una pantalla no es lo mismo que leer en un libro de papel, debido al cansancio ocular la cual suele provocar malestares como dolores de cabeza por efectos ópticos.
- ☑ La mayoría prefiere un libro impreso antes que descargar su contenido en un ordenador o dispositivo de libro electrónico, debido a que en el libro impreso se tiene su contenido total.
- ☑ Los libros electrónicos no están lo suficientemente difundidos en el ámbito académico. El soporte digital y el desarrollo de los medios informáticos dan la oportunidad de gestionar información textual, sonora y visual, aunque se tiene la necesidad de imprimir las cosas que se llegan por Internet o por correo electrónico.
- ☑ El contenido de los libros electrónicos representa un inconveniente debido a que la escritura y publicación del material no han sido revisados previamente por un profesional de la edición. Sin embargo esto se podría evitar al seguir un proceso editorial semejante al de los libros en papel.
- ☑ Otra desventaja para los lectores de los libros electrónicos, es que los ciberlibros vienen en distintos formatos de archivos digitales y, por lo tanto,

tienen que contar con un software adecuado para leerlos sin inconvenientes, por ejemplo se puede emplear el programa de Adobe Reader para leerlos.

- ☑ Para leer un Libro electrónico se necesita del uso de la electricidad o batería. Si el computador tiene un módem de muy baja velocidad o su línea de conexión es de muy mala calidad, algunos de estos libros electrónicos demorarán más de lo aceptable en cargarse al computador.
- ☑ Un libro impreso se cae y se daña relativamente, el sistema de lectura en un libro electrónico se cae al piso y se puede dañar completa e irreversiblemente.<< <http://proyectoe-book.zonadesign.com.ar/7/2.html>, 2004>>

4. USOS ACTUALES

- ☑ El libro electrónico se caracteriza por el uso de la automatización para el proceso de edición y difusión de textos digitales; programas para escribir, corregir, estructurar, consultar y leer además de las telecomunicaciones o dispositivos electromagnéticos para transmitir y difundir los textos digitales.
- ☑ El libro electrónico protege los derechos de autor y editor, debido a que no pueden ser impresos o copiados a menos que el editor o propietario dé el permiso oportuno.
- ☑ El libro electrónico queda siempre asociado al ordenador donde se ha realizado la descarga.
- ☑ La tecnología del libro electrónico Adobe está basada en el formato PDF (formato de documento portátil) de Adobe y puede leerse en plataformas Windows, Macintosh y dispositivos Palmos.
- ☑ Gobiernos y empresas han adoptado el formato PDF para agilizar la gestión de documentos, aumentar la productividad y reducir la dependencia del papel.
- ☑ El formato PDF como formato de archivo estándar proporciona información para la entrega de documentos electrónicos en el sector farmacéutico. Por ejemplo, el formato PDF es el estándar utilizado para la entrega electrónica

de solicitudes para la aprobación de medicamentos a la FDA de los Estados Unidos.

- ☑ La mayoría de títulos en formato eBook pueden ser descargados vía Internet y de manera segura a través de transacciones electrónicas desde librerías especializadas. <<<http://www.adobe.es/products/acrobat/adobe.pdf.html>, 2004>>

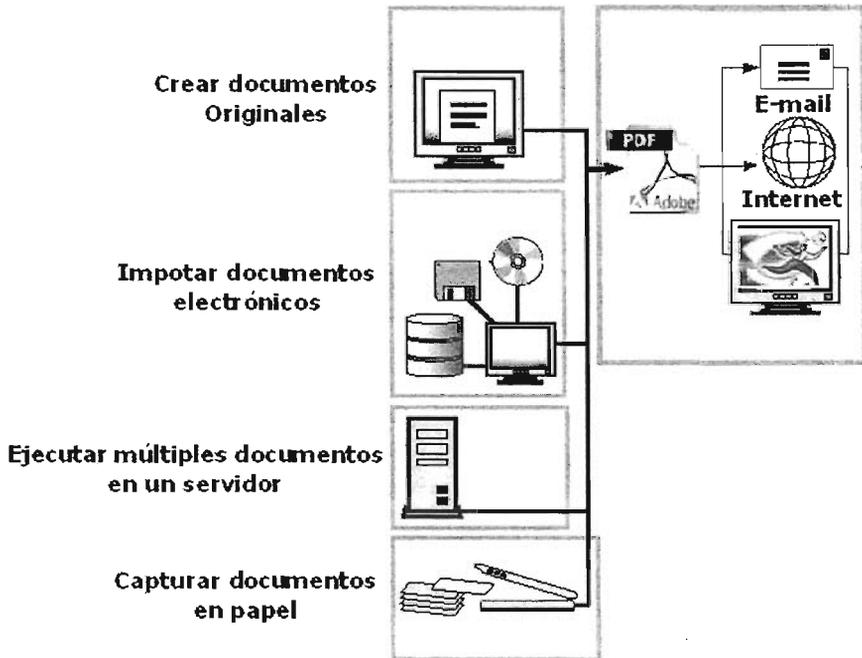


Figura 1.- Esquema que representa los usos actuales de un libro electrónico.

5. ALCANCES Y PERSPECTIVAS

Los alcances que se pueden tener en cuanto al diseño de libros electrónicos presentados de forma organizada para su distribución y utilización, puede ser la biblioteca electrónica.

Una vez que el documento está disponible en formato electrónico, algunas de las operaciones que tradicionalmente se llevan a cabo de forma manual, pueden ser ejecutadas automática o semiautomáticamente. Por ejemplo, se puede hacer uso de diversas técnicas de inteligencia artificial y de lenguaje natural en campos como la catalogación, la indexación y el resumen.

También en la fase de utilización, los libros electrónicos en las bibliotecas aportan diversas ventajas, entre las que cabe destacar las que se mencionan a continuación:

- ❑ El acceso a los libros electrónicos no sufre las restricciones de sus correspondientes físicos.
- ❑ Los libros electrónicos no son objetos aislados, por lo que se pueden definir enlaces entre ellos.
- ❑ El acceso a los libros electrónicos es más rápido y flexible que a los tradicionales, y se pueden, además, interconectar distintas bibliotecas de forma transparente al usuario.

Aunque reporten muchas ventajas, los libros electrónicos representan un concepto revolucionario en las bibliotecas que afectan a todas sus operaciones administrativas y técnicas: gestión de documentos, adquisición del material, catalogación y clasificación, indexación y servicios al público. Pero la mayoría de estos temas pueden resolverse gracias a la tecnología actual, que proporciona capacidad de almacenamiento masivo, técnicas de compresión de datos, redes de transmisión de alta velocidad, potentes ordenadores personales, etc. << Díaz P., Catenazzi N., Aedo I., 1996, pp. 103-122>>

CAPITULO 2. GENERALIDADES

1. DATOS HISTÓRICOS

En 1843, Selmi fue el primero en investigar los coloides sistemáticamente. Preparó soluciones coloidales de azufre, azul de Prusia y caseína, realizando numerosos experimentos; llegó a la conclusión de que estas no eran soluciones verdaderas sino suspensiones en agua en pequeñas partículas.

En 1861 Graham, fundador de la química coloidal experimental clásica, investigó la difusión de diferentes sustancias encontrando que algunas tenían alta velocidad de difusión, pero otras se movían muy lentamente. Graham de acuerdo con sus velocidades de difusión, clasificó a todas las sustancias en dos grupos: cristaloides y coloides. Colocó a los compuestos que difundían fácil y rápidamente a través de un medio acuoso, los cuales eran de naturaleza cristalina, dándoles el nombre de cristaloides, la segunda clase incluía a las sustancias como gelatinas, gomas y almidón, las cuales difundían más lentamente, a los cuales denominó coloides, indicando la naturaleza pegajosa de estos compuestos. Señaló que los primeros pueden ser fácilmente cristalizados pero no los últimos. Mediante el procedimiento conocido como Diálisis² fue posible purificar una solución coloidal mezclada con cristaloides. La palabra coloide se deriva de la raíz griega "kolla" que significa pegamento y fue propuesta por Graham, quién consideraba que

² **Diálisis** es el pasaje de una solución verdadera a través de una membrana. Las partículas coloidales quedan retenidas en la membrana y pasa la solución verdadera. Influye el efecto tamiz y la diferencia entre las velocidades relativas de difusión de las sustancias disueltas y las partículas coloidales. << <http://www.ffyb.uba.ar/Farmacotecnia%20/Sistemas%20dispersos.htm-101k>, Marzo 2003 >>

todos los coloides eran semejantes al pegamento conocido como cola. Para soluciones coloidales fue usado el nombre "Sol"³

En 1857, Faraday, científico británico que hizo interesantes descubrimientos sobre los coloides, preparó soluciones estables de oro coloidal e investigó algunas propiedades ópticas de éstas. Un haz de luz, que pasaba a través del sol de oro, fue observado lateralmente, aparecía un cono de luz blanco. Faraday señaló que este fenómeno, era causado por las partículas de oro que dispersaban la luz. En soluciones de sales simples y otras soluciones electrolíticas, este fenómeno no ocurre.

En 1869, Tyndall, descubrió que la luz dispersada por las partículas coloidales es parcialmente polarizada.

En 1883, Schulze, investigó la estabilidad de las soluciones coloidales o soles. Trabajo con coloides inorgánicos, descubrió que podían ser precipitados muy fácilmente. Por ejemplo, un sol de oro rojo, inicialmente cambia de color azul con la adición de muy pequeñas cantidades de cloruro de sodio, en un corto tiempo, el color azul es cambiado a un café grisáceo. Después el sol se vuelve turbio y finalmente se precipita lentamente. Schulze investigó completamente este fenómeno de floculación o coagulación, especialmente en relación al poder de floculación de diferentes reactivos.

En 1903 Freundlich, investigó los fenómenos de adsorción y estableció su ley de adsorción. En este mismo año, Siedentopf y Zsigmondy, inventaron el ultramicroscopio, esto se basó en la vieja observación de Faraday y Tyndall de que las partículas coloidales dispersaban fuertemente la luz. Si se pasa un intenso haz de luz a través de un coloide, y la trayectoria del haz se observa

³ "Sol" es un sistema coloidal, cuyo medio de dispersión es un sólido, un líquido o un gas. Un sol que consta de partículas sólidas suspendidas es una suspensión coloidal.

con un microscopio perpendicularmente a su dirección de incidencia y contra un fondo negro, las partículas separadas pueden ser detectadas. Si el sol está suficientemente diluido, las partículas aparecen como discos coloreados que se mueven rápidamente, los cuales pueden ser contados. A partir de este número conocido, de la cantidad de sustancia y de su densidad, se puede determinar el tamaño de partícula.

Smoluchowski (1906), Svedberg (1906), Perrin (1908) y Einstein (1908), contribuyeron para solución del problema del tamaño de partícula, del movimiento y la coagulación de las mismas. Fueron estudiados muchos coloides en las siguientes décadas y se confirmó que las partículas coloidales son más grandes que los átomos y que las pequeñas moléculas, aunque más pequeñas que las partículas microscópicas gruesas.

Von Weirman mostró numerosos ejemplos, en donde los cristaloides, nombrados así por Graham, podían ser preparados en estado coloidal. Señaló que muchas de las propiedades coloidales dependían principalmente, del tamaño de la partícula. Más tarde confirmado por Ostwald. Von Weirman señaló que muchas partículas coloidales tienen una estructura cristalina. Esto fue más tarde confirmado por medio del análisis de Rayos X.

Wo. Ostwald y Von Weirman propusieron la primera clasificación racional de los coloides. Fue introducida la noción del sistema disperso y el tamaño de partícula, fue tomado como el principal factor de la clasificación y caracterización de los coloides.

Svedberg, dirigió el desarrollo de la Ultracentrífuga en Uppsala (Suecia), cuyo instrumento hizo posible determinar el tamaño de partícula y los pesos moleculares de varias dispersiones coloidales.

En 1932- 1940, científicos alemanes, británicos y americanos, desarrollaron el Microscopio Electrónico. Mediante este instrumento actualmente muchas partículas coloidales y moléculas grandes pueden ser vistas y fotografiadas. Estas incluyen partículas de oro coloidal, moléculas de glicógeno, el virus mosaico del tabaco, etc.

Sir Eric Rideal, Adam, Schulman (en la Gran Bretaña) y de Langmuir y Harkins (en los EE.UU), estudiaron los fenómenos interfaciales, relacionados a las capas monomoleculares de sustancias esparcidas sobre superficies de líquidos, proporcionando información que ayudó en el entendimiento de tales fenómenos como la formación de micelas, detergencia y la estabilidad de emulsiones y espumas.

En 1920- 1938 Pauli en Viena, fue uno de los primeros químicos sobre coloides que dirigieron la atención a la purificación química de coloides inorgánicos. <<Jirgensons B., 1965, pp.22-27>>

2. CLASIFICACIÓN DE LOS SISTEMAS DISPERSOS

2.1 DESDE EL PUNTO DE VISTA ESTRUCTURAL

Desde el punto de vista estructural los sistemas dispersos se clasifican en:

- a) Sistemas incoherentes
- b) Sistemas coherentes

a) Sistemas Incoherentes

Están formados por dos fases bien definidas, una de ellas la fase dispersante, externa o continua, y la otra la fase dispersa, interna o discontinua. La fase interna se puede encontrar en forma de:

↳ partículas sólidas (como en las dispersiones coloidales)

↪ Forma de gotitas (en el caso de las emulsiones)

b) Sistemas Coherentes

Están formados por dos fases entremezcladas y estabilizadas por mecanismos fisicoquímicos como sucede en los geles. Las partículas dispersadas se contactan entre sí formando una estructura tridimensional en las que ambas fases se interpenetran proporcionando al sistema propiedades fisicoquímicas y reológicas específicas.

<<<http://www.ffyb.uba.ar/Farmacotecnia%20/Sistemas%20dispersos.htm-101k> , Marzo 2003>>

2.2 POR EL TAMAÑO DEL SISTEMA DISPERSO

Los sistemas dispersos se pueden clasificar en dispersiones coloidales y soluciones coloidales según el tamaño de las partículas dispersas:<<<http://quimica-utr-frm.com.ar/mezclas.htm>, Marzo 2003>>

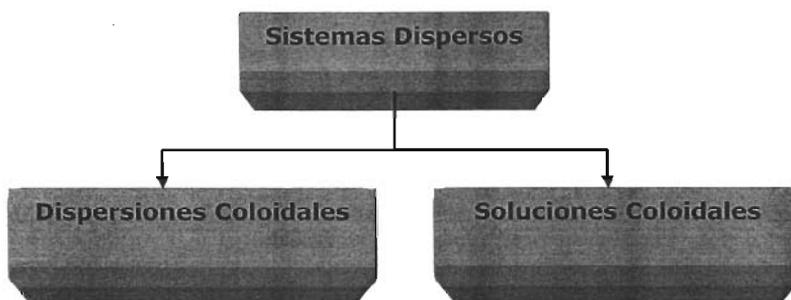


Figura 2. Diagrama de Flujo de la Clasificación de los Sistemas Dispersos por el tamaño de partículas coloidales

Las Dispersiones Coloidales, de acuerdo al tamaño de la partícula dispersada, al medio de dispersión y la fase dispersa, se dividen en:

↪ Dispersión coloidal (tamaño de partícula sólida de 10 Å a 0.5 μm)

- ☞ Suspensión (tamaño de partícula sólida > 0.5 μm)
- ☞ Microemulsión (tamaño de glóbulo < 0.5 μm)
- ☞ Emulsión (tamaño de glóbulo > 0.5 μm)

2.3 POR EL ESTADO DE SUS FASES

El estado de la fase dispersa (sólido, líquido o gas), en el medio de dispersión define al sistema como una emulsión, como una espuma o como una suspensión. Es así que el tamaño de la partícula en la fase dispersa marca una diferencia para la clasificación de los sistemas dispersos con una misma fase dispersa y un mismo medio de dispersión. La fase dispersante como el medio disperso puede constituirse de sólidos, líquidos o gases, dando como resultado nueve combinaciones posibles para un sistema.

Sin embargo como los gases son miscibles en todas las proporciones, en realidad sólo existen ocho combinaciones posibles.

TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE LOS SISTEMAS DISPERSOS COMO FUNCIÓN DE LA NATURALEZA DE LA FASE DISPERSA Y DISPERSANTE. << Mendoza J. J., 1985. p.79>>

Fase dispersa	Fase Dispersante	Nombre común	Ejemplos
Sólido	Sólido	Suspensión Sólida	Aleaciones, piedras preciosas, vidrios de color
Sólido	Líquido	Sol ó Suspensión Coloidal	AgI, AgCl, pasta dental, pinturas, leche de magnesia
Sólido	Gas	Aerosol Sólido	Polvo, smog, humo
Líquido	Sólido	Emulsión Sólida	Ópalo, perlas, jaleas y gelatinas
Líquido	Líquido	Emulsión	Leche, mayonesa, purgantes en general
Líquido	Gas	Aerosol Líquido	Niebla, nubes
Gas	Sólido	Espumas Sólidas	Malvavisco, piedra pómez, poliuretano, lava volcánica
Gas	Líquido	Espumas Líquidas	Merengue de huevo, crema batida.

2.4 POR SU AFINIDAD AL MEDIO DE DISPERSIÓN

Otra de las clasificaciones para los sistemas dispersos se basa en su atracción o repulsión de la fase dispersa hacia el medio de dispersión, es decir de la interacción que se produce entre las partículas dispersas y el medio, existiendo: Sistemas liófilos y Sistemas liófilos.

a) Sistemas liófilos/reversible

Los sistemas liófilos⁴ son soluciones micelares⁵ ó de macromoléculas. Los sistemas dispersos liófilos son estables termodinámicamente porque se produce una reducción en la energía libre de Gibbs cuando el soluto se dispersa. Como ejemplos de sistemas liófilos se encuentran muchos polímeros naturales y sintéticos, proteínas, la goma tragacanto y la metilcelulosa, sustancias biológicas como ácidos cítricos, sus sales y sus derivados. Aunque se produzca la separación de fases es fácil reconstituir el sistema.

Las soluciones de coloides liófilos difieren solo de las soluciones electrolíticas, debido a que el gran tamaño de las macromoléculas o de las micelas conduce a propiedades distintas y técnicas de estudio muy diferentes (propiedades como dispersión óptica y flexibilidad entre otras).

b) Sistemas liófilos/irreversible

Los sistemas liófilos⁶ son termodinámicamente inestables en lo que respecta a la formación de grandes agregados coloidales. Si se trata de dos líquidos, la condición inestable correspondiente constaría de dos capas líquidas

⁴ **Liófilos:** Del griego (afición al líquido), significa "gustar de un líquido".

⁵ **Micelas:** Remitirse al capítulo tres de este libro.

⁶ **Liófilos:** (del griego: aversión al líquido), significa "no gustar de o temer a un líquido".

separadas. Estos también son denominados coloides irreversibles o suspensoides. Para un sistema disperso liofóbico, la energía libre de Gibbs aumenta cuando la fase dispersa se distribuye en el medio, así son aquellos en los que la fase dispersa "odia al disolvente", y son sistemas inestables dado que sus partículas prefieren agregarse que permanecer en contacto con el disolvente, tal es la forma en que disminuyen al máximo la energía libre del sistema. Estas dispersiones, *ejemplo tipo sol*, son termodinámicamente inestables y en algunos casos la separación de fases es irreversible. *Es el caso de principios activos insolubles en agua, que forman dispersiones liofóbicas.*

<<Vila J., 2001, p.209>>

3. DIFERENTES TIPOS DE SISTEMAS DISPERSOS

Hay dos tipos de sistemas dispersos (según las dimensiones coloidales) de gran interés en la formulación de principios activos: las suspensiones (y soles) y las emulsiones. Un aspecto crítico en todos ellos es su inestabilidad.

3.1 DISPERSIONES COLOIDALES

Las dispersiones coloidales consisten en suspensiones de sustancias insolubles conteniendo muchas partículas individuales. Termodinámicamente son inestables debido a su elevada energía libre superficial e irreversible, en el sentido de que no se reconstituyen fácilmente si se produce una separación de las fases. Como ejemplo están las dispersiones coloidales de oro, Au_2S_3 , ó aceite en agua. Las dispersiones coloidales no sedimentan, tienen aspecto transparente, aunque al trasluz se observa cierta turbidez.

Las dispersiones coloidales pueden presentarse en forma fluida (sol) o con aspecto gelatinoso, semisólido y con cierta elasticidad (gel) según el grado de hidratación. El paso de sol a gel es siempre posible mientras que el paso inverso no lo es siempre. Hay varios sistemas dispersos que se pueden

clasificar como dispersiones coloidales. Las sustancias activas o los fármacos son dispersos en tales sistemas con la ayuda de surfactantes, de proteínas complejas, lipoproteínas, y/o de cosolventes farmacéuticamente aceptables. Tales dispersiones coloidales estables se refieren a los liposomas, emulsiones ó lípidos micelares solubilizados en una solución acuosa. << Mariano C.,2002, p. 239; <http://www.doschivos.com/coloides.htm>, Abril 2003>>

3.2 EMULSIONES

Es una dispersión coloidal de un líquido en otro inmisible con él. Puede prepararse agitando una mezcla de los dos líquidos ó, preferentemente, pasando la muestra por un molino coloidal llamado homogenizador. Tales emulsiones no suelen ser estables y tienen a separarse en reposo, para impedirlo, durante su preparación se añaden pequeñas cantidades de sustancias llamadas agentes emulsificantes o emulsionantes, que sirven para estabilizarlas. Estas son generalmente jabones de varias clases, sulfatos, y ácidos sulfúricos de cadenas larga o coloides liófilos

3.3 SUSPENSIONES

Una suspensión es un sistema disperso en el que el sólido, las partículas insolubles de vehículo (la fase dispersa) son suspendidas uniformemente por agitación mecánica en la formulación a través del vehículo líquido (la fase dispersante). Las suspensiones farmacéuticas más estables son preparadas por floculación (flóculos de partículas individuales) de las partículas del fármaco en el vehículo donde es insoluble y suspendidas en el vehículo dónde pueden ser fácilmente resuspendidas con leve agitación.

Hay tres clases generales de suspensiones farmacéuticas:

1. Administración oral (referidas a veces como mezclas)
2. Aplicación Externa (lociones tópicas)

3. Inyectables (depósito o parenteral)

3.4 AEROSOLES

El aerosol es un sistema disperso constituido de partículas sólidas o líquidas finamente subdivididas, dispersadas en un gas y rodeadas por el mismo, que se forma cuando se acciona el propulsor de un envase aerosol. Los propulsores usados en los aerosoles son de dos tipos principales: gases licuados (constan de hidrocarburos saturados ó hidrocarburos halogenados) y gases comprimidos (constan de dióxido de carbono, óxido nitroso y nitrógeno). Además de los propulsores también participan los siguientes componentes: Base (tensoactivos, propilenglicol, antioxidantes, Saborizantes, etc.), recipiente (vidrio recubierto de plástico, metálicos, aluminio, acero inoxidable y acero estañado), válvula y difusor. La válvula regula el flujo del producto y asegura el cierre hermético, mientras que el difusor proporciona la salida al producto al actuar sobre la válvula.

3.5 GELES

Los geles son sistemas semisólidos y/o semilíquidos donde los polímeros o moléculas de cadena larga en la fase dispersa son capaces de encruzarse y actuar recíprocamente con sí mismos enrejando la fase dispersante dentro de una estructura membranal. Cuando se enfrían algunos soles liófilos por ejemplo, gelatinas, pectinas o una solución medianamente concentrada de jabón o cuando se agregan electrolitos, en condiciones adecuadas, a ciertos soles liófilos, por ejemplo: óxido férrico hidratado, óxido aluminico hidratado o sílice, todo el sistema se gelifica formando una jalea aparentemente homogénea que recibe el nombre de gel. Se forman geles cuando se intentan preparar soluciones relativamente concentradas de grandes polímeros lineales. La formación de los geles se le llama "gelificación".

En general, la transición de sol a gel así como el aumento de viscosidad es un proceso gradual.

Los geles se clasifican de la siguiente manera:

1. Elásticos o no elásticos o
2. rígidos.

En realidad, todos los geles poseen elasticidad apreciable, y la división citada se refiere más bien a la propiedad del producto obtenido cuando se seca el gel. La deshidratación parcial de un gel elástico, como un gel de gelatina, conduce a la formación de un sólido elástico, por medio del cual puede regenerarse el sol original añadiéndole el disolvente, éstos sólidos secos o semisecos se denominan xerogeles. Los precipitados gelatinosos de los óxidos metálicos hidratados no tienen en realidad una estructura diferente de la de los geles no elásticos correspondientes. La diferencia esencial es en que éstos tienen todo el líquido de dispersión incluido en la estructura semisólida, lo cual no ocurre en el precipitado gelatinoso. Si las condiciones son tales que las partículas coloidales se juntan lentamente, es posible que se forme un gel, pero la coagulación rápida ira acompañada por la formación de un precipitado.

Se ha propuesto otra clasificación de los geles basados en el efecto del calor. Si el cambio producido calentando es invertido por enfriamiento se dice que el gel es térmicamente reversible, en el caso contrario, el gel es térmicamente irreversible. Pertenecen al primer grupo la nitrocelulosa en diversos líquidos orgánicos y gelatina en agua, en el segundo están los sistemas de albúmina de huevo y sílice hidratada en agua. La diferencia entre los dos tipos se debe indudablemente a cambios químicos, como la formación del enlace de hidrógeno que se produce cuando se calientan geles térmicamente irreversibles. << Mariano C., 2002, pp. 240-244 >>

CAPÍTULO 3. FENÓMENOS INTERFACIALES EN SISTEMAS DISPERSOS POLIFÁSICOS

1. GENERALIDADES SOBRE FENÓMENOS INTERFACIALES

Es de gran importancia conocer cuales son las fenómenos interfaciales que se manifiestan en los distintos tipos de dispersiones polifásicas (como se mencionara más adelante), así como la funcionalidad que presentan los surfactantes que por medio de sus propiedades de adsorción y agregación logran controlar las propiedades de dichos sistemas, permitiendo que las formulaciones farmacéuticas líquidas ó semisólidas (emulsiones, suspensiones, ungüentos, cremas) se mantengan a una estabilidad y consistencia durante su empleo.

Un *fenómeno interfacial*, es aquel que se produce en una interfase o cuya existencia está ligada a la presencia de una interfase. Una *interfase* es el límite entre dos fases inmiscibles. La propiedad más relevante de la interfase es su área, la cual es en general grande en la mayoría de las aplicaciones de interés. Al dispersar una fase en otra, se obtienen varios sistemas, llamados dispersiones en forma genérica, como son las emulsiones (dispersiones líquido-líquido), suspensiones (dispersiones sólido-líquido), etc.

En la mayoría de los libros de texto se encuentra un empleo equivalente en las palabras "superficie" e "interfase" particularmente en la literatura anglosajona. En el presente se hace distinción entre el uso de estas palabras guardando el vocablo "superficie" para el caso del límite entre una fase condensada (líquido o sólido) con una fase no condensada (gas y eventualmente vacío). En cuanto a la palabra "interfase" se aplica al límite entre dos fases condensadas (líquidos inmiscibles o un líquido y un sólido).

En la mayoría de las aplicaciones de interés se encuentra en la interfase un tercer tipo de sustancia llamada *surfactante*. Estas sustancias permiten controlar las propiedades del sistema y según el caso y el uso se califican como emulsificante, dispersante, espumante, humectante, solubilizante, etc. El surfactante juega un papel de primera importancia en los sistemas que poseen una fase continua líquida en la cual el surfactante puede migrar por convección o difusión: las espumas, las emulsiones y las suspensiones. El término tensoactivo se limita a una de estas propiedades por su acción sobre la tensión.

El término "*dispersión polifásica*" no trata solamente de dos fases inmiscibles que presentan una interfase entre sí, sino que en muchos casos el fenómeno de interés involucra dos interfases, y por tanto tres fases (distintas o no). Por ejemplo algunos de los sistemas de dispersión polifásica pueden ser los sistemas complejos, entre los cuales se pueden mencionar los siguientes:

- Cuando la fase dispersada es dispersible en dos fases continuas
- Cuando existen dos o mas fases dispersadas en una fase continua
- Cuando una primera fase interna está dispersada en las gotas de otra fase dispersada como en el caso de una emulsión múltiple

En este capítulo se estudiarán algunos de los fenómenos interfaciales presentes en sistemas de dispersión polifásica, en los cuales existe una fase líquida y otra fase que puede ser un gas, líquido o sólido.

2. TENSION SUPERFICIAL

La Tensión Superficial se puede definir cuantitativamente de la siguiente manera:

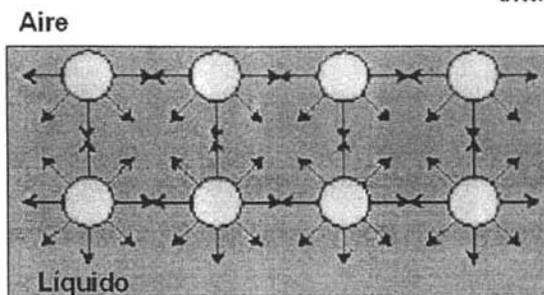
Es la energía que debe realizarse para llevar moléculas en número suficiente desde el interior del líquido hasta la superficie para crear una nueva unidad de superficie. Sus unidades son de energía por unidad de área (Joule/m^2 ; Ergios/cm^2).

La tensión superficial se manifiesta en la interfase líquido- vapor y tiene su origen en la discontinuidad de las fuerzas atractivas de Van der Waals que existen entre las moléculas de la superficie. Dichas fuerzas son continuas en el seno de la solución ó del líquido.

1. Las moléculas de superficie del líquido están sujetas a una fuerza neta que las atrae hacia el interior, más denso

2. Las moléculas de un líquido se pueden mover rápidamente y respondiendo a esta fuerza se desplazan desde la superficie hacia el interior

3. En cuestión de segundos se crea una nueva superficie y esta zona superficial se queda con un menor número de moléculas, existiendo en ella una menor densidad que en el resto del líquido



4. En respuesta a este gradiente de densidad se establece rápidamente un flujo de moléculas de la zona de alta densidad a la de más baja densidad

5. Se llega así a un equilibrio continuo y dinámico el cual la velocidad de migración desde la superficie hacia el interior se contrarresta con una difusión de igual velocidad hacia la superficie

Figura 3.- Representación esquemática de las Fuerzas de atracción entre las moléculas de la superficie y las del interior del líquido

<< <http://depa.pquim.unam.mx/~tunda/gralitensoactivos.html>. Mayo 2003. >>

Las moléculas que sufren atracción entre ellas, es necesario que se les proporcione energía para mantenerlas separadas. En la zona de superficie (dado que la densidad molecular es menor) dos moléculas están más separadas que otras dos moléculas del interior del líquido, por lo que la

energía potencial⁷ que corresponde a un par de moléculas es mayor en la superficie del líquido que en su interior. Este exceso de energía potencial es la causa de la tensión en la superficie. Las moléculas de la superficie del líquido intentan perder este exceso de energía desplazándose hacia el interior por lo que la superficie tiende a contraerse al máximo posible. La contracción de la superficie es un proceso espontáneo y representa el estado de mínima energía. Por tal razón las gotas de un líquido tienden a contraer su superficie al máximo adquiriendo la forma de una esfera, indicando que su superficie se encuentra en tensión.

Consecuentemente, cualquier expansión de la superficie del líquido requiere trabajo, ya que supone un incremento de la energía libre. Este trabajo será el preciso para compensar la energía potencial "en exceso" y será proporcional a la superficie creada:

$$W = \gamma \Delta A \quad (3.1)$$

Donde:

ΔA = es el incremento de superficie creado

γ = es la constante de proporcionalidad ("*Tensión superficial*")

Obsérvese que sus unidades son (al despejar γ) energía por unidad de superficie, pero también suele expresarse como Nw/m y dinas/cm de acuerdo al modelo del bastidor. << Maron H. S., Protton C., 1980. pp.813-815 >>

El trabajo se hará en contra de la tensión superficial del líquido. El valor de γ varía de un líquido a otro, ya que depende de la magnitud de las fuerzas de atracción que existen entre sus moléculas. Por ejemplo:

⁷ **La energía potencial** es la energía almacenada que posee un sistema como resultado de las posiciones relativas de sus componentes. Para proporcionar energía potencial a un sistema es necesario realizar un trabajo. De esta manera, la energía potencial que existe entre dos moléculas es función de la distancia entre ellas. << Enciclopedia Microsoft® Encarta® 2000 >>

- ☑ Si las fuerzas de atracción son débiles, la diferencia de densidad molecular existente entre el interior y la superficie es menor, por lo que también será menor el exceso existente de energía superficial.
- ☑ Si las fuerzas de atracción intermoleculares son mayores, los líquidos tendrán valores más elevados de γ .

La magnitud de las fuerzas de atracción intermoleculares también se refleja en los puntos de ebullición y presiones de vapor. Por ejemplo, los líquidos volátiles de bajo punto de ebullición poseen bajos valores de γ mientras que los valores de γ serán altos para líquidos poco volátiles y de altos puntos de ebullición.

3. TENSION INTERFACIAL

La tensión interfacial se manifiesta en una interfase líquido-líquido, debido a que cuando se mezclan dos líquidos (por ejemplo, éter y agua) que son sólo parcialmente solubles ó inmiscibles entre sí (aceite y agua) se forma una superficie de separación entre ambos. Esta interfase, al igual que la líquido - vapor, se encuentra en un estado de tensión. Por lo que la tensión interfacial es la fuerza por unidad de longitud existente en la interfase entre dos fases de líquidos inmiscibles y de semejante tensión superficial.

La tensión interfacial depende de la magnitud de las fuerzas intermoleculares. Sin embargo, en este caso intervienen las:

- √ Fuerzas homomoleculares existentes en cada uno de dos líquidos
- √ Las fuerzas heteromoleculares que se establecen entre los dos líquidos.

De manera análoga las variaciones en la densidad molecular que se producen en la interfase están directamente relacionadas con la tensión interfacial que se origina en la misma.

Al mezclarse dos líquidos inmiscibles, las fuerzas de atracción homomoleculares en cada uno de ellos tienden a reducir la densidad molecular en la interfase. Este descenso se compensa parcialmente a causa de las atracciones heteromoleculares. El valor de la tensión interfacial entre dos líquidos se encuentra generalmente entre los valores correspondientes de tensión superficial, excepto cuando se produce una interacción entre ambos.

Los cambios en la densidad molecular de la interfase son resultado de la fuerza de las interacciones moleculares y éstas, a su vez, se pueden expresar en función de la tensión superficial. De esta manera, el valor de la tensión interfacial γ_{12} entre dos líquidos con tensiones superficiales de γ_1 y γ_2 se podría expresar como:

$$\gamma_{12} = \gamma_1 + \gamma_2 - W_{12} \quad (3.2)$$

Donde W_{12} , o trabajo de adhesión⁸, es un término que mide el grado de heterointeracción en la interfase entre las moléculas de los dos líquidos y tienen una importancia decisiva en la magnitud de la tensión interfacial.

- ❖ Si el término W_{12} es pequeño, la tensión interfacial será elevada.
- ❖ Si W_{12} está elevado, la tensión interfacial será pequeña.
- ❖ Si W_{12} es mayor que la suma de las dos tensiones superficiales, la tensión interfacial resultará negativa, es decir, que no existirá interfase y los dos líquidos serán miscibles.

Así como la tensión superficial aumenta con las fuerzas homomoleculares de atracción, la tensión interfacial disminuye al aumentar el grado de atracción heteromolecular. Por ejemplo: El benceno y el ciclohexano, poseen tensiones superficiales muy similares, pero producen tensiones interfaciales muy diferentes con el agua. Ello se debe a que el benceno posee orbitales π que

⁸ La palabra **adhesión** se define como la atracción mutua entre superficies de dos cuerpos (diferentes) puestos en contacto. Es aplicativo a las fuerzas de adhesión que unen una sustancia a una superficie.

pueden interactuar con el agua, a diferencia del ciclohexano, que interactúa en menor medida.

4. EXCESO DE SOLUTO SUPERFICIAL (ECUACIÓN DE GIBBS)

La ecuación de adsorción de Gibbs es una expresión termodinámica que relaciona la concentración superficial del surfactante con respecto a la tensión superficial. Gibbs demostró que la actividad superficial era debido a una distribución desigual de soluto entre la superficie y el seno de la solución. Por razones termodinámicas dedujo que, si un soluto distribuido de igual forma en la superficie contiene Γ moles de soluto por 1 cm^2 de exceso que el que presenta el seno de la solución, entonces para soluciones diluidas el exceso de soluto superficial, Γ , en condiciones de equilibrio debe ser:

$$\Gamma = -\frac{c}{RT} \left(\frac{\partial \gamma}{\partial C} \right)_{T,P} \quad (3.3)$$

o bien

$$\Gamma = -\frac{I}{RT} \left(\frac{\partial \gamma}{\partial \ln C} \right)_{T,P} \quad (3.4)$$

Donde:

Γ = exceso de soluto en la superficie del líquido (moles/cm²)

c = concentración de la solución

R = Constante de los gases

T = temperatura absoluta

$(\partial \gamma / \partial C)$ = cambio de la tensión superficial de la solución con respecto a la concentración.

La ecuación (3.3) es la ecuación de adsorción de Gibbs ó ecuación de exceso superficial. A partir de esta ecuación se pueden considerar tres casos:

Primer caso: Si $(\partial\gamma/\partial C)$ es positivo, entonces el Γ es negativo y esto significa físicamente que la concentración del soluto en el seno de la solución es mucho mayor que en la superficie del líquido, consecuentemente no hay adsorción. Observe el caso a) de la figura 4.

Segundo caso: Si $(\partial\gamma/\partial C)$ es igual a cero, entonces el Γ es igual a cero y esto significa físicamente que la concentración del soluto en el seno de la solución es igual a la concentración del soluto en la superficie del líquido. Observe el caso b) de la figura 4.

Tercer caso: Si $(\partial\gamma/\partial C)$ es negativo, entonces el Γ es positivo y esto significa que la concentración del soluto en la superficie del líquido es mucho mayor que la que hay en el seno de la solución, por lo tanto si hay adsorción. Observe el caso c) de la figura 4.

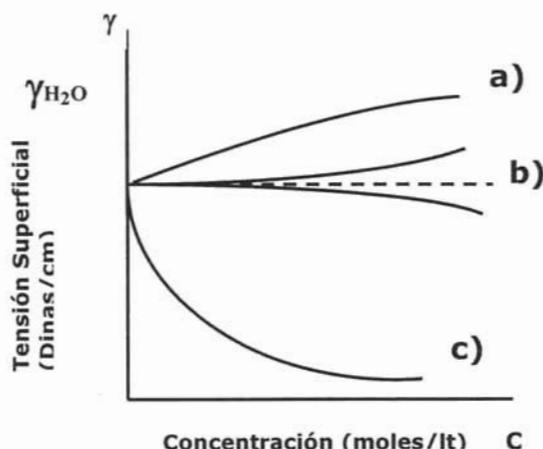


Figura 4.- Gráfica de tensión superficial como función de la concentración para la adición de 3 tipos de soluto de diferente naturaleza, en agua.

5. SURFACTANTES

5.1 DEFINICION

Los surfactantes son sustancias químicas cuyas moléculas poseen a la vez un grupo polar (parte liofílica) y un grupo apolar (parte liofóbica), con tendencia a orientarse "convenientemente" en la interfase formando una película adsorbida. Esta adsorción en la interfase es la que disminuye la tensión superficial o interfacial en dispersiones polifásicas. <<<http://depa.pquim.unam.mx/~tunda/gralitensoactivos.html>, Mayo 2003>>

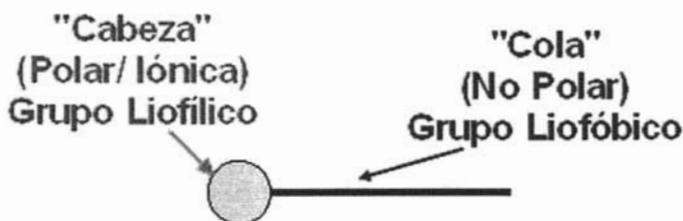


Figura 5.- Esquema de la estructura de un surfactante
<<<http://www.mixing.net/namf/conferences/2000-AIChE-Fall/follen.pdf>, Mayo 2003>>

El grupo polar es un grupo funcional que puede contener heteroátomos como O, S, N o P y cuyos grupos polares son el carboxilato, sulfonato, sulfato, amonio y fosfato. Los grupos hidroxilo y éter deben tener un cierto orden de multiplicidad para producir un grupo polar apropiado (poliol, poliéter). En cuanto al grupo apolar es una cadena hidrocarbonada de tipo alquilo ó alquil-arilo con 12 a 20 átomos de carbonos.

La parte hidrocarbonada de una molécula de tensoactivo es una cadena hidrofóbica y que por fuertes interacciones (fuerzas de Van der Waals) entre las moléculas del agua, hacen que la cadena hidrocarbonada sea empujada hacia fuera del medio acuoso. La porción polar o iónica de la molécula corresponde a la cabeza hidrofílica, cuando interacciona con el agua vía dipolo-dipolo o ion-dipolo se solvata. Estas dos fracciones de la molécula se pueden

encontrar en distinta proporción, lo cual determina si el compuesto es hidrosoluble o liposoluble además de determinar sus distintas aplicaciones.

¿QUÉ ES EL CARÁCTER ANFÍFILO?

Un anfífilo es una sustancia química cuya molécula posee una afinidad a la vez por las sustancias polares y apolares. De esta manera los surfactantes pertenecen a esta clase de sustancias anfífilas por ser especies químicas que poseen a la vez un grupo polar y un grupo apolar. Los surfactantes anfífilos se adsorben preferencialmente en una superficie o una interfase.

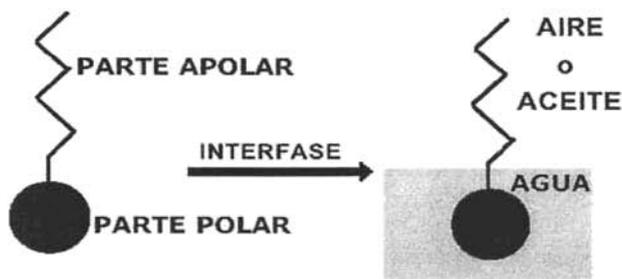


Figura 6.- Esquema de la Ubicación de la molécula de surfactante en la interfase

<<<http://www.firp.ula.ve/cuadernos/S122N.pdf>, Mayo 2004>>

En la figura 6, muestra que la ubicación a la interfase es la única forma que tiene un surfactante para satisfacer su doble afinidad grupo hidrofílico- agua y grupo apolar-aceite. Si el surfactante está dentro del seno de la fase acuosa, su grupo polar está rodeado de moléculas de agua (solvatación) lo que es favorable para su solubilización. Si el surfactante está disuelto en una fase oleica, su grupo apolar posee interacciones con el solvente pero no su grupo polar.

Las interacciones entre el grupo polar ionizado o el agua son diez veces más intensas que las interacciones apolares. En consecuencia un balance de interacciones polar-apolar implica que un surfactante posea un grupo apolar netamente más grande que su grupo polar ionizado (carboxilato, sulfonato,

sulfato, amonio, fosfato, etc.), por esta razón un surfactante se esquematiza a menudo con una pequeña "cabeza" polar y una larga "cola" apolar.

5.2 CLASIFICACION DE LOS SURFACTANTES

5.2.1 POR SU COMPORTAMIENTO IONICO

Generalmente los surfactantes son clasificados de acuerdo a su ionización que presentan en medio acuoso, considerando que la porción polar de la molécula, puede o no disociarse y de la carga que puede presentar el ion surfactante. De esta manera los surfactantes de acuerdo a su comportamiento iónico en medio acuoso se clasifican en:

1. Surfactantes iónicos
2. Surfactantes no iónicos

1. Surfactantes iónicos:

Es el grupo formado por aquellos cuya cabeza polar puede ionizarse ó disociarse en agua. A su vez este grupo de surfactantes pueden ser clasificados en:

- ♣ Aniónicos (ión surfactante cargado negativamente)
- ♣ catiónicos (ión surfactante cargado positivamente)
- ♣ anfotéricos (poseen a la vez las dos cargas: positiva y negativa)

2. Surfactantes no iónicos:

Es el grupo formado por aquellos cuya porción polar no se puede ionizar. El comportamiento de estos surfactantes no está constituido por una carga. Los surfactantes no iónicos son considerados como aquellos que aportan una mayor estabilidad al sistema (poliméricos), debido a que incrementan la viscosidad del mismo.

5.2.1.1 Surfactantes iónicos

5.2.1.1.1 Surfactantes aniónicos

5.2.1.1.1.1 Definición

Los surfactantes aniónicos son moléculas que presentan una carga negativa (anión) sobre la parte hidrofílica (polar). Están constituidos por una cadena alquílica lineal o ramificada que consta generalmente de 10 a 14 átomos de carbono. <<<http://tenoch.pquim.unam.mx/academico/fs/coloides.htm>, Abril 2003.>>

5.2.1.1.1.2 Grupos aniónicos

Los surfactantes aniónicos usados principalmente son aquellos que contienen *iones carboxilato, sulfato y sulfonato*. El grado de solubilidad en el agua es afectado grandemente por la longitud de la cadena alquil y por la presencia de doble enlaces. Dependiendo de la clase química y la concentración, este grupo de surfactantes puede ser irritante en ciertas condiciones.

a) Iones alquil Carboxilatos

Los alquil carboxilatos llamados comúnmente "jabones", responden a la fórmula general $\text{RCOO}^- \text{M}^+$. Los jabones son sales de ácidos grasos de cadena larga (por ejemplo, estearatos, oleatos...) con metales alcalinos, (divalentes o trivalentes), amonio y aminas (estearato de trietanolamina).

b) Iones alquil sulfatos

Los alquil sulfatos responden a la fórmula general $\text{ROSO}_3^- \text{M}^+$, en donde R es una cadena hidrocarbonada, y M^+ es generalmente sodio o trietanolamina. El más conocido de este grupo es el *lauril sulfato de Sodio* (su sinónimo es Dodecil sulfato de Sodio), empleado extensamente en preparaciones

farmacéuticas como solubilizante, agente humectante y emulsificante. También se emplean otras sales de Lauril sulfato, como son el *mono-*, *di-*, y *Lauril sulfato de trietanolamina (TEA)*, *amonio*, ó el *Lauril sulfato de Magnesio*. <<

Nielloud F., Marti-Mestres G., 2000, pp.3-5>>

c) Iones alquil sulfonatos

Los sulfonatos son un grupo de compuestos donde el átomo de azufre está unido directamente al átomo de carbono, responden a la fórmula general de $RSO_3^-M^+$. Los alquil sulfonatos se utilizan muy poco como agentes emulsificantes, se prefiere su utilización como detergentes y humectantes. Entre ellos se puede citar al *dioctil sulfosuccinato sódico*.

Lipofílico Hidrofílico
 $CH_3(CH_2)_{14}COO^-Na^+$

Jabones álcali
(Palmitato de Sodio)

$CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7COO^-NH^+(CH_2CH_2OH)_3$

Aminas para la obtención de
Jabones (Oleato de Trietanolamina)

$CH_3(CH_2)_{11}OSO_3^-Na^+$
Alquil Sulfatos
(Lauril Sulfato de Sodio)

Figura 7.- Algunas estructuras de Surfactantes aniónicos

Así mismo estos surfactantes aniónicos pueden ser subclasificados de acuerdo a la manera en que el grupo aniónico está ligado a la parte hidrófoba de la molécula, como son:

- Grupos aniónicos unidos directamente a la unidad hidrófoba.-Jabones de ácidos grasos, alquil sulfatos, alquil sulfonatos, alquil aril sulfonatos, α -Sulfonyl ácidos grasos, alquil sulfatos secundarios y alquil fosfatos.

- ☑ Grupos aniónicos unidos por enlaces ésteres.- Sulfatos de monoglicérido, dialquil sulfosuccinatos, polietilenglicol éster sulfato e isotionatos.
- ☑ Grupos aniónicos unidos por enlaces éteres.- Alquil éter sulfatos, fenol éter sulfatos y alquil éter carboxilatos.
- ☑ Grupos aniónicos unidos por enlaces amidas.- Alcanolamida sulfatos, taurinas sarcosinatos.
- ☑ Grupos aniónicos unidos por enlaces amídicos. - Imidazol sulfatos. << Zamacona A., 2001, p. 23>>

5.2.1.1.1.3 Técnicas experimentales <<Mendoza J.J., 1985, p.47>>

Las técnicas experimentales para el análisis de Surfactantes Aniónicos son:

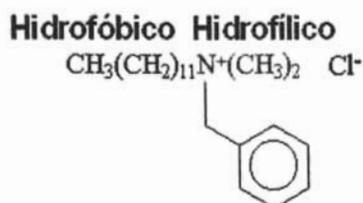
1. Titulación en dos fases
2. Titulación en medio no acuoso
3. Turbidimetría
4. Análisis volumétrico.
5. Cromatografía de Gases.
6. Cromatografía de Capa Fina.
7. Cromatografía Líquida.
8. Espectroscopia / Espectrofotometría.
9. Radiometría.
10. Polarografía.
11. Potenciometría.

5.2.1.1.2 Surfactantes catiónicos

5.2.1.1.2.1 Definición

Los surfactantes catiónicos son moléculas que presentan una carga positiva (catión) sobre la parte hidrofílica (polar). A este tipo de surfactantes catiónicos pertenecen la Cetrimida (bromuro de trimetilcetil amonio), el Cloruro de

Benzalconio (mezcla de cloruros de alquil dimetilbencil amonio, donde los grupos alquil tienen longitudes de cadena de C8 hasta C18.), el estearil dimetilbencil amonio y las sales de amonio cuaternario.



Sales de Amonio Cuaternario
(Cloruro lauril bencildimetil amonio)

Figura 8.- Estructura de un surfactante Catiónico

Entre las propiedades más importantes que poseen los surfactantes catiónicos se pueden considerar los siguientes:

- Este tipo de surfactantes son importantes farmacéuticamente debido a sus características bactericidas, de manera que son usados como desinfectantes ó como preservativos. Pueden ser muy irritantes a los ojos y a la piel. Por esta razón, su uso se limita a la formulación de cremas antisépticas, emulsiones en las que el tensoactivo constituye a la vez el agente emulsificante y el antiséptico.
- Requieren la presencia de un agente emulsificante no iónico para formar emulsiones estables O/W.
- Son incompatibles con los surfactantes aniónicos y pH alcalinos.
- Son aplicados infrecuentemente como emulsificantes.
- El empleo de grupos amonio cuaternario como agentes emulsionantes en cremas es restringido debido a su incompatibilidad con el jabón. Muchos compuestos aniónicos, y otros ingredientes inactivos tales como los polímeros (poliacrilato, carboximetilcelulosa) también son usados en este tipo de formulaciones.

- Los surfactantes catiónicos más principales empleados en preparaciones farmacéuticas son las *sales de amonio cuaternario*. << Nielloud F., Martí-Mestres G., 2000. p.6>>

5.2.1.1.2.2 Técnicas experimentales << Mendoza J.J, 1985, p.48>>

Las técnicas experimentales para el análisis de Surfactantes Catiónicos son:

1. Colorimetría
2. Fotometría
3. Espectrofotometría.
4. Extracción con Solventes
5. Titulaciones Volumétricas
6. Intercambio Iónico
7. Absorción atómica
8. Espectrofotometría U.V.
9. Fluorescencia
10. Polarografía
11. Cromatografía en General
12. Cromatografía en Capa Fina
13. Cromatografía Líquida de Alta Presión. (HLPC).

5.2.1.1.3 Surfactantes anfotéricos

Los surfactantes anfotéricos, son moléculas cuya porción polar presenta carga positiva y negativa. A este tipo de surfactantes anfotéricos pertenecen la lecitina, albúmina sérica polisorbato 80, metilcelulosa, betaína, entre otros.

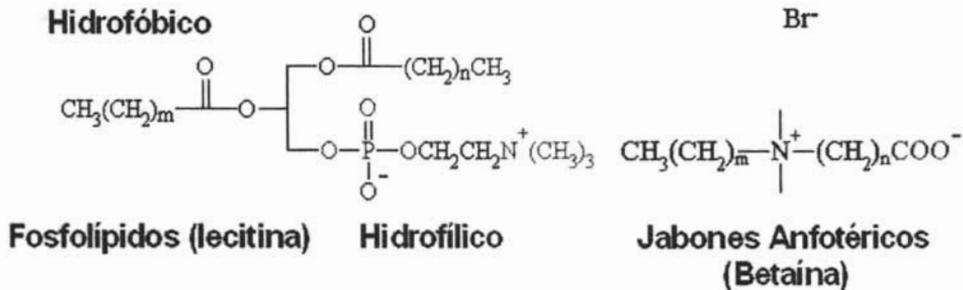


Figura 9.- Estructura de algunos surfactantes anfotéricos

Entre las propiedades más importantes que poseen los surfactantes anfotéricos se pueden considerar los siguientes:

- Actúan dependiendo del medio en que se encuentren, por ejemplo en medio básico son aniónicos y en medio ácido son catiónicos.
- Aunque no se utiliza mucho como emulsificantes, hay que destacar que la *lecitina* es utilizada en emulsiones parenterales, así como la *albúmina sérica*, el *polisorbato 80*, la *metilcelulosa* y la *gelatina*.
- Son usados por su capacidad para reducir la irritación de surfactantes aniónicos.
- En el campo de los cosméticos, estos surfactantes son con frecuencia aplicados en formulaciones para la piel o para el cabello como detergentes relativamente suaves.
- Los surfactantes anfotéricos son muy usados en productos cosméticos.

<< Nielloud F., Marti-Mestres G., 2000, p.11>>

5.2.1.1.3.1 Técnicas experimentales << Mendoza J.J., 1985, p.50>>

Las técnicas experimentales para el análisis de Surfactantes anfotéricos son:

1. Cromatografía de Gases
2. Titulación Potenciométrica
3. Espectrometría de Masas

4. Cromatografía Líquida de Alta Resolución en Fase Invertida
5. Espectrofotometría
6. Extracción con solventes.

5.2.1.1.4 Surfactantes no iónicos

Los surfactantes no iónicos son moléculas en las cuales el grupo que presenta actividad superficial no está cargado.

Los principales grupos usados en esta categoría son:

1. Ésteres de polioli (Ésteres de glicerol, glicol y derivados de Sorbitan)
2. Éteres y ésteres de polióxido de etileno (Poliéter ó poliéster)
3. Alcoholes lineales etoxilados
4. Alquil fenoles etoxilados
5. Derivados de aminas y amidas

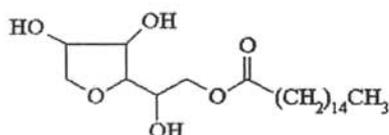
TABLA 3: EJEMPLOS DE SURFACTANTES NO IÓNICOS

Surfactante	Nombre Comercial
Monoestearato de Sorbitan	Emasol 310
Monolaurato de Sorbitan	Span 20
PEG (4-5) p-t-octil fenol	Triton x-45
PEG (10) alcohol estearílico	Brij 76
PEG (9-10) nonil fenol	Triton N-101
PEG (20) monoestearato de Sorbitol	Tween 60
PEG (20) monooleato de Sorbitol	Tween 80
PEG (20) alcohol cetílico	Brij 58

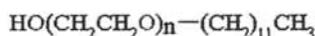
Cualquier surfactante no iónico debe ser un producto de reacción de cualquiera de los siete mecanismos posibles para su fabricación:

1. Producto de reacción entre óxido de etileno y alcohol graso
2. Producto de reacción entre óxido de etileno y alquil fenoles
3. Producto de reacción entre óxido de etileno y óxido de propileno con alcoholes.
4. Producto de reacción de ácidos grasos con mono y biaminas funcionales

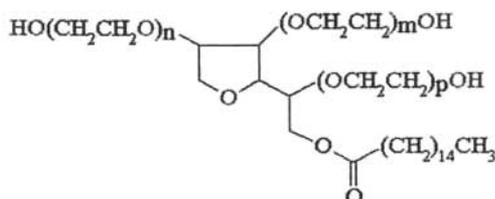
5. Producto de reacción de óxido de etileno con ácidos grasos.
6. Sulfato, fosfato y otros ésteres de poli (etilenglicol) monoalquil éteres.
7. Productos de reacción de óxido de etileno con alcohol polihídrico de ácidos grasos- ésteres de azúcar.



Span: Esters de Sorbitan
de ácidos grasos
(Monopalmitato de Sorbitan)



Brij: (PGE) Éter
(PEG-200, lauril éter, Brij 30)



Polisorbatos, Tweens: PEG- Esters de Sorbitan
de ácidos grasos
(PEG-200- monoestearato de Sorbitan, Polisorbato 60)

Figura 10.- Estructuras de algunos Surfactantes no iónicos

Entre las propiedades más importantes que poseen los surfactantes no iónicos se pueden considerar los siguientes:

- Los surfactantes no iónicos no se disocian en agua, pero son solubles en ella.
- Esta clase de surfactantes posee propiedades hidrófilas que dependen de los grupos polifuncionales que forman puentes de hidrógeno.
- Este grupo de surfactantes, presenta baja toxicidad, y son utilizables por vía tópica, oral y parenteral.

- ❑ Estos surfactantes son utilizados en formulaciones para shampoos de bebés y comúnmente son aceptados por no ocasionar irritación a los ojos.
- ❑ Presenta además menores problemas de compatibilidad con otros materiales que los surfactantes iónicos y son menos sensibles a cambios de pH o a la adición de electrólitos. Pueden usarse en medio salino, particularmente en agua dura que contiene iones bivalentes calcio y magnesio.
- ❑ Las características de los surfactantes no iónicos son esencialmente dependientes de las proporciones de los grupos hidrofílicos o hidrofóbicos en la molécula.
- ❑ Es un grupo que integra compuestos tanto hidrosolubles como liposolubles, que permiten obtener emulsiones tanto O/W como W/O. Suele usarse una combinación de ambos con el fin de obtener una película interfacial densa. Como desventaja principal presentan su mayor costo.
- ❑ La porción liofóbica de la molécula suele consistir de un ácido graso saturado ó insaturado o de un alcohol graso. La cadena suele poseer 12-18 átomos de carbono.
- ❑ La porción liofílica (parte polar) consta de grupos funcionales como ester, éter, cetona, epóxidos o grupos de óxido de etileno (poli-óxido de etileno ó de propileno)
- ❑ Variando la proporción de grupos hidrófilos e hidrófobos, se pueden obtener compuestos de diferentes HLB⁹.
- ❑ Los surfactantes liofóbicos ($0 < \text{HLB} < 10$) se conocen por sus características antiespumantes, emulsificantes agua en aceite o agentes humectantes y solubilizantes.
- ❑ Los surfactantes liofílicos ($10 < \text{HLB} < 20$) tiene generalmente características de ser emulsificantes aceite en agua ó solubilizantes.

⁹ **HLB (Balance Hidrofílico- lipofílico)** es una escala empírica propuesta por Griffin que es útil para clasificar los surfactantes no iónicos y para seleccionar las mezclas de surfactantes para la Emulsificación de aceites particulares. << Nielloud F., Marti-Mestres G., 2000, p.7>>

- Debido a las condiciones de su fabricación, estos surfactantes son mezclas generalmente de sustancias asociadas, ya que son a veces variaciones de características entre los diferentes fabricantes y además a veces suelen tener asociados grupos polares lo cual facilita la solubilización.
- Durante muchos años los surfactantes no iónicos han llegado a ser muy importantes en el campo farmacéutico, debido a su capacidad para solubilizar sustancias pobremente solubles y de baja toxicidad.

5.2.1.1.4.1 Técnicas experimentales << Mendoza J.J., 1985, pp.49-50 >

Las técnicas experimentales más comunes para el análisis de surfactantes no iónicos son:

1. Cromatografía de Gases
2. Cromatografía Líquida de Alta Presión.
3. Espectrometría de Masas
4. Cromatografía en Capa Fina
5. Otros tipos de Cromatografía
6. Espectrometría Visible y UV.
7. Espectroscopia Infrarroja
8. Fluorescencia de Rayos - X
9. Resonancia Magnética Nuclear
10. Potenciometría.
11. Polarografía
12. Absorción Atómica.

5.2.2 POR SU MECANISMO DE ACCIÓN

Los surfactantes también denominados tensoactivos (por su acción que ejerce en la tensión interfacial en un sistema de dispersión), son empleados para estabilizar emulsiones. De esta manera los tensoactivos pueden ser

clasificados de acuerdo a su mecanismo de acción, esto es, por el tipo de película que forman en la interfase, como son:

- ❖ Películas monomoleculares
- ❖ Películas multimoleculares
- ❖ Películas de partículas sólidas

a) Películas monomoleculares.-

Estos tensoactivos forman una monocapa de moléculas o iones adsorbidos a la interfase aceite/ agua. De acuerdo con la ley de Gibbs, la presencia de un exceso interfacial requiere una reducción de la tensión interfacial, asegurando a su vez una emulsión más estable debido a la reducción proporcional de energía libre superficial. Si el tensoactivo que forma la monocapa está ionizado, los glóbulos fuertemente cargados se repelen mutuamente aumentando la estabilidad del sistema. Con tensoactivos no iónicos las partículas también pueden estar cargadas por adsorción de uno o más iones específicos desde la solución.

b) Películas multimoleculares.-

Los coloides liófilos hidratados forman películas multimoleculares alrededor de las gotitas de la fase oleosa dispersa. Estos coloides se adsorben en una interfase y pueden considerarse tensoactivos que no reducen apreciablemente la tensión superficial, su eficacia depende de su capacidad para formar películas multimoleculares fuertes y coherentes que recubren las gotitas y las hacen muy resistentes a la coalescencia, incluso en ausencia de un potencial Superficial bien desarrollado. Además cualquier hidrocoloide¹⁰ no adsorbido a la interfase aumenta la viscosidad de la fase acuosa continua lo que aumenta la estabilidad de la emulsión.

¹⁰ **Hidrocoloide:** Los hidrocoloides son polímeros hidrofílicos, de origen vegetal, animal microbiano ó sintético, que generalmente contienen grupos hidrófilo y pueden ser polielectrólitos. Entre sus propiedades destacan la viscosidad y el enlazamiento de agua, además de estabilizar emulsiones y mejorar las propiedades organolépticas << González L., 2003, pp. 49-50 >>

b) Películas de partículas sólidas.-

Las partículas sólidas pequeñas humectadas hasta cierto punto por fases líquidas acuosas y no acuosas actúan como agentes emulsionantes. Si las partículas son demasiado hidrófilas permanecen en la fase acuosa, si son demasiado hidrófobas se dispersan completamente en la fase oleosa. Otro requisito es que estas partículas son pequeñas con relación a las gotitas dispersadas, y deben de ser adsorbidas en la interfase. << Zamacona A., 2001, pp.21-22 >>

5.3 PROPIEDADES DE LAS SOLUCIONES DE SURFACTANTES

Los surfactantes poseen dos propiedades fundamentales, como son:

- Son capaces de ser atraídos a una interfase mediante el fenómeno de “adsorción”.
- Son capaces de asociarse para formar polímeros de agregación llamados micelas.

5.3.1 ADSORCION

La adsorción es un fenómeno espontáneo impulsado por la disminución de energía libre del surfactante al ubicarse en la interfase y satisfacer parcial o totalmente su doble afinidad. Tal adsorción ocurre también cuando una sola afinidad está satisfecha como en el caso de la adsorción en la superficie aire-agua o líquido-sólido.

En soluciones acuosas, el proceso de adsorción que retiene las moléculas anfipáticas (sinónimo de anfífilo) en las interfases líquido- líquido, líquido-vapor o líquido-sólido se debe a un efecto en la disolución acuosa. Esto corresponde al reordenamiento de las moléculas de agua en las zonas circundantes a la cadena hidrocarbonada y no a la falta de interacciones atractivas entre ambas.

Una manera de describir la situación preferente y orientación que tienen las moléculas anfifílicas, es de la siguiente manera:

1. Un compuesto tensoactivo posee un grupo hidrofílico, lo cual le permitirá introducir algunas moléculas con el grupo hidrocarbonado en el agua.
2. Las moléculas de agua próximas a esta cadena están sujetas a una fuerza de cohesión que tiende a separarlas de la misma. Estas fuerzas son mayores que las fuerzas de adhesión que tiende a mantenerlas cerca de la cadena hidrocarbonada.
3. Las moléculas de agua se mueven llevadas por la fuerza más importante y se crea, así una región acuosa de densidad más baja en torno a esta cadena.
4. Las moléculas de agua en la proximidad de la cadena hidrocarbonada poseen una energía de repulsión superior a aquellas en el resto del agua, ya que existe un número menor de moléculas de aguas vecinas.
5. Las moléculas de agua se acomodan de tal forma que pueden mantener los puentes de hidrógeno entre ellas, habiendo menos estados configuracionales, que disminuyan la entropía del agua y aumenten su energía libre.
6. La interfase liofóbica induce efectos de orden que se corresponden con una disminución de entropía.

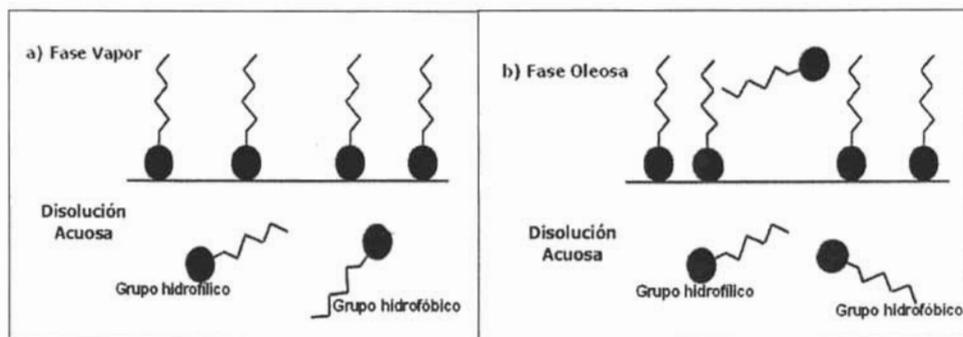


Figura 11.- Esquema del proceso de adsorción de moléculas anfipáticas en la interfase.
a) Interfase vapor-líquido y b) Interfase fase acuosa -fase oleosa

¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS DE LA ADSORCIÓN DE LAS MOLÉCULAS DE TENSOACTIVO A LA INTERFASE?

Una de las consecuencias de la adsorción de las moléculas de tensoactivo a la interfase es que algunas de las moléculas de agua que se sitúan en la interfase, son reemplazadas por hidrocarburos u otros compuestos no polares. Dado que las fuerzas intermoleculares de atracción entre el agua y estas moléculas es menor que la existente entre dos moléculas de agua, se reduce la tensión superficial o la interfacial.

5.3.2 ASOCIACIÓN

La segunda propiedad fundamental de los surfactantes en solución acuosa es su capacidad de *auto-asociación*.

Las primeras moléculas de surfactante presentes en una solución tienen una fuerte tendencia a migrar hacia una interfase y adsorberse en ella, debido al efecto hidrófobo (sustracción de la cola apolar (hidrocarbonada) del medio acuoso). La formación de una monocapa (moléculas de surfactantes arregladas en forma geométrica apropiada de acuerdo a su orientación polar-apolar y a las atracciones o repulsiones) regularmente densa de surfactante en una interfase es la primera manifestación de la tendencia a asociarse. De esta manera la asociación espontánea de un compuesto anfífilo se produce por el mismo mecanismo por el que tiene lugar su adsorción. La causa es la mayor energía de las moléculas de agua que se encuentran rodeando una cadena hidrocarbonada. Así cualquier proceso que sustraiga esta cadena del agua que la rodea reduce la energía y ocurre espontáneamente.

Cuando la concentración de surfactante aumenta en la fase acuosa, se produce rápidamente la saturación del área interfacial, y como consecuencia el número de moléculas disueltas tiende a aumentar. A partir de cierta

concentración, llamada concentración micelar crítica, el surfactante produce estructuras poliméricas de asociación llamadas micelas.

¿QUÉ ES LA CONCENTRACION CRÍTICA MICELAR (CMC)?

Es la concentración a partir de la cual las fuerzas que favorecen la formación de las micelas (efecto hidrófobo), dominan a las fuerzas que se oponen a esta (repulsión entre partes polares). Por ejemplo en la figura 12, se representa la acción de los tensoactivos sobre la tensión superficial. En el gráfico a), se observa que al aumentar la concentración de tensoactivo en agua, la tensión superficial disminuye (línea AB) debido a que las moléculas se adsorben en la superficie del agua. Al agregar más tensoactivo se alcanza el punto B donde las moléculas están totalmente empaquetadas en la superficie, de forma totalmente vertical, con la parte hidrofílica orientada hacia el agua y la parte lipofílica hacia el aire. Si se continúa agregando tensoactivo, no caben más moléculas en la superficie, y se agregan en estructuras denominadas micelas; la tensión superficial no disminuye más y permanece aproximadamente constante (línea horizontal BC). La concentración a la que comienza la formación de micelas (punto B) se llama Concentración Micelar Crítica (CMC) y es la concentración a la cual, ocurren los cambios fisicoquímicos. Para que una molécula sea tensoactivo su afinidad por la interfase debe ser mayor que su afinidad por el interior del líquido, es decir, el número de moléculas debe ser mayor en la superficie que en la disolución.

<<<http://www.fyb.uba.ar/Farmacotecnia%20/Sistemas%20dispersos.htm-101k>, Marzo 2003. >>

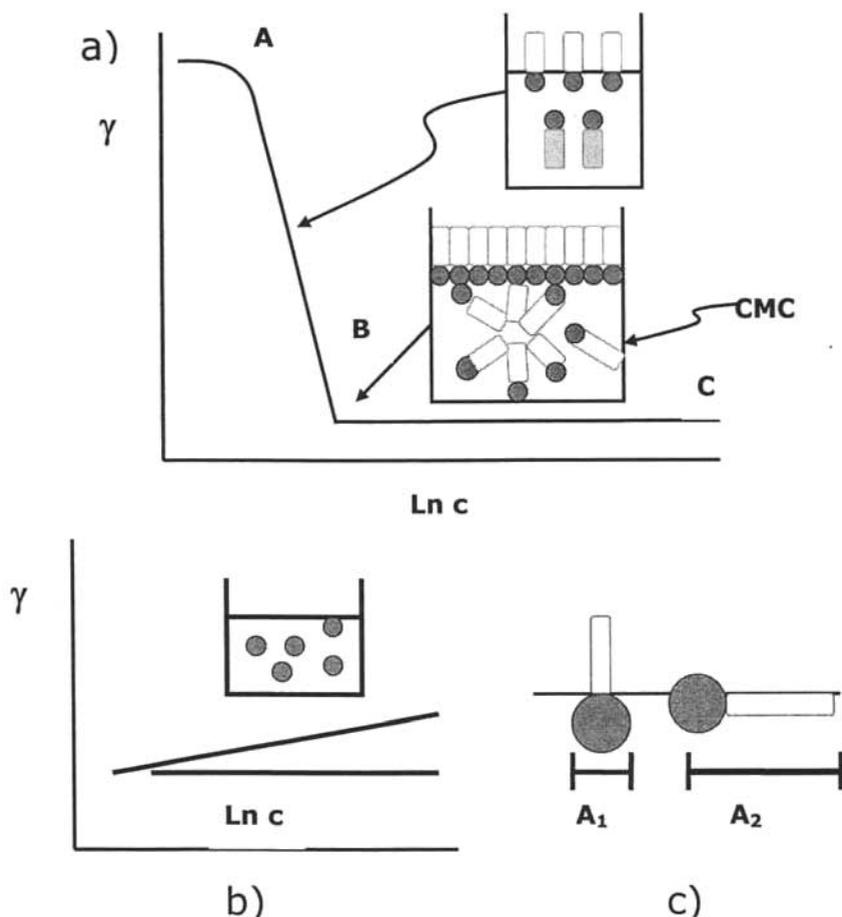


FIGURA 12.- Gráficas que representan la relación entre la tensión superficial y el logaritmo de la concentración. a) Tensoactivo, b) Moléculas sin capacidad tensoactiva, c) Comparación del área que ocupa una molécula en la superficie en posición vertical (A_1) y horizontal (A_2).

¿QUÉ SON LAS MICELAS?

Las Micelas son agregados coloidales de tamaño (con diámetro equivalente en los límites de 30-100 Å) y forma variable (desde dímeros hasta 50 o más moléculas) producidas por un mecanismo de asociación (moléculas de tensoactivo) denominada Interacción Hidrofóbica. Estos tensoactivos agregados a partir de una determinada concentración (CMC), y que dan lugar a partículas

de tamaño coloidal son también denominados coloides de asociación. << Vila J., 2001, p.220 >>

Los tensoactivos tienden a concentrarse en la interfase disminuyendo, por lo tanto la energía libre de la superficie, de tal manera que la tensión superficial se reduce considerablemente. Las micelas formadas en soluciones diluidas de tensoactivo son aproximadamente esféricas y contienen varias decenas de moléculas orientadas de tal forma que la parte apolar del surfactante es sustraída al ambiente acuoso. Al aumentar la concentración de tensoactivo las micelas aumentan de tamaño. Siendo demasiado grandes para conservar la forma esférica, adoptan estructuras elipsoidales, cilíndricas y finalmente laminares.

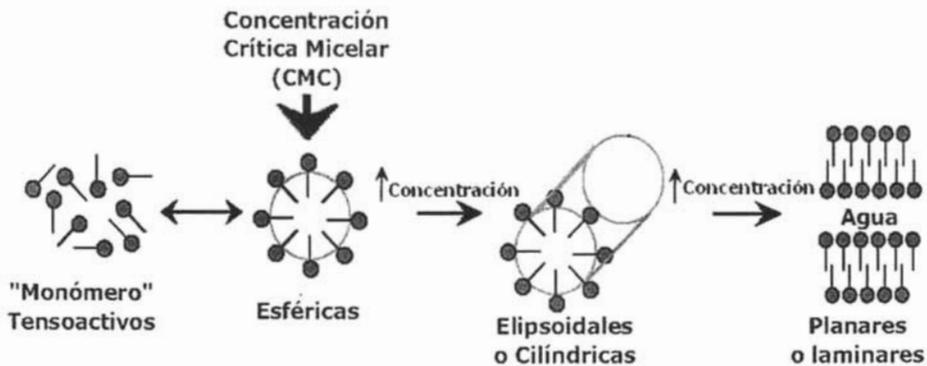


Figura 13.- Representación Esquemática de las Micelas que se forman en sistemas Agua-Tensoactivo a medida que aumenta la concentración de este último

<<<http://www.firp.ula.ve/cuadernos/S122N.pdf>, Mayo 2004>>

Estas fases afectan a la viscosidad y a la reología de la formulación, así como a la solubilidad del principio activo.

Entre las características más importantes de las micelas se pueden mencionar las siguientes:

- ♣ Las micelas pueden estar integradas por un número n de moléculas

- ✦ Su tamaño es variable, dependiendo de la naturaleza del tensoactivo, de la concentración, de la temperatura y de iones presentes.
- ✦ Estas soluciones micelares son dinámicas, las moléculas son objeto de continuas reestructuraciones.

La facilidad de formar micelas depende del tensoactivo y decrece en el siguiente orden:

No iónico > anfótero > iónico.

Por ejemplo:

↳ Las micelas no iónicas están formadas por una parte central donde se sitúan las cadenas de hidrocarburos no polares, y una capa formada por cadenas de polioxietileno largas y flexibles. El manto parcialmente polar interacciona con el agua y, en consecuencia, las micelas están muy hidratadas. La deshidratación por elevación de la temperatura produce la precipitación del tensoactivo enturbiando la disolución. El amplio manto de hidratación proporciona un lugar de solubilización para muchos compuestos.

↳ En líquidos no polares, los tensoactivos pueden formar micelas invertidas, donde las cabezas polares se dirigen hacia el centro y la parte no polar hacia el medio dispersante. Como ejemplo podemos citar: el dioctilsulfosuccinato de sodio y los monoésteres del sorbitano, cuando se dispersan en aceites u otros líquidos no polares.

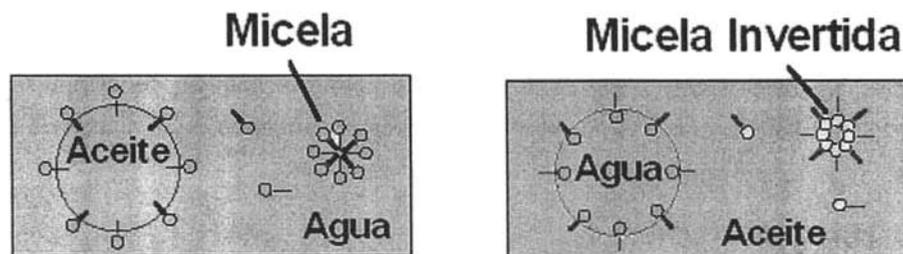


Figura 14.- Estructura de Micelas esféricas normales e Invertidas

<< <http://www.mixing.net/namf/conferences/2000-AIChE-Fall/folien.pdf>, Mayo 2003>>

La evidencia de la existencia de micelas en soluciones acuosas se obtiene mediante la medida de las propiedades Coligativas:

- ♣ presión osmótica
- ♣ disminución de la presión de vapor
- ♣ elevación del punto de fusión
- ♣ disminución del punto de congelación

Estas propiedades dependen únicamente de la concentración del tensoactivo en la disolución, sean éstas iones, moléculas, macromoléculas o micelas. A medida que los iones o moléculas disueltas se asocian, la concentración de unidades osmóticas pierde su proporcionalidad a la concentración total de soluto.

¿QUÉ ES EL COEFICIENTE OSMÓTICO?

El coeficiente osmótico se define como la relación entre la propiedad coligativa observada por molécula de soluto y la coligativa calculada, basándose en la concentración de moléculas e iones, el número de Avogadro y la teoría de disociación electrolítica.

El coeficiente osmótico es igual a la unidad a diluciones infinitas, y a cualquier otra concentración tiene un valor menor, dado que disminuye a medida que las atracciones interiónicas o intermoleculares aumentan por efecto de la concentración. El descenso abrupto del coeficiente osmótico a partir de una concentración determinada marca el comienzo de la existencia en disolución de agregados moleculares a partir de la CMC.

Las propiedades de una solución que contiene tensoactivo serán disminuidos en intervalos de concentración pequeños. Las medidas de las propiedades del interior en la solución tales como la conductividad eléctrica, la

turbidez, la dispersión de la luz, al igual que la tensión superficial, como una función de la concentración de tensoactivo producen curvas que exhiben una repentina discontinuidad a cierta concentración. El repentino cambio en la propiedad medida es interpretado como un indicador de un cambio significativo en la naturaleza de las especies del soluto afectando la cantidad medida. Los resultados de los estudios de las propiedades de tensoactivos en solución, se interpretan de forma clásica en términos de una asociación molecular de forma esférica de las moléculas de tensoactivo (micela). <<<http://tenoch.pquim.unam.mx/academico/fs/colooides.htm>, Abril 2003.>>

Por ejemplo:

1. Cuando se mide la tensión superficial e interfacial, a partir de la CMC, un aumento de la concentración de tensoactivo prácticamente no modifica el valor de dichas tensiones.
2. La dispersión de luz es aumentada a partir de la CMC, debido a que las micelas producen una mayor dispersión de la luz.

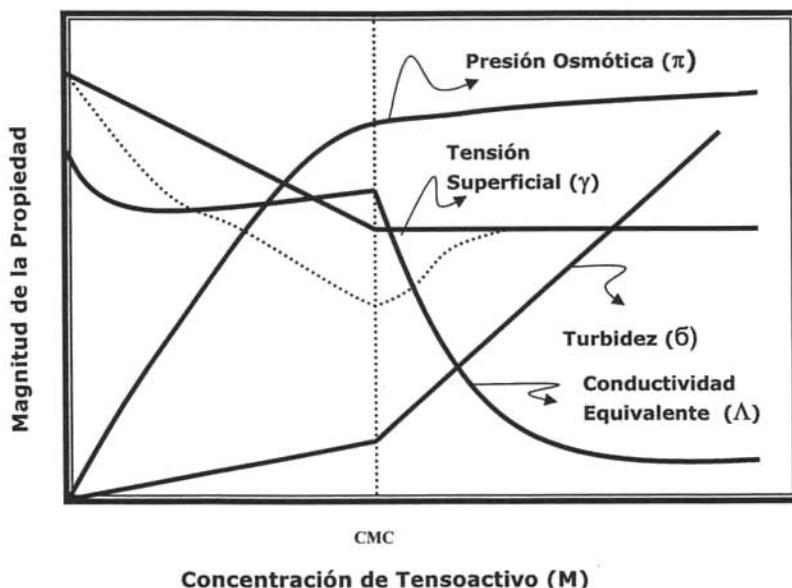


Figura 15.- Gráfico que representa la variación de las propiedades de las disoluciones de tensoactivo con la concentración del mismo. La dependencia de su concentración cambia a partir de la CMC. <<Vila J., 2001, p.221>>

Una de las principales aplicaciones de los tensoactivos es la solubilización de compuestos liposolubles en las micelas.

¿QUÉ ES LA SOLUBILIZACIÓN MICELAR?

La solubilización micelar es la capacidad que tienen las soluciones micelares de poder solubilizar sustancias apolares (aceites) o anfífilas en cantidades considerables dentro o en la superficie de las micelas. En casos extremos se pueden producir soluciones micelares que contienen más aceite que agua. Tales sistemas de alta solubilización se llaman microemulsiones (en el capítulo 8 se explicará con más detalle) o cristales líquidos según su estado de fluidez.

La solubilización de compuestos liposolubles (por ejemplo, hidrocarburos) en las micelas se puede explicar de la siguiente manera:

- La hidrosolubilidad de estos compuestos permanece baja e igual a la solubilidad en agua pura hasta que se alcanza la CMC, a partir de la cual la solubilidad aumenta con la concentración del tensoactivo, ya que el compuesto se solubiliza en las micelas.
- A medida que se introduce más soluto (solubilizado) en las micelas, éstas evolucionan hacia micelas hinchadas (microemulsiones) e inmediatamente después hacia miniemulsiones.
- Se ha comprobado que en el interior de una micela, el hidrocarburo solubilizado en su interior se encuentran en estado líquido. El solubilizado se comporta termodinámicamente como un soluto y posee todas sus propiedades típicas, incluyendo la presión osmótica.

La solubilización micelar es empleada en Farmacia. Por ejemplo cuando se lleva a cabo solubilizaciones acuosas de yodo, antisépticos fenólicos, hormonas esteroides, vitaminas liposolubles, antibióticos, sulfamidas, barbitúricos y aceites esenciales. <<

<http://www.ffyb.uba.ar/Farmacotecnia%20I/Sistemas%20dispersos.htm-101k>, Marzo 2003. >>

¿QUÉ SON LOS CRISTALES LÍQUIDOS?

Los cristales líquidos son asociaciones no estequiométricas de moléculas que presentan a la vez características de sólido y de líquido. El cristal líquido laminar tiene como elemento de base una bicapa de moléculas de surfactantes con las partes hidrófobas por dentro y las partes hidrofílicas por fuera. En tal bicapa, el arreglo entre las partes polares, corresponde a fuerzas atractivas y repulsivas de tipo Keesom o Deybe que se deben a las interacciones entre dipolos. Estas fuerzas son muy direccionales, es decir que actúan cuando las moléculas están orientadas en forma bien particular, como en los cristales de sales inorgánicas. Estas fuerzas son relativamente grandes, del orden de varias Kcal por mol. Estas son las fuerzas que garantizan el estado "cristalino" en un cristal líquido. Al contrario las "colas" de los surfactantes, que se parecen a moléculas de hidrocarburos, están enlazadas mediante fuerzas de London, que son mucho menos direccionales y más que todo mucho más débiles (alguna fracción de Kcal/mol). En el interior de la bicapa, es decir entre las colas existe un estado líquido en el cual el desorden prevalece, con un cierto grado de libertad entre las moléculas. Se puede por tanto decir que en un cristal líquido laminar, hay una alternancia de capas sólidas y de capas líquidas.

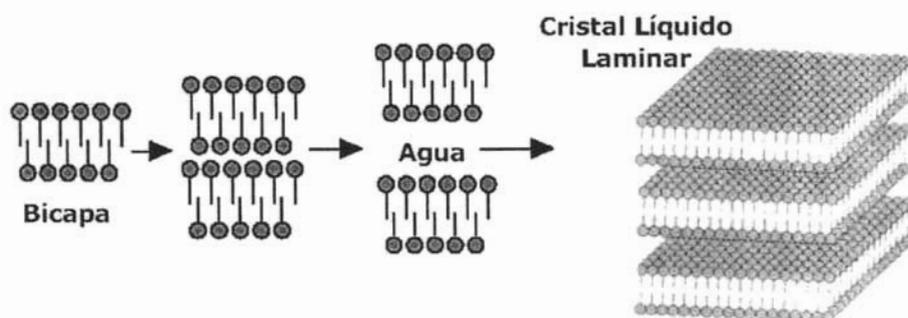


Figura 16.- Esquema de micelas en la forma cristal Líquido

<<<http://www.firp.uia.ve/cuadernos/S122N.pdf>, Mayo 2004>>

Existe otro tipo de cristal líquido como es el cristal líquido hexagonal, en el cual se asocian las moléculas en micelas cilíndricas y los cilindros se ubican en apilamientos hexagonales.

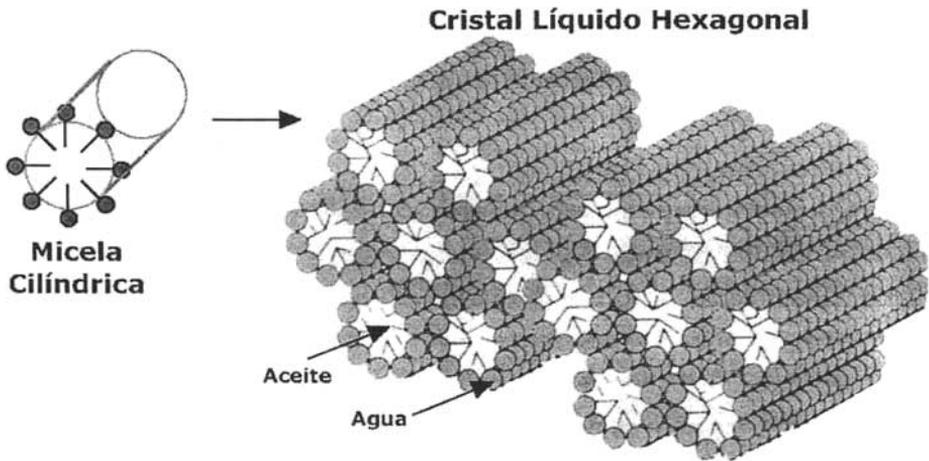


Figura 17.- Esquema de micelas en la forma de Cristal Líquido Hexagonal

<<<http://www.firp.ula.ve/cuadernos/S122N.pdf>, Mayo 2004>>

Ambos tipos de cristales líquidos son anisotrópicos¹¹ y producen un efecto llamado birrefringencia¹² que permiten observarlos en luz polarizada. Al incorporar agua (ubicada entre las capas de los grupos polares) y/o aceite (ubicada en la capa conformada por las colas) en las micelas, debilita la rigidez de la estructura y por lo tanto su carácter cristalino. El cristal líquido por ser una asociación no estequiométrica de moléculas permite incorporar una cierta cantidad de agua o de aceite de tal manera que siga manteniendo su estructura, pero más allá de cierta cantidad crítica de líquido solubilizado, el cristal líquido se deshace, provocando una transición liotrópica (lio = solvente). Puesto que un cristal líquido debe su rigidez a la presencia de orden, es obvio

¹¹ **Anisotropía:** Propiedad que presentan ciertos cuerpos consistentes en la dependencia de sus propiedades de la dirección que en ellos se considere. Los Cristales líquidos anisotrópicos muestran propiedades distintas según la dirección del eje a lo largo del cual se midan. En esos materiales, la velocidad de la luz depende de la dirección en que ésta se propaga a través de ellos.

¹² **Birrefringencia:** Son aquellos que presentan doble refracción. Consiste en que un haz luminoso, estrecho y monocromático, al penetrar en ciertos materiales da lugar simultáneamente a dos haces refractados distintos. Este fenómeno es debido a que los medios birrefringentes son ópticamente anisótropos y en ellos la luz se propaga con una velocidad que no sólo depende de su longitud de onda, sino también de su dirección de propagación. Los rayos obtenidos por doble refracción transportan ambos luz polarizada.

que un aumento de temperatura puede destruir un cristal líquido, por fusión, en una transición que se llama termotrópica. En tal caso el desorden está creado por el aumento de agitación molecular fomentado por el aumento de temperatura.

Los cristales líquidos producidos por surfactantes iónicos poseen en general fuerzas polares importantes y por tanto exhiben una buena estabilidad termotrópica e incluso liotrópica. Al contrario de los surfactantes no iónicos del tipo polietoxilados, poseen grupos polares que son "medianamente" polares puesto que para cada oxígeno de tipo éter hay dos grupos metileno, y por tanto las fuerzas de naturaleza polar entre estos grupos no son tan fuertes que en el caso de los surfactantes iónicos. Por lo tanto los surfactantes no iónicos polietoxilados no forman tal fácilmente cristales líquidos que los iónicos, y si lo hacen son menos estables.

Existe un tercer tipo de cristal líquido, llamado cúbico, es isótropo¹³ y no produce birrefringencia. Sin embargo tiene propiedades sólidas, que incluso produce resonancia sónica.



Figura 18.- Esquema de un cristal cúbico isotrópico

<<<http://cfmc.cil.fc.ul.pt/DNCC/crisliqb.html>, Abril 2003>>

Para especificar la temperatura y concentración de tensoactivos en equilibrio de las distintas estructuras que se pueden originar, se hace uso de los

¹³ **Isotropía:** Es un fenómeno por el que ciertos cuerpos presentan una o más propiedades que no dependen de la dirección en que éstas se midan. Cuando en un cuerpo las propiedades direccionales, como la dilatación térmica, la resistencia mecánica o la velocidad de la luz son las mismas en todas las direcciones a partir de un punto, se dice que el cuerpo es isótropo.

diagramas de fases. De esta manera se sabe que a concentraciones de tensoactivo superiores a la CMC se forman diferentes tipos de micelas de acuerdo a su estructura. (Cristales líquidos)

¿QUÉ ES LA TEMPERATURA KRAFFT?

La temperatura de Krafft es el valor de temperatura el cual se forman las estructuras micelares y alcanzándose este punto de temperatura, se observa un notable poder de solubilización de tensoactivo en el agua. Es decir, si se aumenta cada vez más la concentración de este, aumenta mucho más su solubilidad. Por ejemplo un Tensoactivo iónico puede disolverse en forma de iones o en forma de micelas. El punto Krafft marca la transición entre ambos procesos. En la figura 19, se representa a la solubilidad de un tensoactivo aumentando bruscamente con la temperatura a partir del momento en que aparecen micelas, proceso que se denomina "autosolubilización".

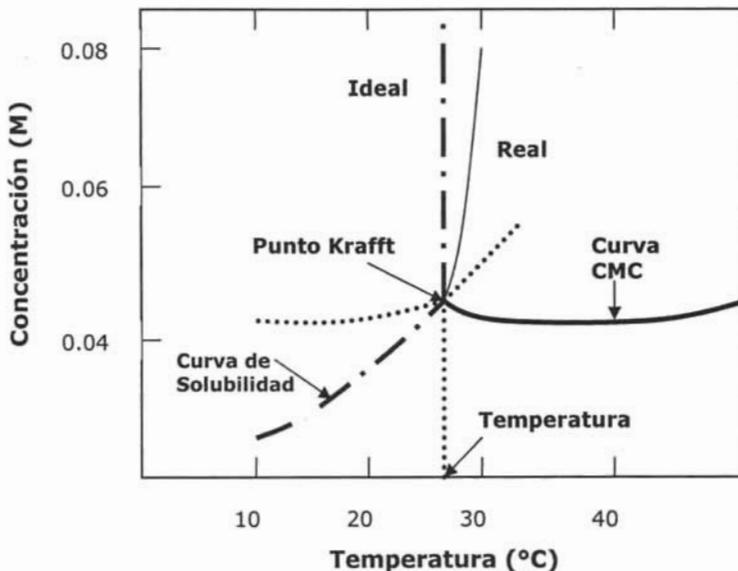


Figura 19.- Gráfico que representa la variación de la CMC y de la solubilidad en agua de un tensoactivo (dodecilsulfonato sódico) frente a la temperatura. El punto de cruce corresponde al punto Krafft.

El valor de la CMC no varía mucho con la temperatura, ya que se trata de un proceso entrópico. Sin embargo, el valor de la solubilidad del tensoactivo aumenta con la temperatura rápidamente. Por ello, ambas curvas se cortan en un punto, el punto Krafft.

- A temperaturas más bajas que el punto Krafft, el valor de la CMC corresponde a una concentración más alta que la solubilidad, así que sólo se podrá formar micelas a partir de soluciones supersaturadas de tensoactivo.
- A temperaturas superiores al punto Krafft, el tensoactivo forma micelas en soluciones sin necesidad de que éstas se encuentren saturadas.
- Por debajo del punto Krafft, los tensoactivos no son eficaces como detergentes, ya sea porque su solubilidad sea muy baja, ó porque no existen micelas que actúen como solubilizantes.

5.4 LA REGLA DE LUNDELIUS Y EL EFECTO FERGUSON

a) Regla de Lundelius:

La regla de Lundelius menciona que cualquier factor, cambio de composición, concentración, temperatura que tienda a disminuir la solubilidad de un tensoactivo, aumentará su actividad superficial. Por ejemplo el aumento de la longitud de la cadena hidrocarbonada disminuye la solubilidad, por lo que las propiedades superficiales se hacen más acusadas.

b) Efecto Ferguson:

El efecto de Ferguson es un comportamiento que poseen la mayoría de los tensoactivos, cuando el incremento de la longitud de la cadena se debe a dos efectos (carácter liofóbico y a la actividad superficial) que habrán de equilibrarse y determinan la existencia de un máximo de eficiencia para cada propiedad del tensoactivo. *Ferguson* descubrió que existe un valor óptimo de longitud de la cadena hidrocarbonada en series homólogas de tensoactivos en

lo que se refiere a propiedades como la detergencia, la acción antibiótica, hemolítica y emulsificante. El carácter liofóbico y la actividad superficial en soluciones acuosas aumentan con la longitud de la cadena hidrocarbonada, de manera que, se produce una disminución de la hidrosolubilidad hasta que llega un momento en que no existen suficientes moléculas en la disolución como para que ejerzan ningún efecto sobre está.

5.5 PUNTO DE ENTURBIAMIENTO Y SEPARACIÓN DE FASES

El punto de enturbiamiento se define como la temperatura por encima de la cual el tensoactivo precipita. Cuando se calienta una solución de un tensoactivo no iónico, se enturbia a determinada temperatura, manifestando el *punto de enturbiamiento* o "*cloud point*". Por encima de esta temperatura la solución se separa en 2 fases; y por debajo de esta temperatura el tensoactivo se solubiliza en micelas.

El punto de Enturbiamiento se debe a la deshidratación de las cabezas polares del mismo, que disminuye su hidrofilia y su HLB. Al ser el tensoactivo cada vez menos hidrófilo, aumenta la tendencia a la agregación. Las micelas aumentan de tamaño y se deshidratan hasta un punto donde son demasiado lipófilas y precipitan.

El punto de enturbiamiento de los tensoactivos es un indicativo muy importante en la formulación de suspensiones y emulsiones, y en la solubilización de principios activos. Este punto de enturbiamiento deberá de ser alto para evitar la precipitación del tensoactivo a la temperatura a la cual se prepara la dispersión.

La presencia de principios activos, aditivos y electrolitos puede disminuir el punto de enturbiamiento. Por ejemplo: el sorbitol al 25 % reduce el punto de enturbiamiento del Tween 80 de 83° C a 64 ° C.

<<<http://www.ffyb.uba.ar/Farmacotecnia%20I/Sistemas%20dispersos.htm-101k>, Marzo 2003. >>

6. ADSORCION. INTERFASE SÓLIDO-GAS

Se entiende por adsorción al fenómeno de acumulación de líquidos ó gases en una interfase. Si por evidencias experimentales se demuestra que las sustancias están acumuladas en la superficie, el proceso se llama adsorción, por lo que se tiene un sistema formado por un adsorbente y un adsorbato.

De esta manera, el grado de adsorción de un gas por un sólido depende de la naturaleza química del adsorbente (el material usado para adsorber el gas) y del adsorbato (la sustancia que es adsorbida), del área superficial del adsorbente, de la temperatura y de la presión parcial del gas adsorbido.

En forma general, los sólidos adsorbentes se caracterizan por tener una gran área superficial. El área superficial varía de acuerdo con la porosidad del sólido y va desde algunos m^2/g (área superficial específica) hasta algunos cientos de m^2/g de adsorbente, tal como lo muestra la Tabla 4.

TABLA 4: ÁREAS SUPERFICIALES PARA ALGUNOS SÓLIDOS ADSORBENTES

ADSORBENTES	AREA SUPERFICIAL (m^2/g)
Cobre fundido	0.23
Piedra Pómez	0.38
Celita(Kieselguhr)	4.2
CuO(polvo)	8.6
Fe ₂ O ₃ (polvo)	9.5
Alúmina	105.0
Al ₂ O ₃ (polvo)	121.7

Las características de la superficie son determinadas en cuanto al tipo de interacciones que pueda presentar cuando se acerca a la superficie una molécula de gas ó líquido. Como función de la magnitud de está interacción, puede dividirse la adsorción en dos tipos: Adsorción Física y Adsorción Química. << Smith M. J., 1970. p.291>>

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

TABLA 5: DIFERENCIAS FUNDAMENTALES ENTRE ADSORCIÓN FÍSICA Y QUÍMICA

PARAMETRO	ADSORCIÓN FÍSICA	ADSORCIÓN QUÍMICA
Tipo de unión	Van der Waals, puente de Hidrógeno	Química
Adsorbente	Todos los sólidos	Algunos sólidos
Adsorbato	Todos los gases por debajo de la Temperatura crítica	Algunos gases químicamente reactivos
Alcance de Temperatura	Baja temperatura	Generalmente elevada temperatura
Calor de adsorción	Bajo; aproximadamente 0.5 a 5 kcal/mol	Alto, 0.5 a 100 kcal/mol
Velocidad de activación	Se activa rápidamente	Se activa lentamente
Equilibrio	Lo alcanza rápidamente	Lo alcanza lentamente
Comportamiento molecular	Monocapas y multicapas	Monocapas
Reversibilidad	Altamente reversible	A menudo irreversible
Importancia	Para determinación del área superficial y el tamaño de poro	Para determinación del área activa y elucidación de reacción cinética de superficie

Se entiende por isoterma de adsorción a la relación existente a una temperatura dada entre la cantidad de gas adsorbido en equilibrio y la presión de alimentación del mismo. Brunauer clasifico las isotermas de adsorción en 5 tipos: << Maron H. S., Protton C., 1980. pp.825-826>>

1. Isotermas de adsorción tipo I: Muestra un aumento bastante rápido de adsorción al aumentar la presión hasta alcanzar un valor límite. Se conocen también como isotermas de Langmuir y son las que se obtienen cuando la adsorción está restringida a una monocapa.
2. Isotermas de adsorción tipo II: Se obtiene con frecuencia y representa una adsorción física en multicapas sobre sólidos porosos. Se llaman normalmente isotermas de forma sigmoide.
3. Isotermas de adsorción tipo III y V: no muestran una toma inicial rápida de gas y aparecen cuando las fuerzas de adsorción en la primera monocapa son relativamente pequeñas.

4. Isotermas de adsorción IV: Dejen de crecer cerca de la presión de vapor de saturación y se piensa que reflejan la condensación capilar en sólidos porosos con diámetros de poros efectivos generalmente entre 2 y 20 nm.

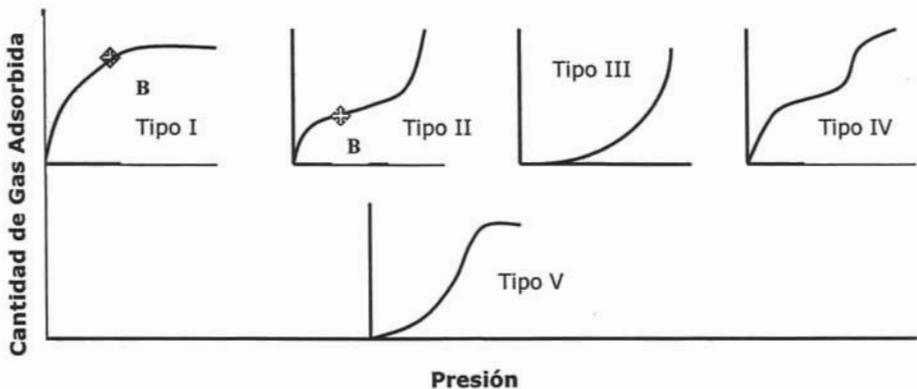


Figura 20.- Diferentes tipos de isotermas de adsorción, dadas por Brunauer. Donde el punto B representa la formación de una monocapa adsorbida.

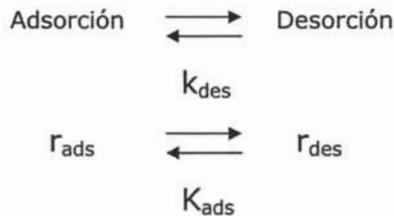
6.1 ISOTERMAS LANGMUIR Y BET

Las isotermas de adsorción están ajustadas a modelos teóricos, que de alguna forma fueron propuestos para justificar los datos experimentales. Estos modelos son el de Langmuir y BET (siglas que denotan la isoterma de adsorción de Brunaur, Emmett y Teller).

a) Isoterma de Adsorción de Langmuir.- Se basa en las siguientes consideraciones:

- La superficie del sólido-adsorbente es homogénea.
- Hay formación únicamente de una monocapa.
- El calor de adsorción es independiente de la superficie cubierta.
- La adsorción es localizada.

Se plantea un equilibrio entre la velocidad de adsorción y desorción.



Para llegar finalmente a la siguiente expresión:

$$v = \frac{aP}{1 + bP} \quad (3.5)$$

La ecuación (3.5) es la isoterma de adsorción de Langmuir, que en su forma lineal es:

$$\frac{P}{V} = \frac{1}{V_m b} + \left(\frac{1}{V_m} \right) P \quad (3.6)$$

Donde:

P = Presión ejercida sobre el sistema

V = volumen de gas

$V_m = a/b$ es el volumen máximo de gas adsorbido para la formación de la monocapa y b es otra constante que considera las colisiones de las moléculas de gas sobre la superficie del sólido.

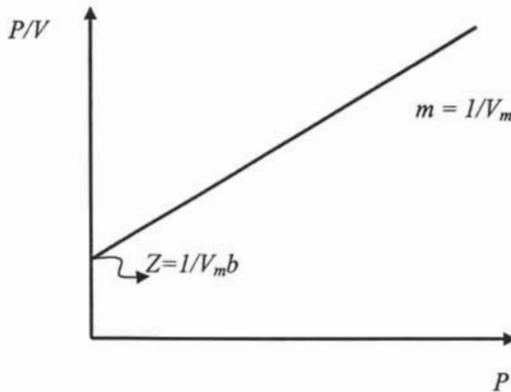


Figura 21.- Gráfico de la linealización de la isoterma de Langmuir

b) Isoterma de BET.- Este modelo es una extensión del tratamiento de Langmuir para explicar la adsorción en multicapa sobre las superficies de sólidos no porosos. La ecuación BET se obtiene igualando las velocidades de evaporación y condensación para las diferentes capas moleculares adsorbidas y se basa en la simplificación introducida al suponer que el calor de adsorción del vapor (ΔH_v) en cuestión se utiliza para la primera monocapa, mientras que el calor de licuefacción (ΔH_L) es válido para la segunda monocapa y siguientes. Debe considerarse que es una adsorción reversible, al igual que Langmuir, se desprecian las interacciones del adsorbato con la primera capa de adsorción. Este modelo considera que las moléculas al caer en algún sitio ya ocupado, no los abandonan completamente sino que forman complejos de adsorción múltiples. La ecuación normalmente se escribe en la forma:

$$\frac{P}{V(P_0 - P)} = \frac{1}{V_m C} + \frac{(C-1)}{V_m C} \left(\frac{P}{P_0} \right) \quad (3.7)$$

Donde:

P = Presión

P_0 = Presión de vapor saturación

V = Volumen de gas adsorbido

V_m = Volumen máximo de gas adsorbido

C = Constante que considera el calor de adsorción

De la ecuación (3.7) se deduce que al graficar $P/V (P_0 - P)$ contra P/P_0 debe obtenerse una recta de pendiente m igual a $(C-1)/V_m C$ y de ordenada al origen b , igual a $1/V_m C$.

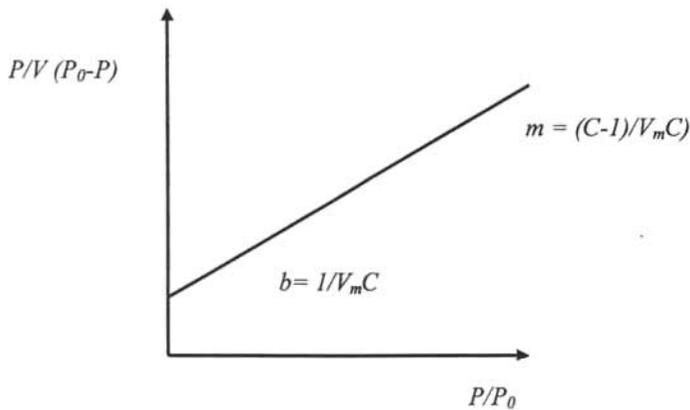


Figura 22.- Gráfico de linealización de la isoterma de BET

7. INTERFASE SÓLIDO- LÍQUIDO- HUMECTACION

La interfase sólido-líquido esta presente en las suspensiones y en el caso de las emulsiones estabilizadas por sólidos finamente divididos. Los átomos y moléculas superficiales de un sólido se encuentran en estado tensión, por lo que la tensión superficial de un sólido se evalúa a través de aproximaciones debido a que es difícil de medirla directamente.

¿QUÉ ES EL PROCESO DE HUMECTACION?

El proceso de humectación se define como el ángulo de contacto de una gota de agua depositada sobre el material, que es el ángulo formado entre la tangente de la gota de agua y la superficie del material.

De esta manera se pueden considerar tres momentos como los integrantes de un proceso de humectación, como son:

- El esparcimiento
- La adhesión
- La inmersión

7.1 HUMECTACIÓN POR ESPARCIMIENTO (SPREADING)

Un líquido ya en contacto con el sólido se extiende de forma que la interfase sólido-líquido (SL) y líquido-gas (LG) aumenta a costa de la interfase sólido-gas (SG). El coeficiente de esparcimiento S se define por la expresión:

$$S = -\Delta G_s / A = \gamma_{SG} - (\gamma_{SL} + \gamma_{LG}) \quad (3.8)$$

Donde ΔG_s es el incremento de la energía libre de Gibbs que se origina como consecuencia del área interfacial sólido-líquido (A). Si S es positivo o cero, el líquido se extenderá espontáneamente sobre el sólido. Si S es negativo, el líquido no se extenderá, sino que permanece como una gota que mantiene un ángulo determinado con el sólido. Este es el ángulo de contacto y su valor en el equilibrio será el que proporciona una energía libre superficial total del sistema mínimo. Por otra parte si un líquido se encuentra en equilibrio sobre un sólido manteniendo un ángulo de contacto θ y se fuerza su extensión sobre el mismo de forma que el área interfacial líquido- sólido aumente en dA , se

producirá, además un aumento de la interfase líquido- vapor de valor $dA \cdot \cos\theta$, así como en la energía libre del sistema:

$$dG = \gamma_{SL} \cdot dA + \gamma_{LG} \cdot dA \cos\theta - \gamma_{SG} dA \quad (3.9)$$

Y en el estado de equilibrio, $dG = 0$

$$0 = \gamma_{SL} + \gamma_{LG} \cos\theta - \gamma_{SG} \quad (3.10)$$

Es la denominada ecuación de Young.

Por ejemplo en la figura 23 se indica una situación típica en la cual una gota de un fluido 2 (agua) está en contacto con un sólido 3, todo bañado en un fluido 1 (aire). En la línea de contacto trifásico existe un equilibrio vectorial de fuerzas (por unidad de longitud):

$$\vec{\gamma}_{12} + \vec{\gamma}_{23} + \vec{\gamma}_{13} = 0$$

Donde γ indica la tensión interfacial, superficial o energía libre por unidad de área.

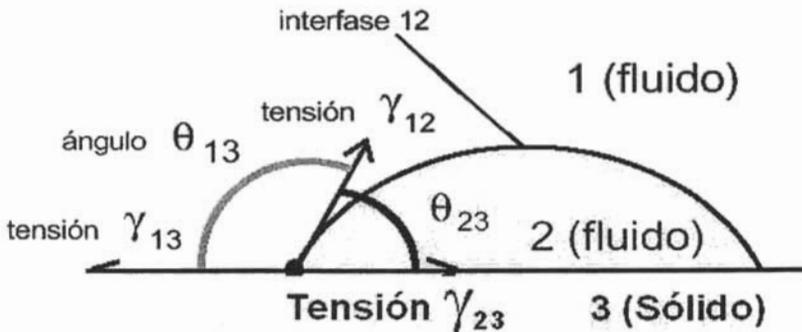


Figura 23.-Esquema de la humectabilidad de un sólido por un fluido
 <<<http://www.firp.ula.ve/cuadernos/S122N.pdf>, Mayo 2004>>

El sólido es plano, lo que simplifica la traducción en proyección del equilibrio vectorial, donde θ_{23} es el ángulo de contacto del fluido 2 con el sólido 3 y θ_{13} es el ángulo de contacto del fluido 1 con el sólido 3. Si el ángulo de contacto (θ_{23}) es muy pequeño (cerca de cero) la gota se extiende sobre el sólido y se dice que el fluido 2 moja el sólido 3.

Si al contrario este ángulo es netamente superior a los 90° , entonces es el fluido 1 que moja el sólido 3 y se dice que el fluido 2 no moja el sólido 3. Según es el fluido 1 ó el fluido 2 que moje el sólido 3, se favorecerán los fenómenos interfaciales correspondientes a la interfase 1-3 o aquellas correspondiente a la interfase 2-3. Sabiendo que la situación depende de la relación vectorial entre las tensiones, y que de otra parte la presencia de surfactante puede cambiar una o varias de estas tensiones.

7.2 ADHESIÓN

En este caso, un líquido sin contacto inicial con el sólido entra en contacto con él y se adhiere al mismo. Entonces, el área de la interfase líquido-gas disminuye y el trabajo de adhesión será:

$$W_{adh} = -\frac{\Delta G_{adh}}{A} = \gamma_{SG} + \gamma_{LG} - \gamma_{SL} = \gamma_{LG} \cdot (1 + \cos\theta) \quad (3.11)$$

Esta expresión es conocida como la ecuación de "Young- Dupre".

7.3 HUMECTACIÓN POR INMERSIÓN

La humectación por inmersión se da cuando el sólido que no esta en contacto inicial con el líquido se sumerge por completo en esté. En este caso, el valor del área de la interfase líquido-gas no se modifica. El cambio en la energía libre causado por la inmersión de un sólido en un líquido es:

$$\Delta G_i = \gamma_{SG} - \gamma_{SL} = \gamma_{LG} \cos\theta \quad (3.12)$$

Si $\gamma_{SG} > \gamma_{SL}$ entonces $\theta < 90$ grados y la inmersión es espontánea, pero si $\gamma_{SG} < \gamma_{SL}$, entonces el ángulo de contacto es mayor de 90 grados y se necesita trabajo para sumergir el sólido en el líquido.

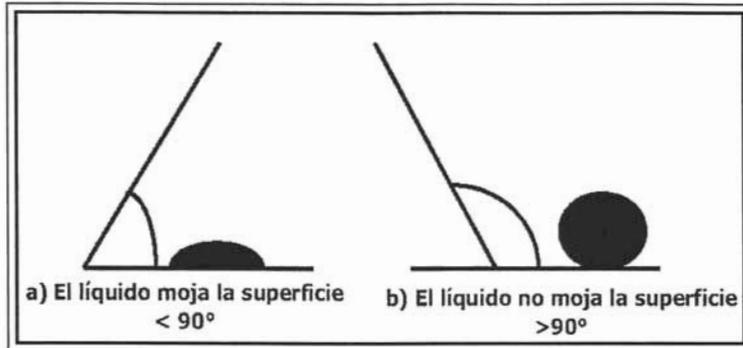


Figura 24.- Esquema de la determinación del ángulo de contacto entre un líquido y sólido <http://www.firp.ula.ve/cuadernos/S122N.pdf, Mayo 2004>>

¿CUÁLES SON LOS FACTORES QUE SE CONSIDERAN EN EL PROCESO DE HUMECTACIÓN?

Son varios los factores que deben considerarse en el proceso de humectación, como son:

- Un ángulo de contacto cero indica que las fuerzas de atracción entre el líquido y el sólido (adhesión) son iguales o mayores a las de cohesión del líquido. Se obtiene una humectación perfecta, y el líquido se dispone como una capa continua sobre el sólido.
- La humectación empeora a medida que las fuerzas de cohesión del líquido van haciéndose mayores a la adhesión. Esto se refleja en valores crecientes del ángulo de contacto.
- A niveles prácticos se considera que la humectación de un sólido es deficiente a partir de ángulos de contacto mayores de 90° , ya que en este caso las gotas de líquido se mueven fácilmente por la superficie del sólido y no tienden a penetrar por sus poros.
- Para los tres procesos que intervienen en la humectación de un sólido por un líquido una reducción del valor de γ_{SL} facilita el proceso de humectación; sin embargo, una reducción del valor de γ_{LG} no es siempre favorable. Por ejemplo, la adición de un agente tensoactivo favorece la humectación de un sólido hidrofóbico por un líquido, ya que W_{adh} aumenta y γ_{LG}

disminuye, por lo cual θ disminuye. En cambio, en el caso de vidrio y agua, el ángulo de contacto aumenta incluso con bajas concentraciones de compuestos tipo ácidos grasos, ya que W_{adh} disminuye al reemplazarse la interfase agua- vidrio por el agua-hidrocarburo.

- ☑ La rugosidad del sólido ejerce un efecto sobre el ángulo de contacto. Por ejemplo, si el ángulo de contacto es menor de 90° y existen poros por las que el líquido se filtra, la superficie de contacto es parcialmente sólida y líquida, por lo que habrá zonas de contacto líquido-líquido que causan una disminución del valor del ángulo de contacto. Si, por lo contrario, el ángulo inicial es mayor de 90° , el líquido no podrá penetrar el sólido, por lo que en los poros existirá gas. Como no existe adhesión entre el aire atrapado en el sólido y el líquido, tendrá lugar un aumento del valor del ángulo de contacto.
- ☑ Las propiedades de humectación de un sólido se ven mejoradas por la presencia de agentes humectantes (tensoactivos). Un agente tensoactivo debe bajar el valor de γ_{LG} y además el de γ_{SL} . La selección deberá adecuarse al tipo de superficie sólida, así como a otros factores formación de espumas, toxicidad, CMC). Un agente humectante de uso muy común es el AOT (dioctil sulfocinato sodico), ya que por sus características estéricas no tiende a formar micelas, lo cual permite obtener elevadas concentraciones de moléculas de tensoactivo sin asociar.

¿CÓMO ES EL COMPORTAMIENTO DE UN SÓLIDO UBICADO ENTRE DOS LÍQUIDOS INMISCIBLES?

Un sólido situado entre dos líquidos no miscibles entre sí, forma una interfase sólido - líquido de gran interés. Considerando por ejemplo, una partícula esférica de radio r situada en la interfase existente entre dos líquidos (1 y 2) puede llegar a despreciar el efecto de la gravedad que ejerce sobre la misma debido a su pequeño tamaño. Por otra parte existe un área de la partícula A_{1s} inmersa en 1 y cuya tensión interfacial con ésta es γ_{1s} . Al área inmersa en el líquido 2 (A_{2s}), le corresponde una tensión interfacial γ_{2s} . La

colocación de la partícula entre ambos supone la eliminación de cierta área interfacial entre 1 y 2, A_{12} , cuya tensión interfacial es γ_{12} .

La posición de equilibrio de la partícula será aquella en la que posea un mínimo de energía libre:

$$\Delta G = \gamma_{1s} \cdot dA_{1s} + \gamma_{2s} \cdot dA_{2s} + \gamma_{12} \cdot dA_{12} = 0 \quad (3.13)$$

Se llega, de este modo, a la ecuación de Young -Dupre para el equilibrio de ángulo de contacto.

$$\gamma_{2s} = \gamma_{1s} + \gamma_{12} \cdot \cos \theta \quad (3.14)$$

La partícula tendera a colocarse en la interfase de tal forma que θ sea el ángulo de contacto en el equilibrio.

La ecuación se satisface en una determinada posición de la esfera entre ambos líquidos y se obtiene dos valores complementarios de θ :

1. un ángulo agudo
2. un ángulo obtuso

El líquido que forma el ángulo agudo es aquel que humecta mejor al sólido.

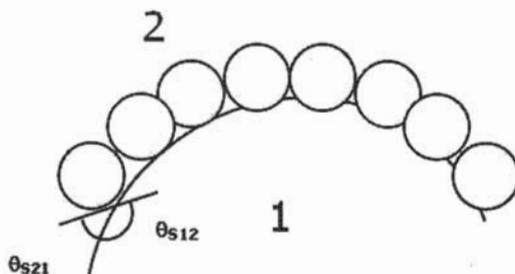


Figura 25.- Esquema que representa la situación de equilibrio para una partícula de sólido situada entre dos líquidos inmiscibles 1 y 2.

Si no se forma un ángulo de contacto, entonces el sólido se incluirá por completo en uno de los dos líquidos.

Esta capacidad que tienen los sólidos anfipáticos finamente divididos de situarse en la interfase entre dos líquidos tiene aplicación en la estabilización de emulsiones.

El sólido para ser efectivo, deberá de poseer un carácter anfipático, humectándose preferentemente por una de las dos fases a la vez, que teniendo suficiente adhesión por la otra, de forma que se sitúe formando un film interfacial impidiendo su sumergimiento total en una de ellas. Si el sólido se incluye dentro de una de las dos fases y no en la interfase, no tendrá utilidad como agente emulsificante.

8. INTERFASES CURVAS

Las formulaciones farmacéuticas en su mayoría presentan interfases de forma curva. Una consecuencia de la tensión superficial es que existe una diferencia de presión a través de una interfase curva. La presión es mayor en el lado cóncavo. Mediante la ecuación de Young- Laplace, es posible relacionar la diferencia de presión ΔP que se establece a través de una superficie curva, con tensión interfacial γ y los radios de curvatura R_1 y R_2 de la interfase. Para una esfera $R_1 = R_2$ por lo que ambas curvaturas son iguales y se tiene la ecuación:

$$\Delta P = \frac{2\gamma}{r} \quad (3.15)$$

Donde:

ΔP = Es la Diferencia de Presión

γ = Es la tensión Superficial ó Interfacial

r = Es el radio de la Esfera

Esta ecuación predice una relación inversa entre el radio de una gota o una burbuja y su presión interna.

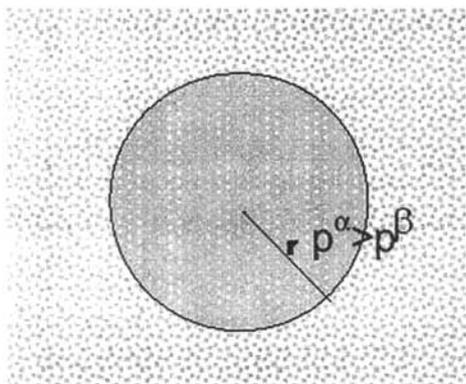


Figura 26.- Esquema que representa la presión interna de una gota esférica de tamaño pequeño de un líquido <<http://chimera.javeriana.edu.co/bo301pdf2002/bo30112_p44d.pdf, Mayo 2004>>

¿QUÉ INDICA LA ECUACIÓN DE KELVIN?

La ecuación de Kelvin indica que un sistema de gotas de diferentes tamaño (y por tanto diferentes presiones) será inestable y que las gotas más grandes aumentarán a costa de las más pequeñas. Dado que la presión dentro de una gota pequeña de líquido es mayor que la de un líquido en una superficie plana o una gota infinitamente grande es de esperar que la presión de vapor dentro de la gota pequeña sea mayor.

De esta manera la ecuación de Kelvin expresa que a menor radio de una gota, mayor será la presión vapor (P_r/P_o). Esto se puede representar mediante la siguiente ecuación:

$$R.T.\ln\frac{P_r}{P_o} = \frac{2.\gamma.M}{\rho.r} = \frac{2.\gamma.V_m}{r} \quad (3.16)$$

Donde:

ρ = densidad de líquido

M = masa molar

V_m = volumen molar.

- R = Constante de los gases
 P_r = presión de vapor de la gota pequeña
 P_0 = presión de vapor de la superficie plana
 γ = Tensión superficial
 r = radio de la gota
 T = Temperatura

De forma similar, es posible escribir una ecuación que relacione la curvatura con los valores de solubilidad, es decir la ecuación de Kelvin.

$$R.T.\ln \frac{S_r}{S_0} = \frac{2.\gamma.M}{\rho.r} = \frac{2.\gamma.V_m}{r} \quad (3.17)$$

Donde:

- S_r = es la solubilidad de una partícula de tamaño r
 S_0 = es la solubilidad de partículas infinitamente grandes
 ρ = densidad de líquido
 M = masa molar
 V_m = volumen molar.
 R = Constante de los gases

La ecuación 3.17 encuentra su aplicación en el envejecimiento (fenómeno denominado crecimiento o maduración de Ostwald) de los sistemas de dimensiones coloidales.

En cualquier sistema disperso existe un equilibrio dinámico donde las velocidades de disolución y deposición de la fase dispersa están en equilibrio de acuerdo con su solubilidad en el medio de dispersión. Por ejemplo:

- En un sistema tipo sol polidisperso (con amplia distribución de tamaños), las partículas de menor tamaño tienen una mayor solubilidad en el medio

que las mayores, de modo que las primeras tienden a disolverse mientras que las más grandes tienden a crecer.

- El efecto global es que las partículas grandes crecen a expensas de las pequeñas.
- Un sol constituido por una sustancia muy insoluble (por ejemplo, yoduro de plata, IAg), no tiene muchas consecuencias, ya que la insolubilidad tanto de las partículas mayores como de las pequeñas es muy baja.
- Los Soles constituidos por materiales más solubles (carbonato cálcico), la magnitud de este proceso hace que no se puedan preparar dispersiones estables a no ser que se añadan agentes estabilizantes. <<Vila J., 2001, pp.228-229>>

CAPITULO 4. PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DE LOS SISTEMAS DISPERSOS

1. INTRODUCCIÓN

Las propiedades físicoquímicas de los sistemas dispersos incluyen aquellas propiedades cinéticas, ópticas y eléctricas que en conjunto, permiten evaluar la estabilidad de un sistema disperso así como la determinación de sus respectivos pesos moleculares. El tamaño de partícula es determinado, mediante el empleo de diferentes métodos, como son: los métodos ópticos, los medidores de pulso electrónico, la microscopía entre otros.

2. PROPIEDADES CINÉTICAS DE LOS SISTEMAS DISPERSOS

Las propiedades cinéticas de los sistemas dispersos se refieren al movimiento de las partículas con respecto al medio. Así el movimiento térmico se manifiesta en el movimiento browniano a nivel microscópico y en los procesos de *difusión* y *ósmosis* a nivel macroscópico.

De acuerdo con la teoría cinética, se sabe que en ausencia de fuerzas externas cualquier partícula suspendida tiene la misma energía cinética traslacional, independientemente de su tamaño. El movimiento de las partículas cambia constantemente de dirección, ya que resulta de las continuas colisiones arbitrarias entre las partículas, las moléculas del medio y el recipiente que las contiene. Así cada partícula sigue una complicada ruta en zigzag. De manera que cuanto menor sea la partícula más evidente será su movimiento browniano.

Como resultado de este movimiento browniano, las partículas de un sistema disperso difundirán espontáneamente de una región de mayor a otra de menor concentración, proceso que tiene lugar de acuerdo con la "*Ley de Fick*".

2.1 MOVIMIENTO TÉRMICO

El movimiento browniano se puede definir como el movimiento al azar de las partículas coloidales suspendidas en un líquido. << <http://schools.matter.org.uk/Content/BrownianMotion/Default.htm-10k->, Abril 2001>>

El movimiento térmico de las partículas en el rango de tamaño coloidal se conoce como movimiento browniano, después de que el botánico inglés Roberto Brown fue quién primero observó el movimiento direccional al azar de las partículas coloidales (1827). Esta observación proporcionó evidencia en favor de la teoría cinética molecular.

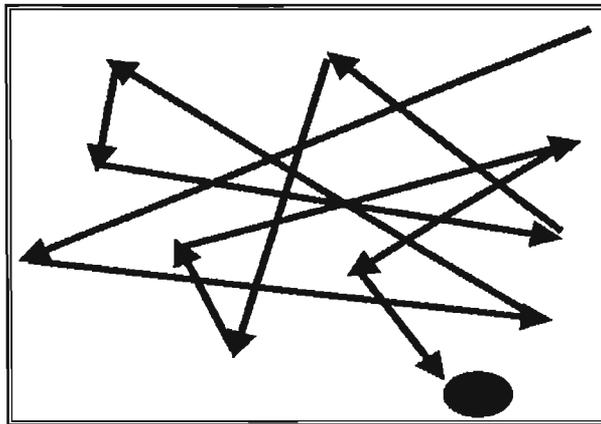


Figura 27.- Representación esquemática del Movimiento Browniano de las partículas Coloidales<<http://chimera.javeriana.edu.co/bo301pdf2002/bo30112_p44d.pdf, Abril 2004>>

Como se señalan anteriormente, las partículas suspendidas continuamente cambian la dirección (movimiento de tipo zigzag) como resultado de las colisiones al azar con las moléculas del medio suspensor, de otras partículas, y de las paredes del recipiente que lo contiene. La distancia por la cual se mueve Δx una partícula de radio " r " en el tiempo Δt está relacionada con la energía cinética de la partícula y la fricción viscosa del medio. Aplicando la ecuación de difusión de Einstein:

$$\overline{(\Delta X)^2} = \frac{kT}{3\pi\eta r} \quad (4.1)$$

Dónde:

k =es la constante de Boltzman's

T =es la temperatura absoluta

η =es la viscosidad del medio, y

r =es el radio de la partícula.

Como resultado del movimiento térmico (browniano), las partículas coloidales se difunden desde una región de alta concentración a una región de más baja concentración hasta que la concentración sea uniforme en todas partes.

Puesto que la difusión se relaciona inversamente con el radio de la partícula, la difusión de partículas coloidales es relativamente lenta comparada con la de pequeñas moléculas o iones. Por otro lado, existe oposición entre las fuerzas gravitacionales, que provocan la sedimentación de las partículas con el movimiento browniano (fuerzas de difusión). Ambas fuerzas están relacionadas al tamaño de partícula. Los coloides están en el rango del tamaño en la cual las fuerzas brownianas son más fuertes que las fuerzas gravitacionales, puesto que tienden a permanecer suspendidas. <<Swarbrick J. and Boylan J. C., 1990, pp. 42-43>>

En 1863 Wiener, señaló que el movimiento es debido al bombardeo irregular de las partículas suspendidas, por las moléculas del líquido. De acuerdo con la teoría cinética, las moléculas de cualquier gas o líquido están en movimiento continuo o irregular y este movimiento es el que determina la temperatura del gas o del líquido.

Importantes contribuciones a este entendimiento del movimiento browniano fueron posibles por el uso del ultramicroscopio. Las partículas coloidales, las cuales son mucho más pequeñas que los granos de polen visibles o que las gotas de grasa, al observarse en el ultramicroscopio se ven moviéndose velozmente. Mediciones cuantitativas mostraron que el movimiento browniano es observado cuando las partículas tienen un diámetro no mayor de 5 micras (0.005 mm). Mientras más pequeñas sean las partículas más rápido es su movimiento.

En 1905 Zsigmondy, quien investigó el comportamiento de muchos sistemas dispersos por medio del ultramicroscopio, concluyó lo siguiente:

- i)* El movimiento no depende de la dirección del rayo de luz, del tiempo de la iluminación o de la intensidad de la luz (si la temperatura de la solución se mantiene constante);
- ii)* El movimiento no puede ser explicado por cambios en la concentración causados por evaporación, puesto que se han hecho observaciones en celdas completamente cerradas;
- iii)* El movimiento no cambia con el tiempo y permanece igual por meses y años,
- iv)* El movimiento y su intensidad dependen de la temperatura.

El movimiento Browniano es causado por el movimiento térmico y caótico de las moléculas. Mientras más alta es la temperatura más vigoroso es el movimiento de las moléculas. Las moléculas chocan entre sí y también con otras partículas introducidas dentro de un gas o del líquido. Si la partícula es comparativamente muy grande (diámetro mayor de 5 micras) siempre está recibiendo miles o aun millones de golpes por todos lados, consecuentemente las partículas no se mueven, sin embargo, si la partícula coloidal es lo suficientemente pequeña, recibe un golpe más intenso de un lado que del otro. Mientras más pequeñas sean las partículas dispersas hay menos probabilidad que el bombardeo molecular sea balanceado exactamente.

De acuerdo a los principios de la teoría cinética molecular, primero se podría esperar que la energía cinética (e) de una partícula en un sol sea la misma que la energía cinética de una pequeña molécula. Sin embargo, es obvio que debido a las continuas colisiones que están ocurriendo, la velocidad (v), la energía de las partículas y las moléculas estén cambiando constantemente, por lo que es posible mencionar únicamente la energía y la velocidad promedio. De acuerdo con la teoría cinética:

$$\bar{e} = \frac{1}{2} m \bar{v} = \frac{3}{2} RT / N \quad (4.2)$$

Donde:

m = es la masa de la partícula

R = es la constante de los gases (8.314×10^7 Ergios/ °K mol)

T = es la temperatura absoluta

N = es el número de moléculas de un gramo - mol ó conocido como el número de Avogadro = 6.023×10^{23} .

Puesto que R y N son constantes la energía media de una partícula depende únicamente de la temperatura. A temperatura constante todas las partículas y moléculas de un coloide tienen la misma energía cinética promedio. <<Jirgensons B., 1965, pp.63-66 >>

Las moléculas de un gas o líquido están en perpetuo movimiento térmico arbitrario que las hace chocar entre sí y con las paredes del recipiente miles de millones de veces por segundo. Cada colisión cambia la dirección y velocidad de las moléculas respectivas.

El movimiento Browniano de las partículas coloidales repite en gran escala el movimiento arbitrario de las moléculas del medio y representa un paseo

tridimensional al azar. Las partículas coloidales suspendidas presentan movimiento browniano de rotación y de traslación. Para este último Einstein obtuvo la ecuación siguiente en una sola dirección:

$$\bar{x} = \sqrt{2Dt} \quad (4.3)$$

Donde:

\bar{x} = es el desplazamiento medio en la dirección x

t = es el tiempo

D = es el Coeficiente de difusión¹⁴

El movimiento Browniano y las corrientes de convección mantienen las moléculas disueltas y las pequeñas partículas coloidales en suspensión de manera indefinida. A medida que aumentan el tamaño de la partícula y su radio, el movimiento browniano disminuye; x es proporcional a $r^{-1/2}$.

Siempre que la densidad de la partícula d_p y la del líquido d_L sean bastante diferentes, las partículas más grandes tienen mayor tendencia a sedimentarse; es decir cuando $d_p > d_L$ o a permanecer en la superficie de la suspensión cuando $d_p < d_L$.

2.2 DIFUSIÓN

Es el movimiento espontáneo de las partículas de una región de mayor concentración a una región de menor concentración hasta que finalmente la concentración del sistema sea uniforme.

La Difusión es ocasionada por la agitación térmica, es decir, el impacto colisional de las partículas. Es un proceso por el cual un soluto se disemina por

¹⁴ El coeficiente de difusión es una medida de la movilidad de una molécula disuelta o partícula suspendida en un medio líquido.

Con un coeficiente de difusión de $1 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$ el movimiento browniano hace que una partícula se mueva una distancia media de 1cm en una misma dirección en 58 días, 1 mm en 14 horas y 1 micrón en 0.05 s. Las moléculas más pequeñas se difunden más rápidamente en un medio dado.

toda una solución o solvente, de tal forma las moléculas o iones pasaran de una zona de mayor concentración a otra de menor concentración. La difusión puede producirse también si la membrana es permeable o semipermeable. <<

Parrott L., 1970, pp.229; http://www.ar.geocities.com/anatomia_basica1/liquidos2.htm-90k Mayo 2003 >>

Las variables de las que principalmente depende la difusión son:

1. Concentración de la sustancia a difundir
2. Solubilidad de la sustancia a difundir
3. Temperatura de la solución
4. Concentración del medio
5. Tiempo de difusión
6. Superficie sobre la que se difunde
7. Tamaño de partícula a difundir

Las partículas que están en movimiento continuamente, deberán de difundirse, es decir, esparcirse dentro del solvente. La velocidad de difusión es más pequeña que la velocidad promedio del movimiento Browniano de una partícula. Mientras más grandes sean las partículas, menor es la velocidad de difusión. La velocidad de difusión es caracterizada por el coeficiente de difusión o constante de difusión, es decir, el peso de material que pasa en un segundo a través de un plano de 1 cm² de superficie cuando el gradiente de concentración es la unidad.

Tratándose de una expresión, que se conoce como la primera ley de Fick, la cantidad d_q de sustancia difundiendo en un tiempo dt a través de un área proyectada A , es directamente proporcional al cambio de concentración dc de la distancia recorrida dx .

La ley de Fick se expresa de la siguiente manera:

$$D_q = - DA \left(\frac{dc}{dx} \right) dt \quad \text{ó} \quad D_q = - DS \left(\frac{dc}{dx} \right) dt \quad (4.4)$$

Donde:

D = Es el coeficiente de difusión (cm^2/s)

A ó S = Área (cm^2)

C = concentración (mol/L , generalmente)

x = distancia (cm)

t = tiempo (s)

q = cantidad de sustancia (moles, gramos)

$$\frac{dq}{dt} = -DS \left(\frac{dc}{dx} \right) \quad (4.5)$$

Si $S = 1$

$$\frac{dq}{dt} = -D \left(\frac{dc}{dx} \right) \quad (4.6)$$

Es decir:

$$\frac{dq}{dt} \propto - \frac{dc}{dx} \quad (4.7)$$

El signo negativo que aparece en la ecuación 4.4, indica que la difusión ocurre en la dirección de más baja concentración. << Martin A. Swarbrick J., Cammarata A., 1973, pp. 400-401 >>

Para sistemas diluidos de partículas esféricas, se emplea la ecuación 4.8 para obtener el radio de la partícula y posteriormente conocer su peso molecular. La ecuación fue sugerida por Stokes y Einstein para obtener el radio de las partículas, si:

$$D = RT / 6\pi\eta rN \quad (4.8)$$

Donde:

D = es el coeficiente de Difusión obtenido a partir de la ley de Fick

R = es la constante universal de los gases

T = es la temperatura absoluta
 η = es la viscosidad del solvente
 r = es el radio de la partícula esférica
 N = es el número de Avogadro

2.3 ÓSMOSIS

El fenómeno de Osmosis es la difusión de agua (disolvente) a través de una membrana semipermeable desde la disolución más diluida a la más concentrada de forma espontánea (pasiva). El pasaje espontáneo de un líquido de una solución a otra de mayor concentración, a través de una membrana semipermeable permite la entrada del solvente (agua) pero no de las sustancias disueltas (solutos). <<<http://www.hhcarmellitas.com/Departamentos/Ciencias/Biologia/T2%20Bioelementos.doc>, Mayo 2003. >>

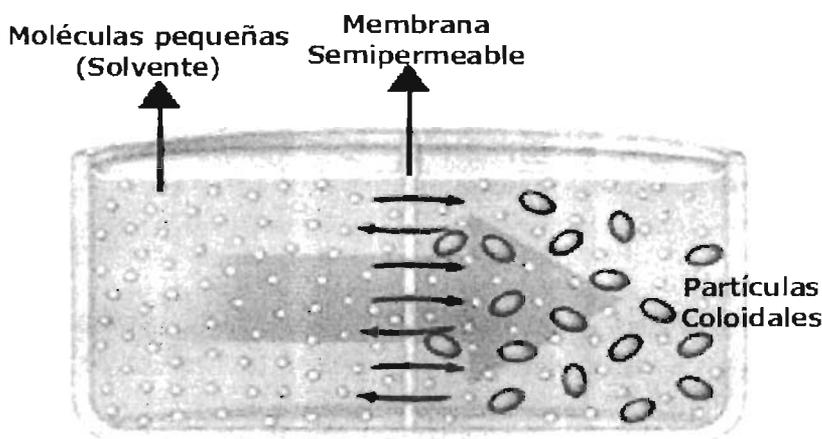


Figura 28.- Esquema del Fenómeno de Ósmosis
<<<http://www.ehu.es/biomoleculas/PROT/PROT2.htm>, Mayo 2004>>

Osmosis es una palabra que se deriva del griego "osmos" quiere decir empuje., pues el agua empuja sobre la membrana. El fenómeno de Ósmosis es similar a la difusión, en donde las moléculas se mueven desde una localización

de elevado potencial químico a uno de bajo potencial químico. << Helman J., 1980, p.920 >>

Una presión osmótica¹⁵ se genera en una solución coloidal cuando es separada de su solvente por una barrera que es impermeable al soluto pero es permeable al solvente. El solvente puro fluirá a través de la membrana, diluyendo la dispersión coloidal, y, como el material coloidal no puede fluir en dirección opuesta, se creará una diferencia en la presión (presión osmótica) entre los dos compartimientos. La presión osmótica es una propiedad coligativa¹⁶ y por lo tanto se puede relacionar a la masa molecular relativa del material coloidal. <<Swarbrick J. and Boylan J.C., 1990, pp. 43-44>> Es decir, si un coloide o cualquier otra solución es vertida dentro de un saco hecho de colodión, celofán o de cualquier otra membrana semipermeable y el saco es colocado en un solvente puro; el solvente se difundirá hacia adentro del saco, provocando el fenómeno de *osmosis*. Este fenómeno toma lugar debido a la tendencia de las soluciones a diluirse para igualar las concentraciones. Las partículas coloidales no pueden penetrar en la membrana, de manera que en su lugar el solvente debe de pasar a través de la membrana para diluirlas. Por lo tanto, el volumen de la solución coloidal en el saco aumenta, ocasionando un ascenso en el tubo conectado con el saco, produciendo una presión osmótica. La elevación del

¹⁵ **Presión Osmótica:** Presión ejercida por las sustancias en una solución causada por actividad molecular. Es decir es la fuerza que lleva al agua desde una solución menos concentrada a través de una membrana selectiva hacia la solución más concentrada. Es necesaria para detener el flujo de agua a través de la membrana semipermeable. La cantidad de presión osmótica esta determinada por el número relativo de partículas del lado en que existe mayor concentración. La *presión osmótica* es la presión que sería necesaria para detener el flujo de agua a través de la membrana.

- Cuando las soluciones de ambos lados de una membrana selectiva permeable se hallan en igual concentración se denomina isotónica.
- Si una solución contiene una concentración menor de sal que otra decimos que es hipotónica., agua destilada.
- Una solución que contenga una mayor concentración de solutos que otra se denomina solución hipertónica

¹⁶ **Las propiedades Coligativas (o colectivas)** de las soluciones: son aquellas que dependen exclusivamente de la concentración de partículas en la solución, es decir del número de partículas de soluto, por unidad de volumen de solvente o de solución, independientemente de su naturaleza, es decir, independientemente de que dichas partículas sean átomos, iones o moléculas.

líquido continúa hasta que la presión osmótica es balanceada por la presión hidrostática¹⁷.

La presión osmótica puede también ser equilibrada y medida por la aplicación de una presión opuesta que previene justamente la difusión del solvente dentro de una celda. La presión osmótica de los coloides es pequeña porque es una propiedad coligativa que depende únicamente del número de partículas presentes en la solución. << Jirgensons B., 1965, p.75 >>

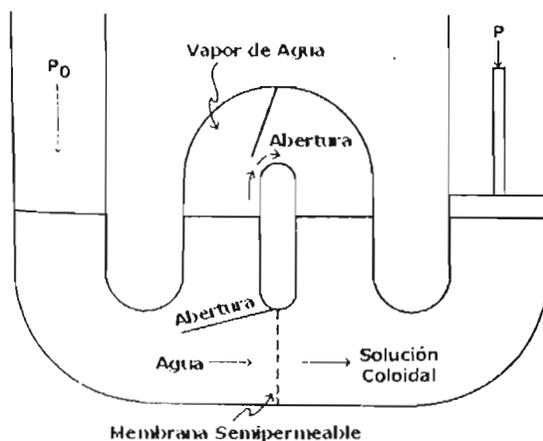


Figura 29.- Representación esquemática de la Presión osmótica.

En base a las mediciones relacionadas con la presión osmótica (efectuadas por Pfeffer), fue que el famoso fisicoquímico Van't Hoff en 1887, desarrollará su teoría sobre soluciones diluidas. La ecuación 4.9 permite calcular la presión osmótica de cualquier solución.

La ecuación de Vant' Hoff dice:

$$\pi = cRT \quad (4.9)$$

¹⁷ **Presión Hidrostática:** Es la fuerza que ejerce el líquido al presionar hacia fuera contra las paredes del saco o de la membrana. << http://www.ar.geocities.com/anatomia_basica1/líquidos2.htm-90k, Mayo 2003. >>

Donde:

π = Presión Osmótica

c = Concentración del soluto

R = Constante del gas

T = Temperatura absoluta

La ecuación 4.12 permite calcular el peso molecular de un sistema disperso en una solución muy diluida. Reemplazando c por C/M en la ecuación 4.9, se obtiene: << Martin A., Swarbrick J., Cammarata A., 1973, p.162 >>

$$\pi = \frac{C}{M}(RT) \quad (4.10)$$

$$\frac{\pi}{C} = \frac{RT}{M} \quad (4.11)$$

$$\lim_{C \rightarrow 0} M = \frac{RT}{\left(\frac{\pi}{C}\right)_0}$$

$$M = \frac{RT}{\left(\frac{\pi}{C}\right)} \quad (4.12)$$

Donde:

C = son los gramos de soluto por litro de solución

M = Es el peso molecular

¿CUÁLES SON LAS CONSIDERACIONES IMPORTANTES CUANDO SE LLEVA A CABO EL FENÓMENO DE ÓSMOSIS?

- Pequeños valores de concentración, darán pequeños valores de π , lo cual se requerirá medir con gran exactitud los pequeños ascensos del menisco del líquido en el osmómetro.
- Ausencia de burbujas de gas, para reducir al mínimo oscilaciones del nivel del líquido.

- c) Temperatura constante.
- d) Membranas cuyo tamaño de poro retenga perfectamente las macromoléculas, pero que sean perfectamente permeables para el disolvente y no sean afectadas por éste.
- e) El diseño del osmómetro y la permeabilidad de las membranas habrán de permitir el establecimiento del equilibrio osmótico en breve tiempo.

¿CUÁLES SON LOS INSTRUMENTOS QUE SE EMPLEAN PARA LLEVAR A CABO EL FENÓMENO DE OSMOSIS?

De 50 tipos de osmómetros diferentes que hay, existen un osmómetro que se conoce con el nombre de Fuoss y Mead. La membrana está sujeta firmemente y a la vez actúa como recipiente entre dos bloques de acero inoxidable cuidadosamente mecanizados y provistos de canales, en los cuales se introducen pequeños volúmenes de disolvente y de solución. Por la alta razón entre la superficie de la membrana y el volumen de la solución (aprox. 75 cm², 15ml) se alcanza el equilibrio rápidamente. Con membranas bien sujetas y con el método de la semisuma (Δh) se pueden efectuar mediciones en menos de una hora. Se han desarrollado muchos métodos de preparación de membranas, muchas de ellas a base de polímeros sintéticos. Cuando se preparan por métodos especiales pueden servir para determinar pesos moleculares tan bajos como 2000, pero su límite inferior ordinario es de 30000.

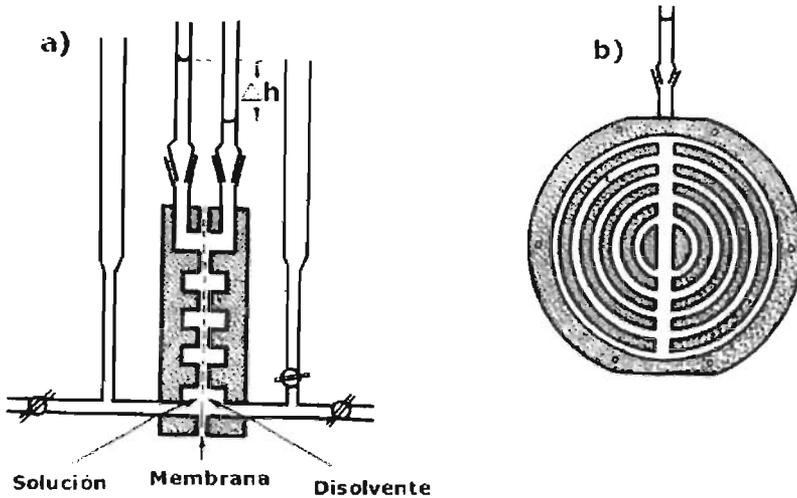


Figura 30.- Representación esquemática del osmómetro de Fuoss y Mead
 a) Sección transversal vertical; b) Superficie interna de cada semicelda
 << Toral Ma. T., 1973, p. 180 >>

2.3.1 EQUILIBRIO DE LA MEMBRANA DE DONNAN

La teoría de Donnan sobre el equilibrio en una membrana se refiere al equilibrio que existe en sistemas formados por una membrana que separa dos electrólitos, de los cuales por lo menos uno de ellos contiene un ion que no se puede difundir a través de la membrana. La existencia de este ion en sólo uno de los compartimentos provoca la retención permanente de iones difusibles en ese lado de la membrana, lo que incrementa el efecto osmótico. << Crockford H.D., 1964, p. 416 >>

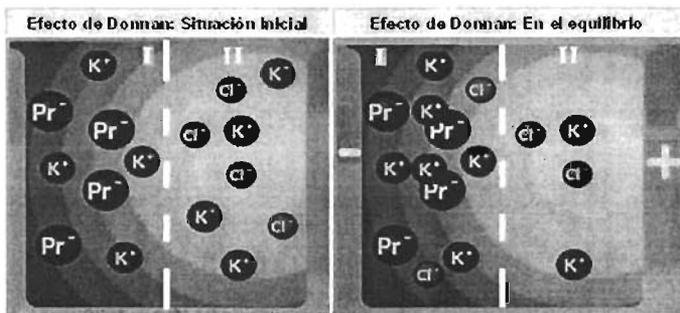


Figura 31.- Esquema del Efecto de Donnan.
 <<<http://www.ehu.es/biomoleculas/PROT/PROT2.htm>, Mayo 2004 >>

En la figura 31, se representa en el lado izquierdo, a las proteínas comportándose como polianiones cuyas cargas están neutralizadas por iones K^+ . Las membranas son permeables a estos iones y a sus contraiones, con lo cual su concentración a ambos lados de la membrana se equilibra. Sin embargo, en el lado derecho, se ilustra una retención permanente de iones provocado por la existencia de proteínas en sólo uno de los compartimentos (efecto Donnan), lo que incrementa el efecto osmótico.

2.4 SEDIMENTACIÓN

La fuerza que origina la sedimentación se debe a la gravedad o la fuerza centrífuga que se aplica sobre un sistema. Considerando el caso de una partícula sin carga de masa m y volumen específico v que se encuentra inmersa en un medio de densidad ρ . La fuerza que causa la sedimentación es independiente de la solvatación o de la forma de la partícula y su valor es:

$$F = m(1 - v\rho)g \quad (4.13)$$

Donde:

g = es la aceleración debida a la gravedad

El medio líquido opone una resistencia al movimiento de la partícula debido a su velocidad. Si la velocidad no es muy elevada (tal es el caso de partículas dispersas en medios acuosos), esta resistencia al movimiento es proporcional a la velocidad de la partícula y aumenta rápidamente hasta hacerse igual a la fuerza que sedimenta. Cuando ambas fuerzas se igualan, se cumple que la partícula posee una aceleración cero y una velocidad dx/dt . Se cumple entonces que:

$$m(1 - v\rho)g = f\left(\frac{dx}{dt}\right) \quad (4.14)$$

En la ecuación 4.14, f es el coeficiente de fricción de la partícula en el medio.

En el caso de partículas esféricas, el coeficiente de fricción se puede obtener a partir de la ley de Stokes:

$$f = 6\pi\eta r \quad (4.15)$$

En donde:

η = es la viscosidad del medio

r = el radio de la partícula

Si ρ_2 es la densidad de la partícula esférica y es igual a $1/v$, y si dx/dt es la velocidad de sedimentación. Entonces se cumple que:

$$\frac{4}{3}\pi.r^3(\rho_2-\rho)g = 6\pi.\eta.r(dx/dt) \quad (4.16)$$

O bien:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{2r^2(\rho_2-\rho)g}{9\eta} \quad (4.17)$$

La ley de Stokes asume que el movimiento de la partícula es extremadamente lento, la suspensión es muy diluida y el medio líquido es continuo comparado con las dimensiones de la partícula. Los efectos de gravedad se contrarrestan con el movimiento browniano de las partículas. Así en el caso de sistemas coloidales es muy difícil basarse únicamente en la fuerza de gravedad para realizar estudios sobre la sedimentación (como es en el caso de partículas muy pequeñas). Si se desea estudiar cómo se sedimentan las partículas dispersas pequeñas, se tendrá que utilizar fuerzas mayores que la gravedad (centrífuga). Se necesita aplicar una fuerza potente para traer la sedimentación de partículas coloidales de manera medible y cuantitativa. Esto es logrado por el empleo de la Ultracentrífuga, desarrollado por Sverberg en 1925.

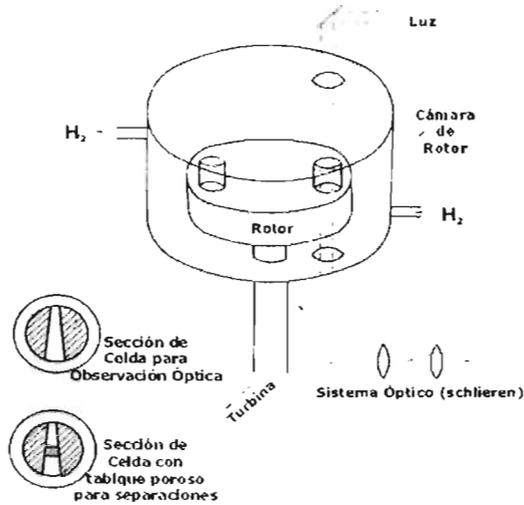


Figura 32.- Esquema de una Ultracentrífuga
 << Toral Ma. T., 1973, p.169 >>

En una centrífuga la aceleración de gravedad es remplazada por w^2x , donde w es la velocidad angular y x es la distancia de la partícula al centro de rotación. Es decir:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{2r^2(\rho_2 - \rho)w^2x}{9\eta} \quad (4.18)$$

La velocidad instantánea $V = dx/dt$ de una partícula en una unidad de campo centrífugo es expresado en términos de Svedberg coeficiente de sedimentación: << Martín A., Swarbrick J., Cammarata A., 1973, p.479 >>

$$S = \frac{dx/dt}{w^2x} \quad (4.19)$$

Donde S es la constante de sedimentación, que está determinada por la masa de la partícula, por la viscosidad y densidad del medio de dispersión. Sus dimensiones son segundos.

Debido a la fuerza centrífuga, las partículas están teniendo un elevado peso molecular que pasa de posición x_1 a un tiempo t_1 hasta una posición x_2 a un tiempo t_2 , y el coeficiente de sedimentación es obtenido por la integración de la ecuación 4.19. Para obtener: << Toral Ma. T., 1973, p. 169 >>

$$S = \frac{\ln(x_2/x_1)}{w^2(t_2-t_1)} \quad (4.20)$$

El peso molecular de la partícula coloidal se puede calcular por:

$$M = \frac{RT \ln(x_2/x_1)}{D(1-\bar{v}\rho)(t_2-t_1)w^2} \quad (4.21)$$

Otro método empleado para determinar el peso molecular de la partículas es por medio del equilibrio de sedimentación.

$$M = \frac{2RT \ln(c_1/c_2)}{(1-\rho_2/\rho)w^2(X_2^2 - X_1^2)} \quad (4.22)$$

El tratamiento del proceso de sedimentación se complica cuando las partículas dispersas están cargadas, ya que los contraiones dispuestos a su alrededor sedimentan de forma más lenta que ellas. Así se crea un potencial que tiende a restaurar la situación inicial de electroneutralidad mediante la aceleración de la sedimentación de los contraiones y una sedimentación más lenta de la partícula.

2.4.1 APLICACIONES DEL PROCESO DE SEDIMENTACIÓN EN LOS SISTEMAS DISPERSOS

El proceso de sedimentación se puede aprovechar para investigar el tamaño y forma molecular o particular de los sistemas dispersos. Una posibilidad es el método de velocidad de sedimentación en el cual se aplica un campo centrífugo elevado y se mide el movimiento de las partículas. Éste se registra mediante los cambios en la concentración con el tiempo. Con el segundo procedimiento, método de equilibrio de sedimentación, el sistema se somete a un campo centrífugo bajo. Se espera entonces hasta que los procesos de sedimentación y de difusión se equilibren y se estudia la distribución de las

partículas en el equilibrio. Además de que el proceso de sedimentación es de importancia ya que se pueda utilizar para obtener información sobre los sistemas dispersos, también interesa por su gran repercusión sobre la estabilidad de los mismos. Son un ejemplo de ello, la formación de cremas en el caso de emulsiones o la formación de sedimentos en las suspensiones.

3. PROPIEDADES ÓPTICAS DE LOS SISTEMAS DISPERSOS

Cuando se dirige un haz de luz sobre un sistema disperso (por ejemplo sobre un sol), parte de la luz puede ser absorbida, parte es refractada¹⁸ y el resto se transmite sin ser alterada a través de la muestra. Los estudios de luz son de gran utilidad para estimar el tamaño y la forma de las partículas y sus interacciones. Hay coloides coloreados e incoloros. El color es producido por la absorción¹⁹ seleccionada de ciertas longitudes de onda²⁰ por las partículas coloidales. Si no toma lugar una absorción selectiva de las ondas del espectro visible²¹, el coloide es incoloro. En tal caso hay dos posibilidades: el coloide puede ser opalescente o completamente claro sin ninguna opalescencia. Los coloides incoloros no absorben para nada o pueden absorber ligeramente en todas las longitudes de onda del espectro visible (4000 a 7000 Å). Sin embargo todos los coloides incoloros muestran propiedades ópticas, las partículas coloidales pequeñas no son capaces de influir de manera apreciable en las trayectorias de las ondas largas de 6000 a 7000 Å, pero dispersan con fuerza a las ondas cortas y esa es la razón de la opalescencia. En los soles claros y no opalescentes, la luz es fuertemente dispersada. Los sistemas que

¹⁸ **Refracción:** Cambio de dirección que experimenta la luz al pasar de un medio a otro. Es decir ocurre cuando hay cambio de dirección y velocidad de la luz.

¹⁹ **Absorción de la luz.** Absorción de la energía luminosa que da lugar a una disminución de la intensidad de la luz inicial dependiendo de la frecuencia y del camino recorrido dentro del medio.

²⁰ **Longitud de onda.** Distancia mínima entre dos puntos que tienen el mismo estado de vibración en una onda periódica medida a lo largo de la línea de propagación.

²¹ **Espectro visible.** Espectro de emisión o absorción en la región del espectro electromagnético, comprendido entre el extremo violeta y rojo, aproximadamente, entre 400 nm y 700 nm (1 nm = 10 Å). Está formado por líneas o bandas debidas a las transiciones entre los niveles de energía correspondientes a los distintos estados electrónicos. Se entiende por **espectro** a la Distribución de la intensidad de una radiación en función de la longitud de onda, la energía, la frecuencia, el momento, la masa o cualquier otra magnitud con aquella.

<<<http://www.us.es/fisica/dispersionluz.htm#dispersion>, Mayo 2003. >>

contienen partículas gruesas pueden reflejar la luz. Un rayo de luz que entra en un sistema disperso puede ser absorbido, refractado y, en parte, pasar por el sistema sin ser perturbado.

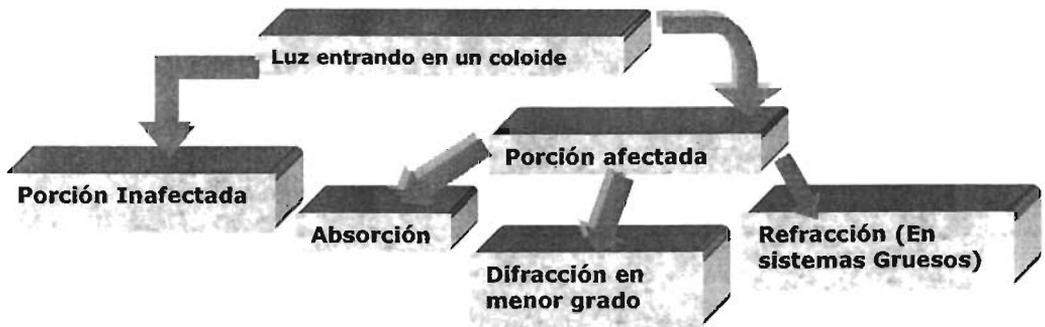


Figura 33.-Diagrama de Flujo que representa los efectos producidos por la luz entrando en un coloide

3.1 DISPERSIÓN DE LA LUZ

La dispersión se define por la alteración de la distribución espacial o angular de entes físicos producida al efectuarse cambios en el medio en que se encuentran o propagan. << <http://www.us.es/fisica/dispersionluz.htm#dispersion>, Mayo 2003. >>

De esta manera, la dispersión de la luz consiste *en la aparición de la luz fuera de su camino normal, por su interacción con una partícula pequeña*. La dispersión dinámica de la luz y la intensidad se pueden usar como métodos de análisis de tamaño de partícula de los coloides. La dispersión de luz es una de la mayoría de las características de los materiales coloidales.

La primera teoría detallada de la dispersión de luz por pequeñas partículas fue desarrollada por Rayleigh en 1871. La teoría de la dispersión de luz fue desarrollada más a fondo por Mie (1908), Debye (1915), y Gans (1925). Cuando la radiación electromagnética incide en un material, los dipolos oscilantes son inducidos en el material. Éstos sirven como una fuente secundaria de emisión de la radiación dispersada con la misma longitud de onda (λ) como la luz incidente. La intensidad de la luz dispersada depende de

la intensidad de la luz inicial, de la polarización del material, del tamaño, de la forma del material, y del ángulo de observación. << Swarbrick J. and Boylan J.C., 1990, p.41>>

¿QUÉ ES LA TURBIDEZ?

El término turbidez de modo cualitativo es una indicación de la capacidad de una solución para dispersar luz. De manera cuantitativa la turbidez puede entenderse como un coeficiente de extinción o absorbancia de una solución.

La turbidez de un material podría definirse como:

$$\frac{I_t}{I_0} = e^{-\tau \cdot l} \quad (4.23)$$

Donde:

I_0 = es la intensidad del rayo de luz incidente

I_t = es la intensidad del rayo de luz transmitida

l = longitud de la muestra

τ = es la turbidez

Los sistemas dispersos pueden variar desde una mínima hasta una intensa turbidez, según su naturaleza y su concentración. *Los sistemas opalescentes* contienen pequeñas partículas coloidales no filtrables, y *los sistemas turbios* contienen partículas gruesas filtrables, de manera que, la turbiedad es causada por la refracción y reflexión²² principalmente. Se entiende por turbiedad como *la reducción en la intensidad de luz a medida que pasa a través de una muestra de un sistema coloidal. La pérdida de intensidad es debido a la dispersión de la luz.*

²² **Reflexión.** Propiedad del movimiento ondulatorio por la que una onda retorna al propio medio de propagación tras incidir sobre una superficie. Cuando una forma de energía —como la luz— se transmite por un medio y llega a un medio diferente, lo normal es que parte de la energía penetre en el segundo medio y parte sea reflejada.

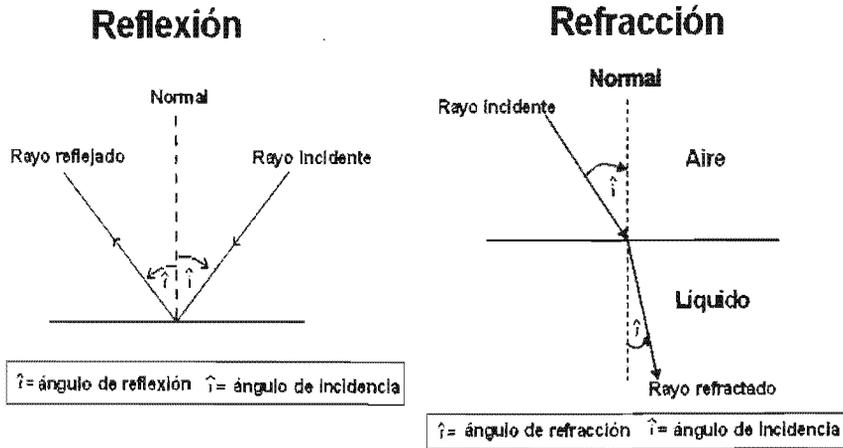


Figura 34.-Esquema de las leyes fundamentales de la reflexión y refracción

<< Enciclopedia Microsoft® Encarta® 2000 >>

Los cambios en las intensidades de la luz dispersada y reflejada, son determinados por el cambio en el tamaño de partícula como por ejemplo en la floculación o formación de un precipitado difícilmente soluble.

Las partículas de azufre coloidal formadas por la descomposición del tiosulfato son al principio muy pequeñas, de sólo unas cuantas milimicras en diámetro. En esta etapa dispersan más luz y aumenta la turbiedad. Sin embargo, después de cierto tiempo los colores opalescentes desaparecen y la suspensión turbia aparece blanca. El diámetro de las partículas esta cercano a 1000 a 5000 μm . Al mismo tiempo las partículas grandes son precipitadas con lentitud.

En los sistemas gruesos es difícil distinguir la turbiedad debida a la dispersión de aquella originada por la reflexión y la refracción. La dispersión en los sistemas gruesos disminuye debido al aumento de extinción causado por la interferencia y debido a la disminución del área superficial total de las partículas.

La turbidez se ve fácilmente y en cualquier dirección cuando es intensa. Cuando es débil se observa mejor mirando la dispersión lateralmente y sobre un fondo oscuro, haciendo pasar un haz de luz intenso bien definido a través de la solución. La senda visible de luz se le conoce como: "cono de Tyndall". La detección fotoeléctrica en estas condiciones muestra que incluso el agua aún más limpia tiene turbidez, esto es, dispersa luz.

¿QUÉ ES EL EFECTO TYNDALL?

El efecto Tyndall, se produce cuando un rayo de luz se dirige a través de una dispersión coloidal, esta luz es dispersada y reflejada por partículas coloidales de manera que forman un cono de luz visible. Sin embargo, cuando un rayo de luz se dirige a través de una solución verdadera no es observable este efecto. Por lo tanto las soluciones verdaderas no presentan el efecto de Tyndall. El efecto Tyndall, proporciona un simple método para distinguir entre una solución electrolítica y una solución coloidal. Este efecto es empleado en el ultramicroscopio para detectar partículas coloidales y para medir su tamaño promedio.

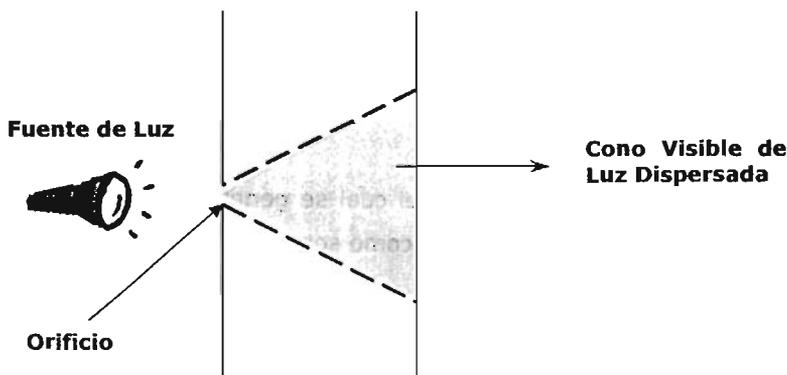


Figura 35.- Esquema del Efecto Tyndall. Cono Visible de Luz Dispersada mediante la aplicación de una fuente de luz. << Swarbrick J. and Boylan J. C., 1990, p.42>>

El color de un sol coloidal puede ser una función del tamaño de partícula de una dispersión coloidal. Un sol de azufre de elevada dispersión es amarillo. A

medida que incrementa el tamaño del azufre coloidal, el sol cambia de color naranja a violeta, azul y finalmente a gris. << Parrott L., 1970, p.296 >>



1 2 3

1. Sol de Oro Púrpura

2. Solución de Sulfato de Cobre

3. Coloide de Hidróxido de Fe(III)

FIGURA 36.- Representación del Efecto Tyndall en algunas soluciones Coloidales
<< <http://www.silvergen.com/colloida2.htm>, Mayo 2003 >>

4. PROPIEDADES ELECTROKINÉTICAS DE LOS SISTEMAS DISPERSOS

4.1 TEORÍA DE LA DOBLE CAPA ELÉCTRICA

Las propiedades electrocinéticas de las partículas coloidales determinan en gran medida el comportamiento de las dispersiones. Muchas partículas coloidales en contacto con un líquido polar, como, por ejemplo, el agua, adquieren una carga eléctrica superficial, de manera que puede ser afectado por campos eléctricos.

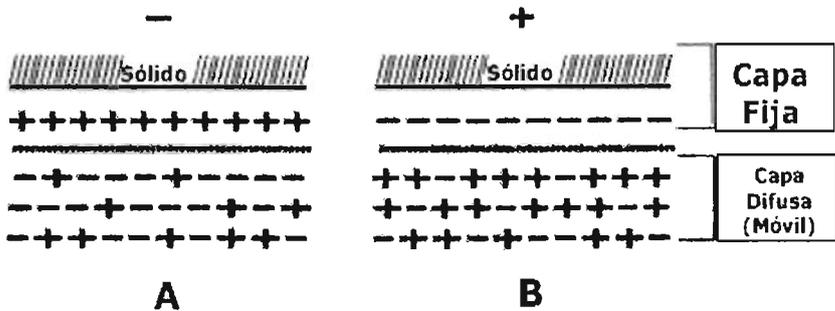
Existen diversos mecanismos por el cual se genera la carga eléctrica en la superficie de las partículas dispersas, como son:

- ☑ Disociación de grupos iónicos en la superficie de las partículas. (los grupos funcionales probables de sufrir ionización son: -OH, -COOH, -OPO₃H₂ y -SH)
- ☑ Adsorción de iones (surfactante, iónicos o aniónicos inorgánicos) en la interfase inicialmente presentes en la fase acuosa
- ☑ Por disolución iónica, debido a la distribución desigual de iones de carga opuesta que permiten modificar el ambiente eléctrico cerca de la interfase.

- ☑ Otro es por medio de la electrificación por fricción condicionada mediante energía térmica o mecánica.

(Según la regla de Cohen indica que una fase que posea una constante dieléctrica²³ más fuerte se cargará positivamente o negativamente en contacto con la otra fase)

Por tal razón, la carga superficial influye en la distribución de los iones vecinos que se encuentran en el líquido, de manera que los iones de carga opuesta (contra-iones) son atraídos hacia la superficie y los iones con la misma carga (co-iones) son alejados de la superficie por repulsión. Esto conduce a la formación de una "doble capa eléctrica" *constituida por la superficie cargada de la partícula y un exceso de neutralizante de contra-iones sobre los co-iones distribuidos de una manera difusa en el medio polar.*



En donde la Partícula A está cargada negativamente y B es una partícula cargada positivamente, atraen iones de signo opuesto (contraiones). En ausencia de movimiento, estos iones serán neutralizados por iones de carga opuesta, pero estos iones dotados de movimiento browniano tienden a difundir alrededor de las partículas.

Figura 37.- Representación de la doble capa Eléctrica de las partículas que se encuentran cargadas.

<<<http://www.ffyb.uba.ar/Farmacotecnia%20/Sistemas%20dispersos.htm-101k>, Marzo 2003. >>

²³ **Constante dieléctrica (permitividad relativa):** Se define como $\epsilon \equiv E_0/E$, donde E_0 y E son los campos eléctricos en el espacio entre las placas de un condensador cuando las placas están separadas por el vacío y por el dieléctrico (especie que no conduce electricidad) respectivamente.

En la Figura 37 se ilustra un ejemplo de la doble capa eléctrica, donde la partícula "A" negativa atrae a los iones positivos y solamente una parte de estos iones de signo opuesto a la partícula coloidal, quedan firmemente adheridos a la superficie de ésta, formando una capa monomolecular de contraiones (*capa de Stern*).

La concentración de contraiones es mucho mayor en la superficie (*capa de Stern*) y va disminuyendo hacia el interior del líquido. Los demás iones se distribuyen a distintos niveles de acuerdo a la carga de la partícula, formando la *capa difusa o de Gouy-Chapman*. El punto de neutralidad de la capa difusa es donde la carga eléctrica de la partícula no se hace sentir más.

De esta manera, la teoría de la doble capa eléctrica *trata de esta distribución de iones, y, por consiguiente, sobre la magnitud de los potenciales eléctricos que existen en la proximidad de la superficie cargada*. Esta teoría permite explicar los resultados de las observaciones experimentales relacionadas con las propiedades electrocinéticas y la estabilidad de los sistemas coloidales cargados.

Por lo tanto la doble capa eléctrica está constituida por dos regiones:

1. una región interior que puede incluir iones adsorbidos.
2. una región difusa en la que los iones se distribuyen según la influencia de fuerzas eléctricas y de movimientos térmicos al azar.

4.1.1 MODELO DE GOUY -CHAPMAN

Gouy y Chapman propusieron el modelo de la doble capa difusa, el cual describe bien aquellos sistemas en los que no hay adsorción específica de contraiones (describen su distribución espacial con respecto a una superficie plana). Este modelo está basado en las siguientes suposiciones:

- 1) La superficie es plana, de extensión infinita y cargada uniformemente.
- 2) Los iones de la parte difusa de la doble capa se consideran cargas puntuales distribuidas de acuerdo con la distribución de Boltzman.
- 3) El disolvente se supone que influye en la doble capa sólo por su Constante dieléctrica, que se estima igual en toda la parte difusa.
- 4) Se supone un único electrolito simétrico con un número de carga, z .

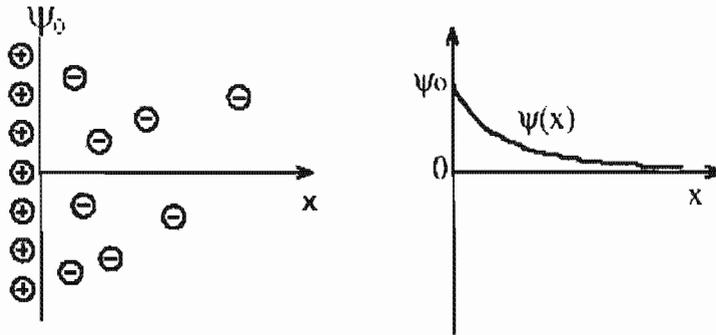


Figura. 38- Representación Esquemática del Modelo Gouy-Chapman
<<<http://www.firp.ula.ve/cuadernos/S122N.pdf>, Mayo 2004>>

El modelo de Gouy- Chapman incluye las siguientes variables:

x = Es la distancia en la fase líquida (capa difusa) desde la interfase cargada.

ψ = Es el potencial eléctrico el cual varía con x desde un cierto valor (promedio), (ψ_0) en la interfase ($x = 0$) hasta cero (x infinito, es decir en el seno de la solución).

C_i = es la concentración del ion " i " de carga " Z_i e " donde Z_i define la valencia con signo + ó -.

k = es la constante de Boltzman, R la constante de los gases, " e " la carga de electrón, y F la constante de Faraday, recordando que por multiplicación de ambos numerador y denominador por el números de Avogadro: $e/k = F/R$.

Los iones en exceso en la capa difusa están por una parte, atraídos por la capa interfacial, y por otra tienden a dispersarse bajo el efecto de la difusión y de la presión osmótica que tiende a igualar las concentraciones. El resultado de estos dos efectos es una distribución de Boltzman:

$$\Psi = \Psi_0 e^{-z.e.\Psi / kT} \quad (4.24)$$

Para el caso de un electrolito constituido por dos iones de igual carga pero de valencia contraria (+z y -z), se puede calcular el valor de n_+ y n_- , que son el número de iones positivos y negativos por unidad de volumen.

Gouy- Chapman llegan a una expresión para el potencial (casos en los que se puede utilizar la aproximación de Deybe- Huckel):

$$\Psi = \Psi_0 \exp(-\kappa x) \quad (4.25)$$

Donde ψ_0 es el potencial Goüy

Cuando los potenciales son bajos, el potencial decrece exponencialmente con la distancia x la partícula cargada. Cerca de la partícula, los potenciales son más altos y la aproximación de Deybe- Huckel no es válida. (En esta zona, el potencial disminuye más rápidamente que de forma exponencial.

El valor $1/\kappa$ es la distancia a la cual el potencial ha alcanzado la fracción $1/e$ de su valor en la superficie y se toma como el espesor de la doble capa:

$$\lambda = \frac{1}{\kappa} \quad (4.26)$$

$$\kappa = \sqrt{\frac{2.e^2.N_A.c.z^2}{\epsilon.T}} \quad (4.27)$$

Donde:

c = Concentración del electrolito

e = Carga del electrón

Z = Valencia

N_A = Número de Avogadro

ϵ = Constante dieléctrica del medio

T = Temperatura

Por otra parte, es posible relacionar el potencial de carga superficial con la densidad de carga superficial (σ_0) y con la composición iónica del medio (a través de κ):

$$\sigma_0 = \epsilon \kappa \cdot \psi_0 \quad (4.28)$$

De estas expresiones se puede deducir lo siguiente:

- 1) El espesor de la capa difusa (λ) aumenta cuando aumenta la constante dieléctrica (o la permitividad) del medio, produciéndose un mayor efecto de pantalla.
- 2) El espesor de la capa difusa disminuye cuando aumenta la concentración del electrolito.
- 3) Cuando mayor la carga de los iones (Z_i), mayor la reducción del espesor de la capa difusa.
- 4) Finalmente el espesor de la capa difusa aumenta con la temperatura. Esto se debe al aumento de las fuerzas que promueven la difusión. Sin embargo este efecto es relativamente menor debido al estrecho rango de variación de T (273 - 373 °K para agua líquida).

De esta manera el modelo de Gouy- Chapman, supone un potencial bajo y una concentración iónica baja. En caso contrario, conduce a valores de λ demasiado bajos (menor que el diámetro atómico). Por otra parte, un ion de la capa difusa no puede acercarse a la superficie a una distancia inferior a su radio (como ion solvatado), lo que hace que la distribución de Boltzman no sea aplicable muy cerca de la interfase. Y por último el tratamiento de Gouy-

Chapman supone que la constante dieléctrica del medio es la del solvente (en realidad dicho parámetro varía con la concentración de electrólitos).

4.1.2 MODELOS MÁS PRECISOS

Stern sugirió una principal modificación en la doble capa, en donde atribuye la existencia de una capa fija de iones adsorbidos de espesor x_1 . Estos iones adsorbidos son aquellos que están lo suficientemente unidos (aunque sea temporalmente) a la superficie de la partícula, ya sea por fuerzas electrostáticas ó de Van der Waals. Además pueden encontrarse parcialmente deshidratados y sus centros se sitúan en la capa de Stern. Aquellos iones cuyos centros están localizados más allá del plano de Stern forman la parte difusa de la doble capa. Por tal razón Stern propone un modelo en donde la doble capa se ve dividida por dos zonas:

- ☑ una zona ó capa Stern (interior) que permanece fija a la superficie sólida, con un espesor aproximado de un diámetro molecular, o de algunos diámetros moleculares si los iones adsorbidos están solvatados.
- ☑ La otra zona es una capa difusa (exterior) que penetra en el seno de la solución, y que puede variar de espesor en dependencia de la distribución y valencia de los iones presentes en la misma.

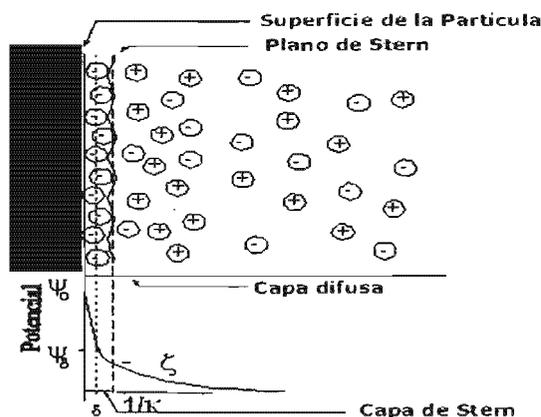


Figura 39.- Gráfico de la estructura de la doble capa eléctrica de acuerdo con el modelo de Stern <<<http://www.ispiae.cu/eventos/colaeta/Cursos/Curso25.doc>, Abril 2003>>

Estas zonas se encuentran separadas por el Plano de Stern. En la mayoría de los casos de interés, el espesor de la capa de Stern es mucho más pequeño que el espesor de la capa difusa. Sin embargo se debe considerar el cambio de potencial dentro de la capa de Stern (el cual puede ser grande).

En este modelo se identificaron diferentes tipos de potencial que determinan el estado de la doble capa:

- Potencial de Goüy (ψ_0), que determina el potencial superficial de la partícula
- Potencial de Stern (ψ_m) ó potencial en la formación de la monocapa
- Potencial Zeta (ψ_ζ) que es el potencial correspondiente al plano de cizalla ó superficie de cizalladura.

El potencial de Stern determina la carga de la partícula y es la medida que define el espesor de la doble capa. El potencial varía desde ψ_0 a ψ_m y de ψ_m a ψ_ζ disminuye desde ψ_ζ a cero en la capa difusa. La localización exacta del plano de cizalla constituye una característica desconocida de la doble capa, sin embargo se piensa que es un poquito más allá de la capa de Stern.

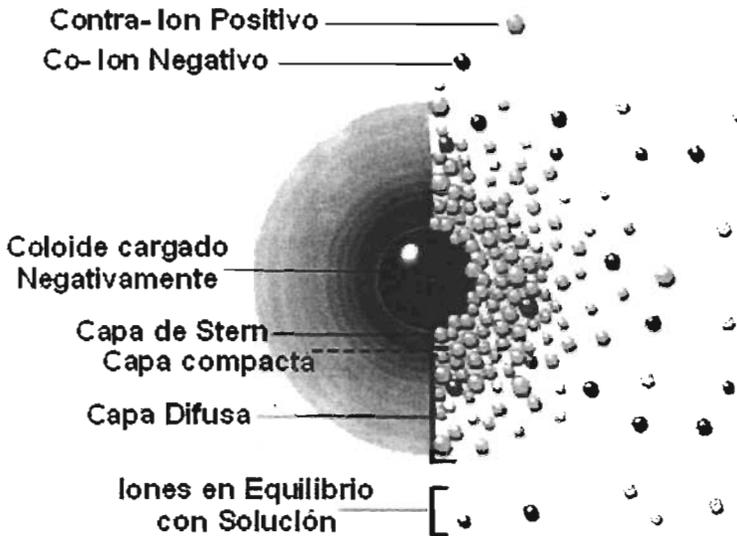


Figura 40.- Esquema de la Visualización de la Doble Capa Eléctrica. En donde el lado izquierdo muestra el cambio en la densidad de carga alrededor del coloide. (La capa compacta es mayor que el diámetro del contra-ion hidratado adherido a la superficie de la partícula coloidal) En la derecha muestra la distribución de iones positivos y negativos alrededor del coloide cargado.

El potencial Zeta disminuye cuando se utilizan altas concentraciones del electrolito debido a la compresión de la parte difusa de la doble capa.

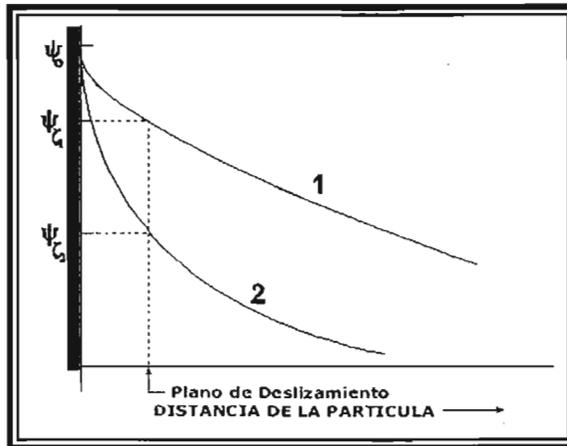


Figura 41.- Gráfico de la disminución del potencial zeta debido a la compresión de la parte difusa de la doble capa. (1) Baja concentración de contra-iones; (2) Alta concentración de contra-iones. <<<http://www.ispjae.cu/eventos/colaela/Cursos/Curso25.doc>, Abril 2003>>

En la figura 42 se ilustra todos los casos posibles que pueden existir:

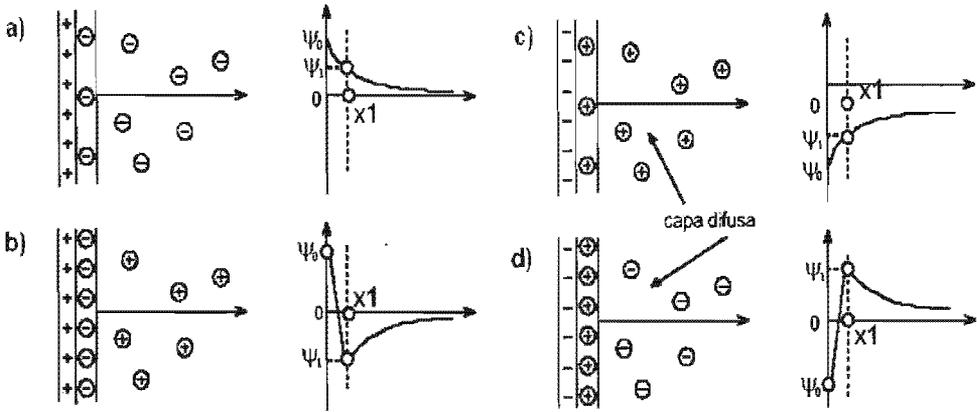


Figura 42.- Esquema del Modelo de Gouy-Chapman con Capa de Stern Adsorbida
<<<http://www.firp.ula.ve/cuadernos/S122N.pdf>, Mayo 2004>>

El primer caso (a) corresponde a una interfase sólida cargada positivamente, con una capa adsorbida de Stern cargada negativamente, pero de carga insuficiente para asegurar la electroneutralidad. En consecuencia la capa difusa posee la carga negativa complementaria. En el segundo caso (b) la carga negativa de la capa de Stern excede la carga positiva de la interfase sólida. En tal caso la capa difusa posee una capa neta positiva. El tercer (el más común) (c) y cuarto caso (d) ilustran los fenómenos correspondientes con una interfase sólida cargada negativamente.

El exceso o defecto de carga de la capa de Stern respecto a la interfase sólida depende de las fuerzas que determinan la adsorción de los iones y del estado de carga superficial respecto al punto de carga cero.

Grahame propuso un refinamiento en el modelo de Stern, que distingue entre el plano de Stern, llamado también plano exterior de Helmholtz (OHP), para indicar la máxima aproximación a la superficie de iones hidratados en disolución, y un plano interior de Helmholtz (IHP) para indicar los centros de los

iones específicamente adsorbidos sobre la superficie sólida. La distinción proviene del hecho de que si existe adsorción específica habrá iones específicamente adsorbidos probablemente deshidratados al menos en la dirección de la superficie, permitiendo un mayor acercamiento a ésta que el plano de Stern clásico, ahora OHP en la versión de Grahame. <<

<http://www.isojae.cu/eventos/colaelo/Cursos/Curso25.doc>, Abril 2003>>

El modelo de Stern constituye una buena base para interpretar, semicuantitativamente, la mayoría de las observaciones experimentales relacionada con fenómenos de doble capa eléctrica. Para estimar la carga de la partícula se realiza mediante el potencial Zeta, representado por la letra griega ζ . Las fuerzas de repulsión entre las partículas están dadas por el espesor de la capa difusa. Si la carga es suficientemente elevada los coloides permanecen discretos, dispersos y en suspensión. Reduciendo o eliminando estas cargas se obtiene el efecto opuesto y los coloides se aglomeran y sedimentan fuera de la suspensión.

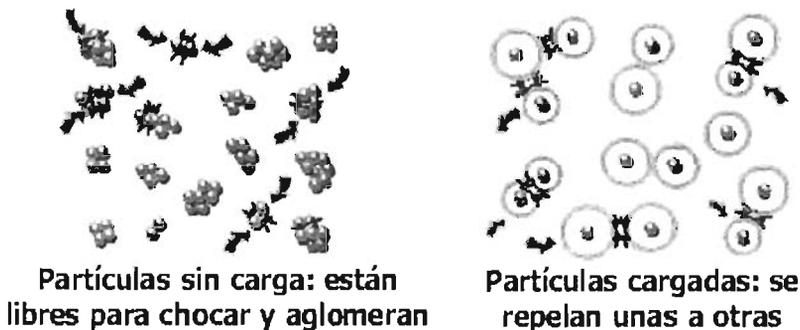


Figura 43.- Representación esquemática de las partículas que se encuentran con carga y sin carga. <<<http://www.zeta-meter.com/redchille.pdf>, Abril 2003 >>

4.2 POTENCIAL ZETA

El potencial zeta se puede definir como aquel potencial que se establece entre el plano de deslizamiento de la partícula con respecto a la disolución de electrolito y el punto donde se restablece la neutralidad eléctrica. Este potencial es donde se unen la capa difusa y la de Stern y se demuestra en la

práctica empleando los equipos de medición más sofisticados, pero en teoría el potencial zeta estrictamente cae un poquito más allá del plano de Stern.

El coloide negativo y su atmósfera cargada positivamente producen un potencial eléctrico relativo a la solución. Este tiene un valor máximo en la superficie y disminuye gradualmente con la distancia, aproximándose a cero fuera de la capa difusa. La caída del potencial y la distancia desde el coloide es un indicador de la fuerza repulsiva entre los coloides en función de la distancia a las cuales estas fuerzas entran en juego.

Como no se puede medir la carga de la partícula, lo que se mide es la diferencia del potencial que hay entre la zona de separación de la capa fija y la capa difusa y el punto de neutralidad que es la verdadera estimación de la carga de la partícula. Esto se puede medir con un zetámetro que mide la movilidad electroforética.



Figura 44.- Esquema de un medidor del Potencial Zeta
<<<http://atascl.com.au/Zetasizer.htm>, Noviembre 2003>>

Quando se aplica un campo eléctrico a un sistema disperso, una de las fases se desplazará con respecto a la otra. El movimiento será función del campo aplicado y de las fuerzas que se oponen al desplazamiento, como la viscosidad. El plano de deslizamiento de la fase que se mueve con respecto a la otra no

coincide exactamente con la interfase entre la partícula coloidal y el medio dispersante, si así fuera, la medida del potencial ζ proporcionaría una medida directa del potencial electrostático en la superficie de la partícula. El plano de deslizamiento se sitúa más allá del plano de Stern e incluye las moléculas e iones adsorbidos y el agua que se encuentra formando solvatos. Por lo tanto el valor del potencial ζ suele ser ligeramente inferior al de Stern (ψ_s).

Las diferencias existentes entre el potencial de Stern y el potencial ζ son mayores cuanto más elevados sean los valores de potencial existentes y cuando hay elevadas concentraciones de electrolitos. El valor del potencial zeta constituye una buena aproximación al potencial de Stern y su determinación es de gran interés cuando se pretende estudiar cómo la carga de la partícula modifica el comportamiento de agregación, flujo, sedimentación, filtración, etc., de un sistema disperso. La determinación del potencial ζ permite estimar la contribución electrorepulsiva y electrocinética en la estabilidad de los sistemas dispersos.

4.2.1 METODO E INSTRUMENTACION PARA MEDIR EL POTENCIAL ZETA

El potencial zeta es un potencial que se mide en el estudio de fenómenos electrocinéticos. Una de las técnicas que se emplean para medir este potencial es por medio de la microelectroforesis.

4.2.1.1 Medición Microelectroforética

El método más común para determinar el potencial Zeta es el procedimiento Microelectroforético²⁴, en que los movimientos de las partículas coloidales individuales bajo la influencia de un campo eléctrico conocido, son seguidos microscópicamente. El potencial zeta se puede calcular a partir de la velocidad

²⁴ **Procedimiento Microelectroforético:** Se deriva de los fenómenos de electroforesis que es el movimiento de una superficie cargada relativo a un líquido estacionario mediante la aplicación de un campo eléctrico. El fenómeno de la electroforesis es explicado fácilmente cuando las partículas coloidales son cargadas eléctricamente y de acuerdo con el signo de la carga se mueven ya sea al electrodo positivo o al negativo. Si llevan una carga negativa viajan hacia el electrodo positivo y viceversa. La mayoría de los coloides están cargados de forma negativa, por ejemplo las partículas de plata, oro y los soles de sulfuro, muchas proteínas, y emulsiones de aceites.

electroforética de la partícula usando la ecuación de Smoluchowski: << Swarbrick J. and Boylan J. C., 2002, p.3020>>

$$U_p = V_p E = \zeta \varepsilon \eta \quad (4.29)$$

Donde:

U_p = es la movilidad electroforética

V_p = es la velocidad electroforética

E = es la fuerza del campo eléctrico

ζ = es el potencial Zeta

ε = es la permitividad

η = es la viscosidad del medio

Se emplea un microscopio de alta calidad, para observar cómodamente las partículas coloidales, ubicadas dentro de una cámara denominada celda electroforética. Por otra parte, se coloca un electrodo en cada extremo de la cámara, ambos conectados a una fuente de poder, creando, de esta manera, un campo eléctrico que cruza la celda. Los coloides cargados migran en el campo y su movimiento y dirección están relacionados con su potencial zeta. Estos instrumentos miden la movilidad electroforética de las partículas, la cual es expresada como voltios/centímetro. El primer término, micrones por segundo, representa simplemente la velocidad, mientras que el segundo, voltios por centímetro, es una expresión de la fuerza eléctrica del campo.

El potencial zeta se calcula a partir de las medidas de la movilidad electroforética. Se prefiere utilizar los valores de potencial zeta en casi todos los sistemas, debido a que expresa el verdadero fenómeno involucrado y no el efecto físico del potencial, la cual es la movilidad.

La movilidad electroforética de la partícula depende de varios factores tales como:

↳ pH

- ↻ Concentración de electrólitos (fuerza iónica)
- ↻ Permitividad dieléctrica del medio
- ↻ Viscosidad
- ↻ Temperatura
- ↻ Tamaño de la partícula y su geometría.

La movilidad electroforética U_p se define como la razón de la velocidad V_p (cm/s), a la intensidad del campo eléctrico aplicado, E (V/cm):

$$U_p = V_p / E \quad (4.30)$$

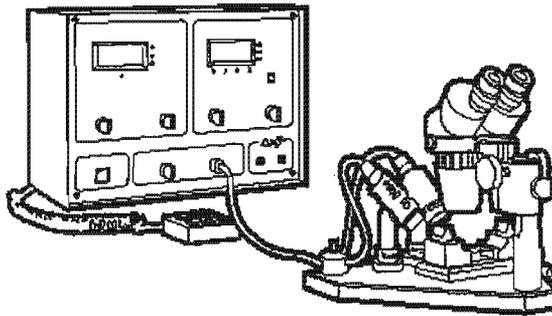


Figura 45.- Esquema del Sistema Zeta-Meter 3.0+.
Instrumento Zeta-Meter 3.0+ basado en un microprocesador. Mide la movilidad electroforética, calcula el potencial zeta y puede ser usado tanto en suspensiones líquidas acuosas como orgánicas. <<<http://www.zeta-meter.com/redchile.pdf>, Abril 2003 >>

4.3 INTERACCIONES DE LAS PARTÍCULAS

La preparación de los sistemas dispersos implica la formación de partículas de tamaño apropiado, de la distribución de estas partículas en otra fase, y de su estabilización. Por lo tanto, las interacciones entre las partículas similares, partículas disímiles y la fase dispersante constituyen una parte esencial de la tecnología de la dispersión. Las interacciones entre las partículas que se

componen de moléculas, átomos, y de iones o de agregados de estas especies, incluyen ambas fuerzas tanto atractivas como repulsivas. Estas fuerzas dependen de la naturaleza, del tamaño y de la orientación de la especie y de la distancia de la separación entre las partículas de la fase dispersa y del medio de dispersión.

4.3.1 FUERZAS DE ATRACCIÓN INTERMOLECULAR

Las fuerzas de interacción molecular suelen ser atractivas debido a que son fuerzas que intentan mantener a las moléculas juntas. A su vez estas interacciones atractivas (todas de naturaleza electrostática) se dividen de acuerdo a la fuerza de atracción que pueden ejercer entre moléculas neutras y cargadas (iónicas), como son:

- 1.- Fuerzas atractivas entre iones cargados y moléculas polares
 - a) Fuerzas de Interacción ion- dipolo
- 2.- Fuerzas atractivas entre las moléculas neutras:
 - b) Fuerzas dipolo-dipolo: Interacción entre dipolos permanentes – Fuerzas Keeson (también conocidas como fuerzas de orientación) ó interacción entre dipolo permanente y dipolo inducido- Fuerzas Deybe (también conocidas como fuerzas de inducción)
 - c) Fuerzas de dispersión ó Fuerzas de London
 - d) Enlaces de puente de hidrógeno.

Las fuerzas dipolo-dipolo (involucran moléculas polares) y las fuerzas de dispersión (involucra la interacción entre moléculas apolares) ambas forman las conocidas Fuerzas de Van der Waals.

¿QUÉ SON LAS FUERZAS DE VAN DER WAALS?

Las Fuerzas de Van der Waals, "son fuerzas de atracción intermolecular que actúan entre dipolos, sean éstos permanentes ó inducidos". Estas fuerzas intermoleculares de tipo electrostático son las más débiles asociadas con

energías entre 0.4 y 40 kJ/mol. Las fuerzas de van der Waals se establecen tanto en moléculas polares como apolares y generalmente quedan enmascaradas por las fuerzas covalentes más fuertes, con energías típicas de 400 kJ/mol. Su acción solo resulta importante para explicar interacciones entre moléculas y átomos con orbitales saturados, donde no es probable la unión covalente adicional.

Por otra parte, los dipolos eléctricos se crean en los átomos o en las moléculas cuando existen centros con cargas positivas y negativas. Estos dipolos interactúan entre sí mediante fuerzas electrostáticas coulombianas, de manera que los átomos y las moléculas que contengan dipolos serán atraídas unas a otras por estas fuerzas. Aun cuando las energías que unen los dipolos son débiles, llegan a ser importantes cuando se trata de la única fuerza de unión entre átomos y moléculas.

A diferencia del enlace covalente (que es efectivo a distancias internucleares pequeñas, además de estar asociado con la interpretación e intercambio de electrones y con mayores energías), el enlace de Van der Waals puede operar a distancias un poco mayores, está asociado con energías menores. Por esta razón muchas de las interacciones moleculares se deben a los enlaces de Van der Waals (en honor al científico holandés J.D. Van der Waals -1873) y no al enlace covalente ó iónico. Las fuerzas de atracción de Van der Waals explican la cohesión de las moléculas en los estados líquido y sólido de la materia, además de ser las responsables de muchos fenómenos físicos y químicos como la adhesión, el rozamiento, la difusión, la tensión superficial y la viscosidad. La distancia entre las moléculas posee una función importante en la intensidad de las fuerzas de Van der Waals.

¿QUÉ ES EL RADIO DE VAN DER WAALS?

El radio de van der Waals es la distancia a la que la fuerza atractiva es máxima ó se alcanza el mínimo de energía. Ligeros desplazamientos de este radio conducen a una drástica disminución de la energía de estabilización. Por

ejemplo, cuando dos átomos se aproximan a distancias más cortas que el radio de van der Waals, se desarrollan fuerzas repulsivas entre los núcleos y las capas electrónicas. Cuando la distancia entre dos moléculas es mayor al radio de van der Waals las fuerzas atractivas entre las moléculas disminuyen.

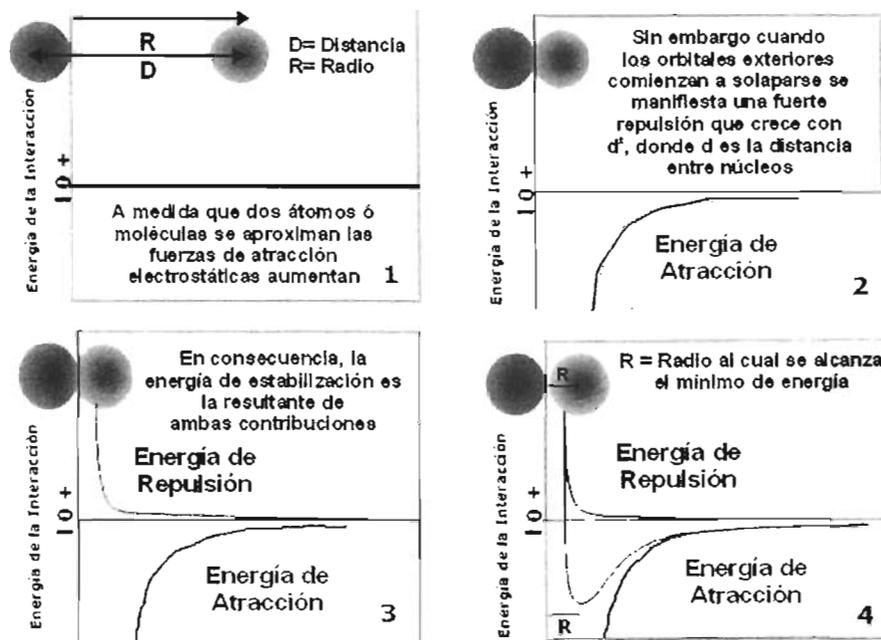


Figura 46.- Esquema de las fuerzas débiles no covalentes: Radio de Van der Waals
 <<http://bilbo.edu.uy/~inmuno/fuerzas_debiles.swf, Mayo 2004>>

a) Fuerzas de Interacción ion-dipolo

Se trata de una interacción entre un ion cargado y una molécula polar neutra que posee un momento dipolar permanente ó inducido. Las moléculas polares son dipolos que tienen un extremo positivo y un extremo negativo. De esta manera los cationes se verán atraídos por el lado negativo de un dipolo, mientras que los aniones se verán atraídos por el lado positivo de un dipolo. La magnitud de la energía de esta interacción dependerá de la carga del ion (Q),

el momento dipolo de la molécula (μ) y la distancia del centro del ion al punto medio del dipolo (d).



Figura 47.- Esquema de la fuerza de interacción ion-dipolo
<< <http://eros.ociqim.unam.mx/~moreno/cap04b.htm>, Mayo 2004>>

b) Fuerzas dipolo-dipolo

Las fuerzas dipolo-dipolo se producen solamente en moléculas polares neutras, es decir entre moléculas con dipolos permanentes. Las moléculas polares se atraen unas a otras cuando el extremo positivo de una molécula está cerca del extremo negativo de otra. Esta fuerza es débil y para ser efectivas deben de estar las moléculas polares muy próximas (Las moléculas polares deben de estar cerca unas de otras para que la fuerza atractiva de la interacción sea significativa), por tal razón la energía de interacción dipolo-dipolo es mayor cuanto mayor es el momento dipolar de las moléculas. Su origen es electrostático, por lo tanto se pueden entender en términos de la Ley de Coulomb. Las interacciones dipolo-dipolo son mucho menores que las interacciones ion-dipolo.

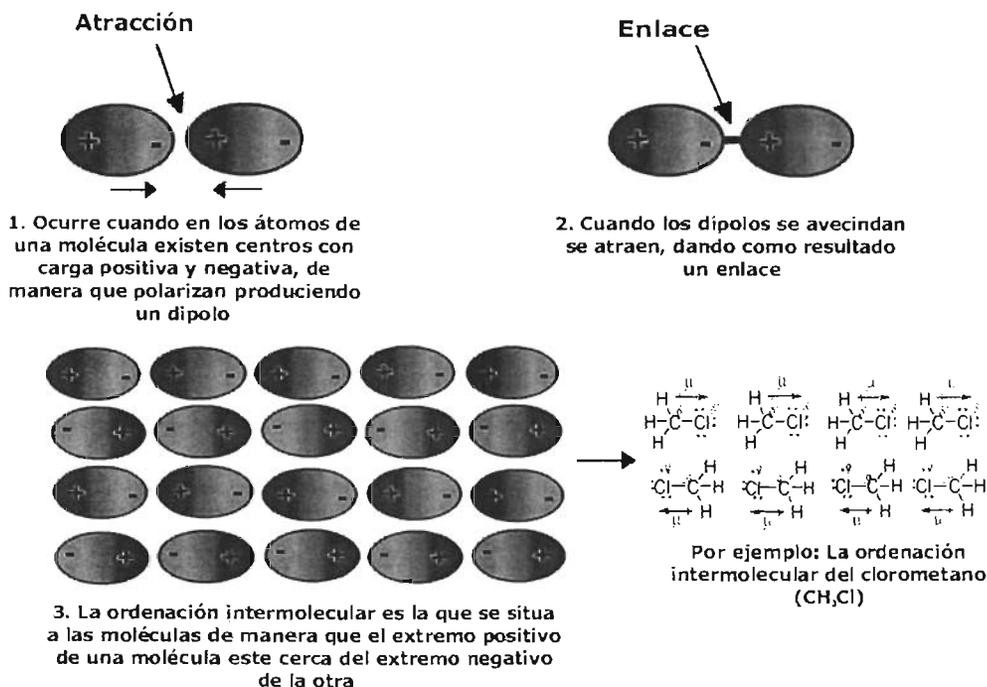


Figura 48.- Esquema de las interacciones atractivas dipolo-dipolo del Clorometano

<< <http://www.sinorg.uji.es/Docencia/FUNDOO/TEMA5FOO.pdf>, Mayo 2004>>

c) Fuerzas de dispersión de London

Las fuerzas de dispersión de London están presentes en todas las moléculas polares o apolares, debido a las deformaciones transitorias de las nubes electrónicas, que originan un dipolo inducido o transitorio. Debido a que los electrones están en continuo movimiento, en algún momento dado puede existir mayor densidad electrónica en una zona de la molécula que en otra, con lo que se genera un polo negativo y un polo positivo transitorios, es decir un dipolo inducido, con una orientación determinada pero de vida muy breve, ya que un instante después el dipolo tiene la orientación contraria. Este dipolo induce, a su vez, la formación de dipolos en las moléculas vecinas originando fuerzas de atracción entre ellas. Las interacciones son significativas

únicamente cuando los átomos o moléculas que lo presentan están muy cerca unas a otras. La magnitud de las fuerzas de London depende del número de electrones involucrados. Cuanto mayor es la nube electrónica, mayor será la probabilidad de que se generen dipolos transitorios, porque aumenta la capacidad de las moléculas de polarizarse de manera que las interacciones de dispersión serán más fuertes. Entre mayor sea la molécula mayor será su polarizabilidad, esto ocurre porque:

- Sus electrones están más lejos del núcleo dado que a mayor separación entre las cargas, mayor es el dipolo inducido.
- El número de electrones es mayor y por tanto hay mayor probabilidad de que se genere una distribución asimétrica.
- El aumento de la masa molecular tiende a incrementar las interacciones de dispersión.

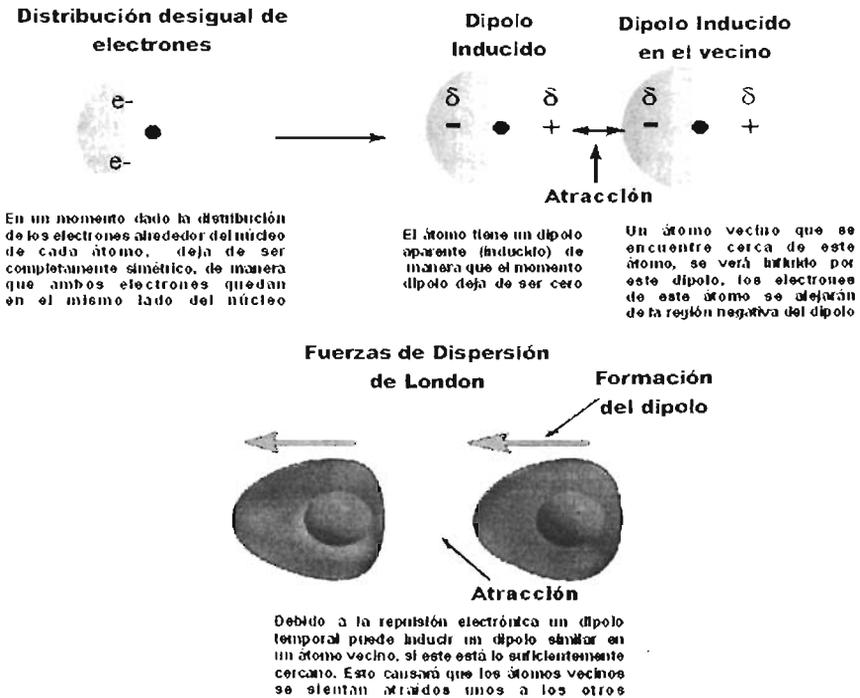


Figura 49.- Esquema de la atracción intermolecular por fuerzas de London en el Helio

<< <http://eros.pquim.unam.mx/~moreno/cap04b.htm>, Mayo 2004>>

d) Enlaces de puente de hidrógeno

Un puente de hidrógeno no es un enlace verdadero sino una forma especialmente fuerte de atracción entre dipolos. El enlace no sólo se produce entre átomos, sino que también se realiza, aunque más débilmente, entre moléculas. Un átomo de hidrógeno puede participar en un puente de hidrógeno si está unido a oxígeno, nitrógeno o flúor, porque los enlaces O-H, N-H y F-H están muy polarizados dejando al átomo de hidrógeno con una carga parcial positiva. Este átomo de hidrógeno tiene una gran afinidad hacia electrones no compartidos y forma agregados intermoleculares con los electrones no compartidos de los átomos de oxígeno, nitrógeno y flúor. Aunque el puente de hidrógeno es una forma de atracción intermolecular es mucho más débil que un enlace covalente normal O-H, N-H y F-H pero son mayores que las interacciones dipolo-dipolo o las fuerzas de dispersión. La energía de este tipo de interacción puede oscilar entre 8 y 40 KJ/mol.

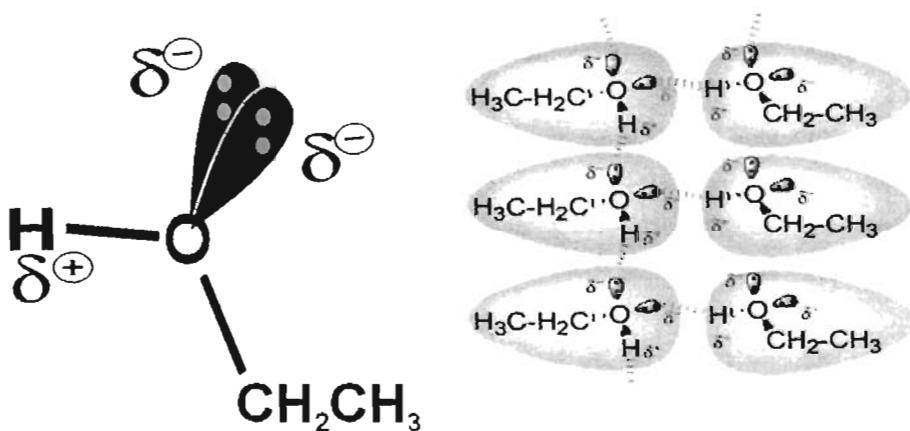


Figura 50.- Representación esquemática de las interacciones por puente de Hidrógeno en el etanol << <http://www.sinorg.uji.es/Docencia/FUNDOO/TEMA5FOO.pdf>, Mayo 2004 >>

¿CUÁLES SON LAS FUERZAS ATRACTIVAS QUE SE ESTABLECEN ENTRE LAS PARTÍCULAS DE UN SISTEMA DISPERSO?

Las fuerzas de Van der Waals (de Dispersión de London) son las fuerzas atractivas que se establecen entre las partículas de un sistema disperso. Estas fuerzas que actúan en las partículas coloidales son de la misma naturaleza que las que actúan entre átomos, moléculas o iones. Pero debido a la gran cantidad de moléculas que contiene cada partícula, son de mayor magnitud y suelen actuar a distancias más largas.

Esto es porque las fuerzas de Van der Waals intermoleculares decrecen con la sexta potencia y prácticamente no ejercen efecto alguno a distancias mayores de un nanómetro., la distancia entre las partículas de un sistema disperso suele ser mayor de un nanómetro, por tanto, las fuerzas de van der Waals entre los átomos de dos partículas tienen que ser, en cierta forma, aditivas (ya que una molécula del primer coloide experimenta la atracción de van der Waals de cada molécula del segundo coloide, esto se repite para cada molécula del primer coloide de tal manera que la fuerza total corresponde a la suma de todas ellas), a fin de que su efecto se extienda hasta unas decenas de nanómetros. Son fuerzas más débiles y sus propiedades dependen de las partículas y del medio de dispersión. << Vila J., 2001, pp.230-231: <http://webs.uvigo.es/coloides/investigacion.htm>. Abril 2003.>>

La energía potencial de interacción entre dos partículas de un sistema disperso del mismo material en un medio es siempre negativa (atractiva) y disminuye con la potencia n de la distancia. (n puede ser dos, aunque varía hasta un máximo de 7 según la geometría y distancia de separación).

4.3.2 FUERZAS DE REPULSIÓN ENTRE PARTÍCULAS DE UN SISTEMA DISPERSO

Las fuerzas de repulsión se pueden clasificar de la siguiente forma:

- a) Fuerzas de repulsión electrostática
- b) Fuerzas de repulsión estérica

c) Fuerzas de repulsión entrópica

a) Fuerzas de repulsión electrostática:

Las fuerzas de repulsión electrostática, "es cuando dos partículas coloidales con carga superficial neta se aproximan entre sí, produciéndose una superposición de las partes difusas de sus correspondientes dobles capas eléctricas". Es decir cuando las cargas eléctricas que rodean a cada partícula de un sistema disperso (sean iónicas o no) son del mismo signo, generan interacciones repulsivas entre ellas.

Si las fuerzas de repulsión predominan, las partículas permanecen separadas después de la colisión. Estas fuerzas fueron estudiadas mediante la teoría DVLO (más adelante se explicará con detalle). << Vila J., 2001, pp.229-234 >>

Por ejemplo, la adsorción de un surfactante iónico (jabón) se produce por la parte lipofílica ó liofóbica de la molécula, quedando el grupo polar del surfactante orientado hacia el agua.

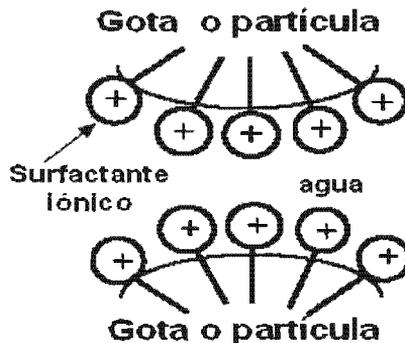


Figura 51.- Representación esquemática de la repulsión Electrostática

<<<http://www.firp.ula.ve/cuadernos/S122N.pdf>>>

Las cargas eléctricas asociadas con el grupo polar están por lo tanto fijadas en la interfase, mientras que los contraiones se encuentran en la fase acuosa, distribuidos en la capa difusa de la doble capa eléctrica. Esta situación da lugar

a la formación de un potencial, que decrece exponencialmente con la distancia con un período λ llamado longitud de Deybe (la longitud de Deybe es típicamente de 100 Å). De esta manera la repulsión Electrostática producida por el solapamiento de los potenciales de dos interfases se vuelve significativa a tales distancias, lo que es a veces suficientemente "lejos" para impedir que las fuerzas atractivas dominen la situación.

b) Fuerza de Repulsión estérica:

La fuerza de repulsión estérica es aquella que impide la aproximación de las partículas mediante la construcción de una barrera física a su alrededor, constituida por una capa adsorbida de macromoléculas, generalmente no iónicas, aunque no necesariamente. <<<http://webs.uvigo.es/coloides/Investigacion.htm>, Abril 2003.>>

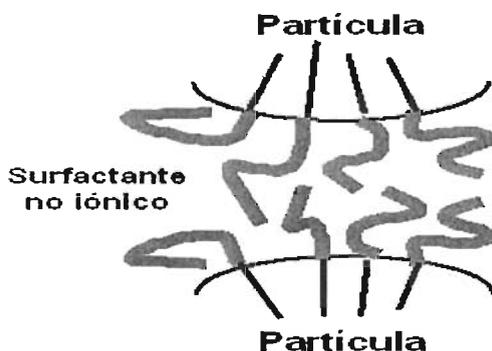


Figura 52.- Representación esquemática de la Repulsión Estérica
<<<http://www.firp.ula.ve/cuadernos/S122N.pdf>>>

En la figura se ilustra el caso de una repulsión estérica para un surfactante adsorbido de tipo no iónico polietoxilado. En tal caso, el grupo hidrofílico puede ser muy largo, con un "alcance" mucho mayor que un grupo iónico. Como consecuencia los "brazos" de las moléculas adsorbidas en dos interfases vecinas empiezan a interactuar ("a tocarse") a distancia del orden de 100 Å. Esta distancia puede ser demasiado grande para que las fuerzas atractivas dominen.

La repulsión estérica puede explicarse en base a los cambios que tiene lugar la energía libre cuando se acercan dos partículas cubiertas de polímero. El cambio de energía libre se relaciona por la ecuación fundamental de la termodinámica:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (4.31)$$

Donde:

ΔG = es el cambio de energía libre de Gibbs

ΔH = es el cambio de entalpía

ΔS = es el cambio de entropía

T= temperatura

C) Repulsión entrópica:

La repulsión entrópica se presenta cuando las macromoléculas (polímeros de óxido de etileno, óxido de propileno u otro polímero) están adsorbidas a la interfase en uno o varios puntos, donde están los grupos que tiene afinidad para la otra fase.

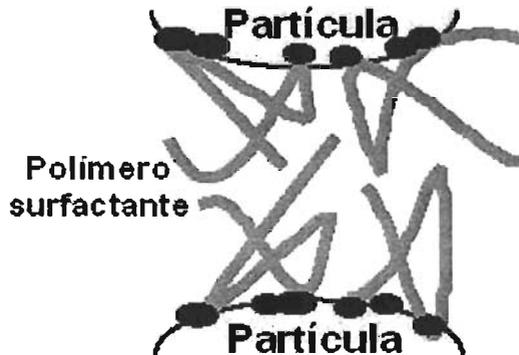


Figura 53.- Representación esquemática de la repulsión entrópica

<<<http://www.firp.ula.ve/cuadernos/S122N.pdf>>>

El tiempo de relajación de un surfactante en la interfase es muy corto, sin embargo, no es lo mismo para un polímero que está adsorbido en varios puntos. Por lo tanto un polímero adsorbido es mucho más estable en la

interfase que cualquier molécula de surfactante. Por otra parte los segmentos del polímero que se encuentran en el solvente interactúan con este, y puede formar hasta mesofases de tipo gel. Al acercarse las dos interfases, el polímero se encuentra "aplastado", por lo que se pueden producir dos fenómenos:

1. De un lado, una mayor organización de la cadena polimérica que pierde grados de libertad
2. Del otro lado, una desolvatación de estas cadenas.

Ambos fenómenos provocan un mayor orden del sistema, es decir la pérdida de libertad conformacional que experimentan las cadenas poliméricas al acercarse supone una disminución de la entropía, por lo que la energía libre del sistema aumenta, lo que favorece la repulsión. Por lo tanto la interpretación y compresión de las cadenas de los polímeros reduce la entropía porque obliga a las cadenas a ordenarse, éste es un proceso no espontáneo y que, por tanto requiere gasto de energía. Esto permite que no se produzca la agregación en el sistema, es decir que la entropía²⁵ y la entalpía²⁶ sean negativas, de tal forma que $T\Delta S$ sea mayor que ΔH . Sin embargo cuando la entropía y la entalpía son positivas y ΔH es mayor que $T\Delta S$, la entropía favorece la agregación, por lo que se requiere de un aumento de la entalpía para provocar la repulsión.

¿EN QUÉ MEDIOS SE LLEVA A CABO LA REPULSIÓN ENTÁLPICA?

La repulsión entálpica se lleva a cabo en dispersiones acuosas estabilizadas con polímeros que poseen cadenas de polioxietileno. Estas cadenas se encuentran hidratadas y mantienen puentes de hidrógeno con las moléculas acuosas que cuentan así con cierta estructuración y que han perdido ciertos grados de libertad. Si se produce el contacto entre las cadenas de polímero, parte de esta agua será liberada y pasará a un estado más libre. Para que ello

²⁵ **Entropía:** Magnitud termodinámica que mide la parte de la energía que no puede utilizarse para producir un trabajo. En un sentido más amplio se interpreta como la medida del desorden de un sistema físico o químico. << <http://www.es.wikipedia.org/wiki/Entropía>, Junio 2004 >>

²⁶ **Entalpía:** Se entiende por entalpía del sistema (ΔH) a la magnitud que mide el cambio de la cantidad de calor adquirida o perdida por el sistema donde la presión es constante.

ocurra se le debe de suministrar energía (cambio positivo de entalpía). Por otra parte, aunque también en este caso pueda existir un descenso de la entropía por la pérdida de libertad conformacional del polímero, este descenso es superado ampliamente por el aumento de la entropía del agua. A esto se le añade un efecto osmótico que surge a medida que las cadenas de partículas vecinas se concentran en una región. El disolvente trata de diluir esta región concentrada y de aquí surge una presión osmótica que tiende a separar las partículas.

4.3.3 TEORIA DEL DVLO

La teoría del DVLO se debe a los soviéticos Derjaguin y Landau y a los holandeses Verwey y Overbeek, quienes propusieron independientemente, una interpretación de la estabilidad de un sistema disperso en función de los cambios energéticos que ocurren cuando las partículas se acercan entre sí. La teoría del DVLO se basa en la combinación de las fuerzas atractivas de Van der Waals y de las fuerzas de repulsión electrostática. Este teoría explica por que algunos coloides se aglomeran mientras que otros no lo hacen ó permanecen separados al combinar la atracción de van der Waals y la curva de repulsión electrostática.

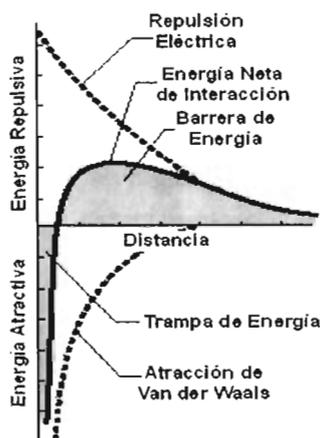


Figura 54.- Gráfica que representa la Formación de la curva de Energía Neta de las energías de atracción y repulsión en la estabilidad de las partículas coloidales.

<<<http://www.zeta-meter.com/redchile.pdf>, Abril 2003>>

En la figura 54 se representa la curva combinada, llamada **energía neta de interacción**. A cada distancia, el pequeño valor se resta del mayor valor para dar la energía neta. De tal manera, que si es repulsivo el valor neto se representará arriba de la curva ó abajo si es atractivo. La curva de interacción neta cambia siempre de atracción a repulsión y nuevamente a atracción. Si existe una zona repulsiva, entonces el punto de máxima energía de repulsión se llama **barrera de energía**. La altura de esta barrera indica cuan estable es el sistema. Para aglomerar dos partículas que van a chocar, estas deben tener suficiente energía cinética debido a su velocidad y masa, como para pasar sobre dicha barrera. Si la barrera desaparece, entonces la interacción neta es totalmente atractiva y consecuentemente las partículas se aglomeran. A esta región interna se le conoce como la **trampa de energía**, pues los coloides pueden considerarse como sistemas unidos por fuerzas de van der Waals.

Dependiendo de los propósitos que se tengan, es posible alterar el entorno del coloide para aumentar o disminuir la barrera energética. Varios métodos pueden ser usados para este propósito, tales como cambios en la atmósfera iónica, el pH o agregando compuestos activos para afectar directamente la carga del coloide. En cada caso la medida del potencial zeta indicará el efecto de la alteración, principalmente en su estabilidad. <<<http://www.zeta-meter.com/redchile.pdf>, Abril 2003>>

De esta manera para calcular la energía de interacción entre dos partículas se suma la energía de repulsión con las de Van der Waals, que son de atracción:

$$VT = VA + VR \quad (4.32)$$

Donde:

VA= energía potencial de atracción

VR= energía potencial de repulsión

VT= energía total de interacción (curva continua), de la figura 54

Si se calculan los valores de estas energías cuando las partículas se encuentran a distintas distancias, se puede conocer la energía de interacción existente entre las partículas en función de la distancia. Si se representan la energía potencial del sistema en función de la distancia, se obtiene una curva de energía potencial de perfil característico y cuya forma dependerá del balance de fuerzas repulsivas y atractivas a cada distancia. (Figura 54). Para dos partículas del mismo material, la energía de repulsión debida al solapamiento de la capa eléctrica es una función exponencial de la distancia entre ellas y se manifiesta dentro de distancia del rango $1/\kappa$, sin embargo para la energía de atracción varía de forma inversa con la potencia de la distancia (esta disminución es más lenta que la exponencial). Las fuerzas de Van der Waals atractivas predominan a distancias tanto muy pequeñas como muy grandes. A distancias intermedias pueden darse distintas situaciones (distintos perfiles de curva) dependiendo del tipo de fuerzas que predominen, como son:

- Aquellas en las que las fuerzas repulsivas nunca son superiores a las de atracción y que corresponden a sistemas inestables.
- Aquellas en las que existe un máximo de energía repulsiva, denominado "Máximo primario" ó "Barrera de energía" (V_m)

A separaciones pequeñas la energía de repulsión alcanza un valor finito, mientras que las fuerzas de atracción aumentan marcadamente y determinan la existencia de un "mínimo primario" (V_p). A estas distancias pequeñas predominan, por tanto, las fuerzas atractivas, y las partículas situadas a estas distancias tan cortas no poseen la suficiente energía como para vencer la atracción entre sí y separarse, por lo que su interacción es fuerte y conduce a una inestabilización del sistema.

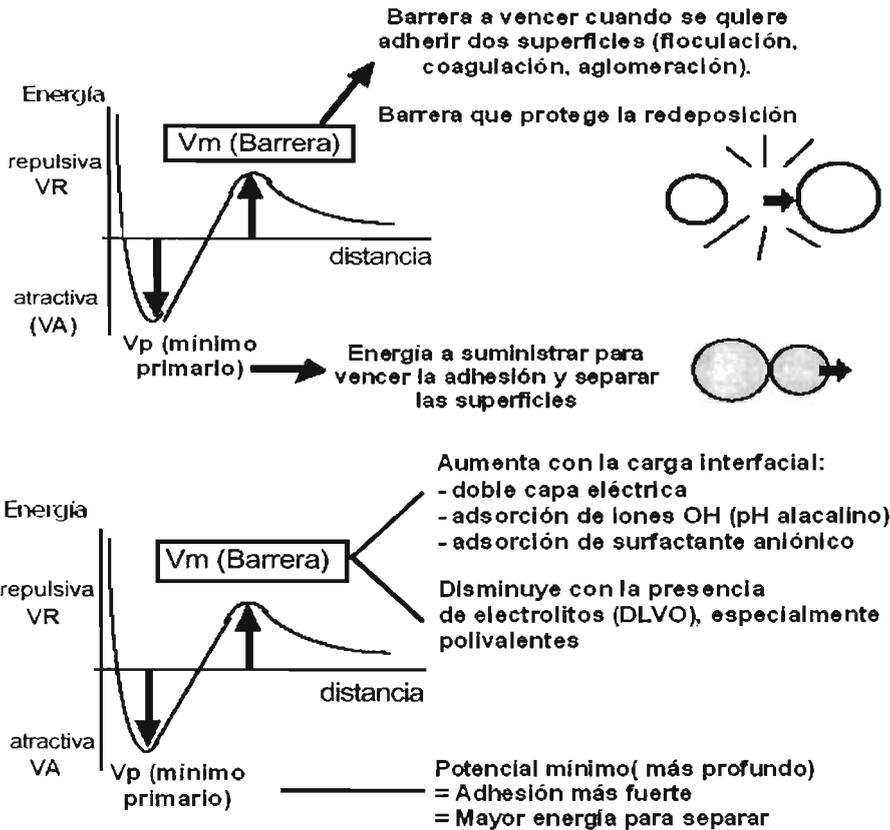


Figura 55.- Esquema del significado físico de los diferentes conceptos involucrados en la Teoría del DLVO <<<http://www.firp.ula.ve/cuadernos/S122N.pdf>>>

Para evitar la inestabilidad del sistema es necesario que las partículas no caigan en el mínimo primario, por lo que dependerá de la existencia y de la altura del máximo primario. La altura del máximo primario dependerá de la magnitud del potencial de Stern, del potencial ζ y también del rango en que se manifiestan las fuerzas repulsivas (valor dependiente de $1/\kappa$ y de la fuerza iónica). Si el máximo primario es bajo o no existe se producirá la coagulación del sistema (agregación irreversible) ya que las partículas podrán vencer la baja repulsión existente entre ellas y caer en el mínimo primario.

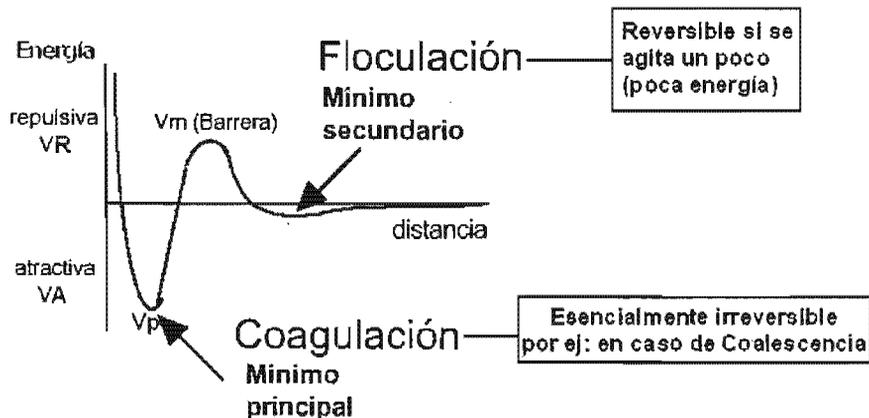


Figura 56.- Esquema del caso con barrera y mínimo secundario

<<<http://www.firp.ula.ve/cuadernos/S122N.pdf>>>

Las fuerzas de atracción tienen un alcance mayor que las de repulsión, de manera que a grandes distancias pueden volver a predominar las fuerzas atractivas sobre las repulsivas, existencia que determina el "mínimo secundario". Si la profundidad de este mínimo es mayor que la energía térmica de las partículas, se producirá la floculación de las partículas tras su colisión, pero si la profundidad del mínimo secundario es menor que la energía térmica de las partículas, éstas no se agregarán tras la colisión. La profundidad del mínimo secundario depende de las fuerzas atractivas, y de la proporcionalidad del tamaño de las partículas. La existencia de mínimos secundarios es más probable en el caso de partículas grandes.

El mínimo secundario se hace más profundo, cuando baja el máximo primario, por la adición de electrolitos (reduce el potencial ζ y comprime la doble capa). La naturaleza del agregado tipo floculado que se forma en el mínimo secundario es diferente a la del agregado tipo coagulado que se forma en el mínimo primario. La distancia de equilibrio entre las partículas que han caído en el mínimo secundario es mayor que cuando se encuentran en el mínimo primario (varias veces la longitud de Debye), debido a que el floculado es fácilmente redispersable, mientras que el coagulado es irreversible.

5. ANÁLISIS DEL TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS

Para describir el tamaño de partículas coloidales, el criterio más útil es hacerlo en términos de sus dimensiones y su masa. Si se conoce la forma esférica o elipsoidea, sus dimensiones pueden expresarse en micras, milimicras, angstroms o nanómetros. La cantidad de una partícula se expresa, en general, como el peso de la partícula, que no tiene dimensiones, pues relaciona el peso de una sola partícula con el peso de $O = 16$, o el peso de una mol de sustancia, esto es, el número de Avogadro de partículas ($N_A = 6.023 \cdot 10^{23}$) con un mol de oxígeno = 16 g.

<<<http://microgravity.grc.nasa.gov/6712/comflu/colloidsbasics.html-10k->, Abril 2003>>

Las características más significativas de las dispersiones coloides son el tamaño y la forma de las partículas. El rango de tamaño coloidal es aproximadamente de 1 nm a 1 μ m. La mayoría de los sistemas coloidales son heterodispersos y consisten de partículas que difieren marcadamente de tamaño. Las dispersiones sólidas consisten generalmente de partículas de forma muy irregular. Las partículas producidas por métodos de dispersión tienen formas que dependen en parte de los planos naturales de hendidura de los cristales.

El método de medición del tamaño de partícula debe reflejar el aspecto de la partícula que es de mayor interés. Esto puede ser mediante el área superficial de la partícula o por su radio de asentamiento.

El medio y el rango del tamaño de partícula en un sistema disperso (espectro del tamaño de partícula) pueden a menudo tener un efecto profundo en las características de tales sistemas. Es por lo tanto apropiado considerar algunos de los principios básicos de la micromerítica²⁷. Además, puesto que la determinación del tamaño de partícula es de gran importancia en la evaluación

²⁷ **Micromerítica:** ciencia y tecnología de partículas finas

de los sistemas de dispersión farmacéutica, que actualmente se le están dando, una atención especial en los métodos para su determinación.

Una cantidad de métodos que determinan el tamaño de partícula son el resultado de la acumulación de datos en la forma de diámetros esféricos equivalentes. Obviamente, cuando se están clasificando las partículas no esféricas, tales como en muchas suspensiones farmacéuticas, el uso del término "diámetro" es algo artificial. Para tales partículas, hay por lo menos cuatro tipos de diámetro esférico equivalente:

- a) El diámetro superficie (**ds**): Es el diámetro de una esfera que tiene la misma área superficial.
- b) El diámetro volumen (**dv**): Es el diámetro de una esfera que tiene los mismos volúmenes.
- c) El diámetro proyectado (**dp**): Es el diámetro de una esfera que tiene la misma área de una partícula cuando es observada en su plano más estable.
- d) El diámetro de Stokes (**d_{st}**): Define una esfera equivalente que experimenta la sedimentación a la misma velocidad como la partícula asimétrica.

En farmacia existen dos tipos de valores que pueden ser calculados a partir de un espectro del tamaño de partícula, como son:

- a) Volumen medio de superficie: que se relaciona inversamente con el área superficial específica.
- b) Número de volumen medio: que se relaciona inversamente con el número de partículas por gramo de material. <<Banker S. and Rodhes C., 1990, p.329>>

5.1 SISTEMAS MONODISPERSOS, PAUCIDISPERSOS, Y POLIDISPERSOS.

a) Sistema Monodisperso

Un sistema Monodisperso es aquel en el que todas las partículas tienen el mismo tamaño o un peso molecular bien definido. Se conocen pocos sistemas monodispersos, como son algunas proteínas, algunos soles cuidadosamente preparados de oro, azufre, al igual que algunas emulsiones especialmente homogenizadas.

b) Sistema Paucidisperso

Un sistema Paucidisperso es aquel en el que las partículas no son del mismo tamaño, subdividiéndose el sistema en partes, cada una formada por partículas uniformes.

c) Sistema Polidisperso

Un sistema Polidisperso es aquel en el que las partículas coloidales presentan toda una heterogeneidad en su tamaño. <<

<http://tenoch.cquim.unam.mx/academico/fs/coloides.htm> , Abril 2003 >>

5.2 METODOS PARA DETERMINAR EL TAMAÑO DE PARTICULA

5.2.1 MICROSCOPIA

La microscopia se considera un método más exacto, en el modo de cómo se determina el tamaño de las partículas, ya que lo hace de manera directa e individual. La medición lineal de las partículas se hace por comparación con una escala calibrada que por lo general esta incorporada con el microscopio. La ventaja que presenta este método es que proporciona información sobre la forma y el espesor, lo cual no se consigue con otro método y además permite hacer un registro permanente mediante microfotografías.

Para las partículas esféricas, el tamaño se define por la medición del diámetro, pero para partículas de otro tipo o forma se suele usar alguna otra

designación única de tamaño. Así, para obtener las diferentes dimensiones de una partícula irregular, se pueden realizar varias mediciones en cuanto a su diámetro, como son:

- (a) **Diámetro Feret (df):** Se define como la distancia entre dos tangentes situada en los lados opuestos de la partícula, paralela a una dirección fija.
- (b) **Diámetro Martín (dm):** Se define como la longitud de una línea que bisecta la imagen de la partícula.
- (c) **Diámetro del área proyectada (da):** Se define como el diámetro de un círculo con la misma área que la partícula observada perpendicular la superficie donde la partícula descansa.

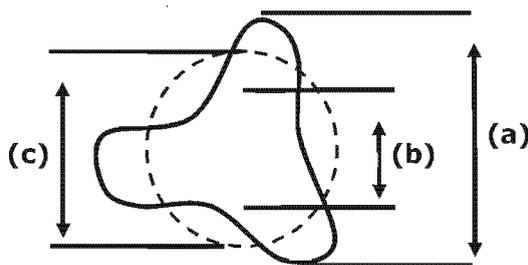


Figura 57.- Diámetros de Feret, Martín y del área proyectada

<< Magaña B., 2001.p.122>>

Por lo general, la mayoría de los coloides se visualizan mejor por microscopía electrónica, que por microscopio óptico, dado que en el microscopio electrónico emplea electrones cuya longitud de onda (alrededor de 0,5 angstroms) es mucho menor que la de la luz, que permiten mostrar estructuras mucho más pequeñas.

La microscopía electrónica es una técnica empleada para la caracterización estructural y química de los materiales. Proporciona información sobre el tamaño, morfología, composición química, grado de cristalinidad e identificación de fases cristalinas en todo tipo de materiales. La técnica permite

asimismo el análisis cuantitativo, estudios estructurales por microscopía de alta resolución y análisis espectroscópicos por pérdida de energía de electrones. Dentro de esta categoría se encuentran dos tipos de microscopios que se emplean generalmente para la determinación del tamaño de partícula o glóbulo de los sistemas dispersos, como son:

- ☑ El microscopio electrónico de transmisión (TEM)
- ☑ El microscopio electrónico de barrido (SEM).

a) El microscopio electrónico de transmisión (TEM)

Este microscopio dirige el haz de electrones hacia el objeto que se desea aumentar. Una parte de los electrones rebotan o son absorbidos por el objeto y otros lo atraviesan formando una imagen aumentada del espécimen. Para utilizar un TEM debe cortarse la muestra en capas finas, no mayores de un par de miles de angstroms. Se coloca una placa fotográfica o una pantalla fluorescente detrás del objeto para registrar la imagen aumentada. Los microscopios electrónicos de transmisión pueden aumentar un objeto hasta un millón de veces, produciendo imágenes de dos dimensiones del tamaño de una partícula.



Figura 58.- Imagen de un microscopio electrónico de transmisión

<<<http://www.lcmse.cartuja.csic.es/servicios/met.htm>, Mayo 2004>>

b) Un microscopio electrónico de barrido

Este microscopio crea una imagen ampliada de la superficie de un objeto. No es necesario cortar el objeto en capas para observarlo con un SEM, sino que puede colocarse en el microscopio con muy pocos preparativos. El SEM explora la superficie de la imagen punto por punto, al contrario que el TEM, que examina una gran parte de la muestra cada vez. Los microscopios electrónicos de barrido pueden ampliar los objetos cien mil veces o más. Este tipo de microscopio es muy útil porque, al contrario que los TEM o los microscopios ópticos, produce imágenes tridimensionales realistas de la superficie del objeto.

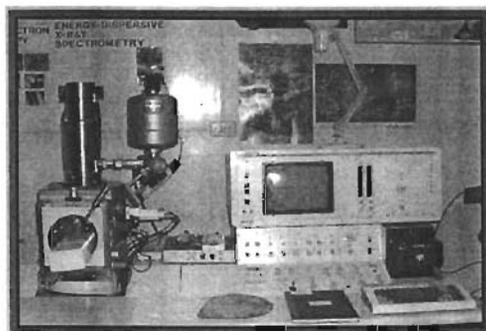


Figura 59.- Imagen de un microscopio electrónico de barrido
<<<http://www.colour.leeds.ac.uk/techniques.htm>, Abril 2004>>

Para caracterizar los sistemas heterodispersos, es necesario determinar la distribución del tamaño de partícula. La distribución del tamaño se puede dividir en rangos convenientes. Se dan entonces los diagramas de porcentaje acumulativo de partículas de tamaño insuficiente o de gran tamaño, o en el caso de una distribución normal, en donde simplemente se determinan el valor promedio y la desviación estándar. También puede obtenerse una medida del grado del Polidispersabilidad. <<Swarbrick J. and Boylan J. C., 1990, p.40>>

5.2.2 MEDIDORES DE PULSO ELECTRÓNICO

Los medidores de pulso electrónico, tales como el Coulter-Counter determinan el número de partículas en un volumen conocido de una solución de electrolito. Este tipo de instrumentos se utiliza sobre todo para obtener la distribución del tamaño de partícula del material.



Figura 60.- Imagen del Equipo Coulter-Counter Multiziser II
<< http://scooter.cyto.purdue.edu/ducl_cd/flow/vol3/7/coulter/ss000095.htm, Junio 2003>>

La medición del volumen y el recuento de partículas, fue desarrollado y patentado por Coulter, quién aplicó dicho principio a un equipo comercial nombrado como Coulter-Counter.

El principio de Coulter se basa en lo siguiente:

La muestra para ser ensayada, se suspende en una solución de electrolito. A su vez, en este mismo líquido se sumerge por completo un tubo de cristal. Se emplean dos electrodos, los cuales son sumergidos en el electrolito, uno al interior y el otro al exterior del tubo de cristal. La suspensión de partículas es pasada a través de un pequeño orificio simultáneamente con una corriente eléctrica, de manera que cada partícula que pase a través del orificio, altera el volumen del electrolito entre los electrodos, ocasionando que cambie la resistencia (impedancia) entre los dos electrodos. Este cambio de resistencia se convierte a un pulso de voltaje; amplitud del que es proporcional al volumen de la partícula. Este cambio de impedancia en el orificio determina el tamaño de partícula.

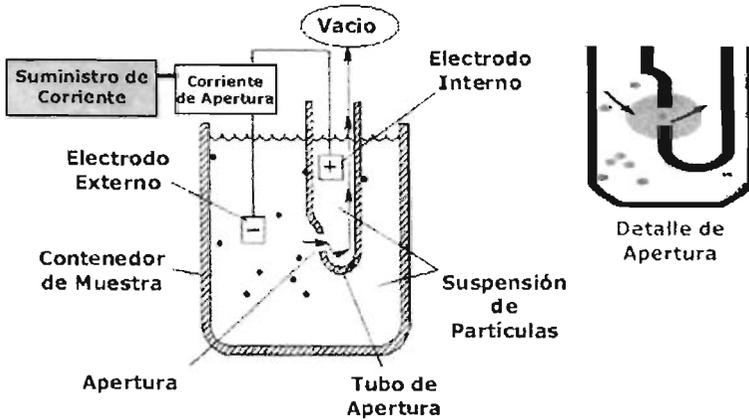


Figura 61.- Esquema del Principio del Coulter-Counter

<<<http://www.beckmancoulter.com/>, Abril 2004>>

Por tal razón, el número de pulsos eléctricos indicará la cantidad de partículas que pasan a través de la apertura y el tamaño de los pulsos será proporcional al volumen de las partículas, de manera que el equipo Coulter Counter medirá el diámetro del volumen esférico equivalente (dv). El Coulter-Counter ha sido utilizado por numerosos farmacéuticos en formulaciones (como las emulsiones, suspensiones), para determinar el tamaño de partícula.

5.2.3 MÉTODOS ÓPTICOS

Los métodos ópticos también son empleados en la examinación de los sistemas dispersos. Es un método que caracteriza a las partículas específicamente en la medición del tamaño medio, así como de densidad media del material que compone un conjunto de pequeñas partículas que se encuentran en suspensión formando un sistema disperso en un líquido y de su velocidad de sedimentación.

En la actualidad la caracterización de partículas con tamaños del orden de los micrómetros y aún menor es esencial para uso industrial y de investigación. Esto se debe a que muchas de las propiedades específicas de numerosos compuestos dependen en gran medida de las dimensiones de las partículas

que lo forman. Muchos productos de uso industrial o comercial conllevan en su forma final o en su procesamiento material, suspensiones o dispersiones coloidales de partículas micrómicas o submicrómicas.

Los métodos ópticos permiten la evaluación del dp , es decir, del diámetro esférico proyectado equivalente. Cuando se está usando un microscopio simple se necesita estar seguro para contar una cantidad suficientemente grande de glóbulos, o partículas, de modo que estadísticamente puedan ser validas las deducciones que se concluyen. Por supuesto, una ventaja del método óptico es de que se puede obtener directamente la información sobre la forma ó la dimensión de la partícula, así como la presencia de aglomeración, y otras características. *Los Métodos ópticos* empleados en la caracterización de las partículas son: la difracción de rayo láser, dispersión de la luz, absorción, espectroscopia de correlación fotónica, interferometría. Últimamente se han preferido los métodos ópticos por razones económicas y eficiencia. <<Banker S., Rhodes C., 1990, pp.331-332>>

5.2.3.1 Difracción de luz láser

Este método se basa en la intensidad de la difracción angular que sufre el haz de luz láser al paso de las partículas. El ángulo de difracción disminuye cuando se aumenta el tamaño de la partícula. La distribución del haz difractado puede ser relacionado con la distribución del tamaño de partícula, está técnica se emplea en tamaños de partícula de 1.2 μm y menores de 1800 μm . Las muestras de polvo pueden ser introducidas en forma seca o de suspensión (que es la manera en que comúnmente se emplean); es importante considerar las características del medio en que las partículas son suspendidas, debido a que la solubilidad de las muestras deben ser baja en el medio que se utiliza para suspenderlas. También puede añadirse algún surfactante que facilite la dispersión y prevenir la agregación. <<Magaña B., 2001, pp. 124-125>>

En los equipos comerciales se tiende a combinar varios métodos, con el objetivo de lograr más posibilidades en el intervalo medido. Así, la combinación

de la difracción láser y una nueva técnica conocida como PIDS (Polarized Intensity Differential Scattering) permite el mejoramiento de la precisión en la región submicrónica por debajo de 0,1 micrómetro, aunque todo esto conlleva cada vez al empleo de procesadores más potentes en las computadoras y a algoritmos de cálculo más complejos. Los sistemas comerciales poseen también procedimientos de auto-calibración y auto-alineado que utilizan motores de paso y software adecuado para controlarlos y dirigir este proceso. Una limitación de los sistemas que emplean la difracción o la dispersión de la luz se deben al tamaño infinito de la longitud de onda de la luz.

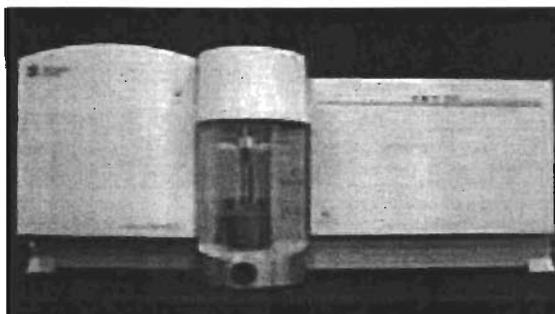


Figura 62.- Imagen de un analizador de tamaño de partícula por Difracción Láser Modelo LS<< <http://www.isasaleon.com.mx/productos/beckman010.htm>, Mayo 2004>>

5.2.3.2 Dispersión dinámica de la luz

Como métodos de análisis de tamaño de partícula de los coloides son usadas la dispersión dinámica de la luz y la intensidad. La dispersión de luz es una de la mayoría de las características de los materiales coloidales. El método más simple de análisis del tamaño de un sistema coloidal es medir la turbiedad (τ).

"La dispersión dinámica de la luz" se conoce también como dispersión de luz cuasielástica o espectroscopia de correlación fotónica y es utilizada para obtener una estimación del coeficiente de difusión del sistema coloidal, del cual un radio de partícula se puede determinar aplicando las ecuaciones de Einstein y Stokes. El método de espectroscopia de correlación fotónica se ha utilizado en los últimos años. Aquí la variación de la intensidad luminosa de la luz dispersada por las partículas en suspensión es medida con un fotodetector.

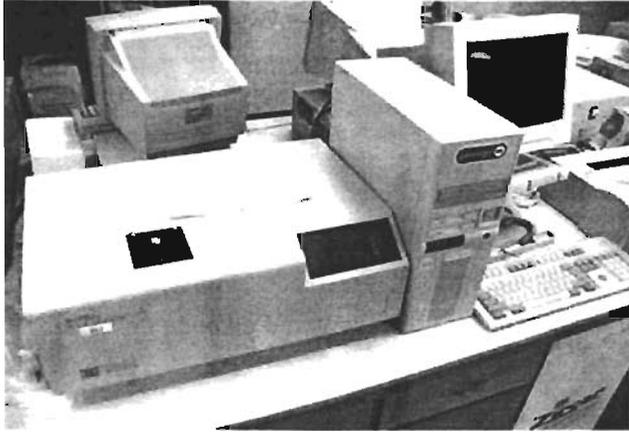


Figura 63.- Imagen de un analizador de tamaño de partícula por espectroscopia de correlación fotónica. <<http://engineering.alfred.edu/cems/du/faci/images/faci_pic/brookhaven_90plus.jpg, Abril 2004>>

La espectroscopia de correlación fotónica (PCS), determina el tamaño de partícula midiendo la rapidez de fluctuación de la intensidad de la luz láser difractada por las partículas cuando se difunden a través del fluido. La espectroscopia de correlación fotónica es el único método no destructivo para medir el tamaño de partícula por debajo de pocos nanómetros (submicrónicos). <<Swarbrick J. and Boylan J. C., 1990., p.41>>

CAPITULO 5. ESTABILIDAD DE LOS SISTEMAS DISPERSOS

1. INTRODUCCION

La estabilidad de los sistemas de dispersión farmacéutica (emulsiones, suspensiones, geles, aerosoles y dispersiones coloidales en forma de nanopartículas, nanoesferas, liposomas, etc.), es un aspecto muy importante que se debe de considerar antes de llevar cabo su elaboración.

Un sistema puede mantenerse estable por tiempos apreciables, empleando los métodos de estabilización como son: por medio de la teoría del DLVO (electrostática, estérica), por emulsificantes o por jabones y detergentes; impidiendo de esta manera que se lleven a cabo los fenómenos de inestabilidad como son: la floculación-coagulación, la coalescencia, cremación, sedimentación, y crecimiento de Ostwald. En este capítulo se hará más énfasis de estos procesos de inestabilidad que afectan algunas dispersiones coloidales y emulsiones.

2. DEFINICIÓN DE ESTABILIDAD

Se entiende por estabilidad de un sistema, "la capacidad para mantener su estado en completa homogeneidad en todo su volumen". Para formar un sistema de dispersión es necesario estabilizarlo para que las partículas no se peguen unas a otras (coagulen o floculen) y de esta manera pueda mantenerse estable. (Más adelante se mencionará con detalle los fenómenos de inestabilidad) <<Torral Ma. T., 1973, p.263>>

3. FACTORES QUE DEPENDE LA ESTABILIDAD DE LOS SISTEMAS DISPERSOS

Los sistemas dispersos son termodinámicamente inestables, por lo que es necesario formularlos adecuadamente para obtener preparados estables, de

manera que puedan ser empleados como medicamentos. Los factores de los cuales depende la estabilidad de los sistemas dispersos son:

- a) Grado de dispersión de la fase interna
- b) Viscosidad
- c) Carga eléctrica de las partículas dispersas
- d) Temperatura

a) Grado de Dispersión de la Fase interna

La estabilidad del sistema aumenta cuando el grado de dispersión de la fase interna es elevado y homogéneo.

b) Viscosidad

El agregado de sustancias con propiedades reológicas a un sistema disperso favorece la estabilidad, pues al aumentar la viscosidad del medio dificulta la movilidad de las partículas impidiendo que éstas se acerquen (en el caso de dispersiones coloidales que coagulen y en suspensiones que floculen).

c) Carga eléctrica de las partículas

Las partículas dispersas tienden a cargarse eléctricamente por adsorción de iones del medio o por pérdida de iones de las partículas, formándose una doble capa eléctrica que origina fuerzas de repulsión entre las partículas de cargas eléctricas similares, evitando de esta manera el acercamiento de las mismas.

d) Temperatura

El aumento de la temperatura reduce la estabilidad de los sistemas dispersos al disminuir la viscosidad y aumentar la movilidad de las partículas o gotitas dispersas.

4. MECANISMOS PARA LA ESTABILIDAD DE LOS SISTEMAS DISPERSOS

4.1 ESTABILIZACIÓN ELECTROSTÁTICA

Consiste en proporcionar una carga eléctrica a las partículas, de forma que al tener la misma carga, se repelan al acercarse. De esta manera, pueden participar los distintos factores como son: la fuerza iónica, la adsorción de contraiones etc. En el caso de las partículas coloidales, éstas se cargan eléctricamente mediante la adsorción de iones en su superficie. Las partículas pequeñas poseen una relación grande de superficie/masa y los iones de la superficie atraen a iones de carga opuesta de la solución.

La *regla Paneth-Fajans-Hahn* sugiere que el ion soluble que se adsorbe con mayor fuerza a la partícula es el *ion común* entre la red cristalina de la partícula y la solución. El ion común forma la *capa primaria* de iones sobre la partícula y le confiere su carga eléctrica. Los iones de la capa primaria atraen a los iones de carga opuesta, formando una *capa secundaria*; la capa secundaria tiene menor adhesión a la partícula que la capa primaria. La mayoría de los coloides están cargados negativamente, por lo que en agua son estables debido a la repulsión electrostática entre estas partículas invisibles. Esta repulsión sobrepasa las fuerzas de atracción de van der Waals, por lo que no se aglomeran y por lo tanto no precipitan.

<<<http://galeon.hispavista.com/scienceducation/coloide.htm>, Abril 2003. >>

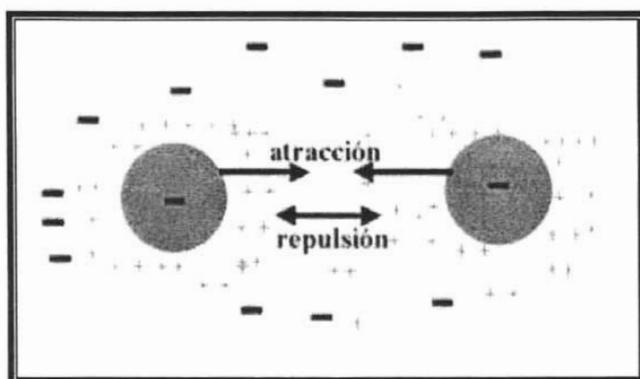


Figura 64.- Esquema de la Estabilidad de los coloides por repulsión electrostática
<< <http://www.puc.cl/quimica/agua/potabiliz.htm>, Junio 2003. >>

Por otro lado, para el caso de las emulsiones, la estabilización electrostática, permite aumentar las repulsiones eléctricas que se producen por el solapamiento de las dobles capas eléctricas cuando dos gotas de una emulsión se acercan; evitando de esta manera que caigan en el mínimo primario donde se produce la coagulación (agregación irreversible). Sin embargo, también las gotas de una emulsión pueden caer, en el mínimo secundario, donde se produce la floculación (fenómeno reversible). << Lochhead Y.R., 1994, pp.94-95>>

4.2 ESTABILIZACIÓN ESTÉRICA

La estabilización estérica consiste en recubrir las partículas con una capa adsorbida de un material (por ejemplo, un polímero) que evita que se acerquen mucho. << Wong D, 1997, p. 40 >> Cuanto mayor sea el espesor de esta capa y la distancia entre las partículas, mayor será la estabilidad de la dispersión. La estabilización estérica es la que se suele usar en medios no polares, donde la estabilidad electrostática es muy difícil de alcanzar. Cuando las capas de polímero se acercan, se produce una interacción estérica entre ellas que causa la repulsión entre las mismas, así las partículas no pueden acercarse a distancias menores de dos veces el espesor de la capa de polímero adsorbido, evitándose que caigan al mínimo primario.

El efecto de la adsorción de polímero sobre las interacciones entre las partículas coloidales se puede entender como sigue:

- ☑ La molécula polimérica posee una extensión característica *delta*.
- ☑ Cuando la distancia entre las superficies de las partículas coloidales, *H*, es mayor que dos veces *delta*, no hay interacción o si la hay es muy pequeña.
- ☑ Sin embargo, si *H* es menor que dos veces *delta*, las capas de material polimérico adsorbidas se interpenetran, lo que resulta en una interacción repulsiva, de origen entrópico: el reducido espacio limita el movimiento de las moléculas, lo que reduce la entropía y hace a esta configuración menos favorable.
- ☑ A esta interacción repulsiva hay que añadir la interacción atractiva de tipo van der Waals entre las partículas coloidales.

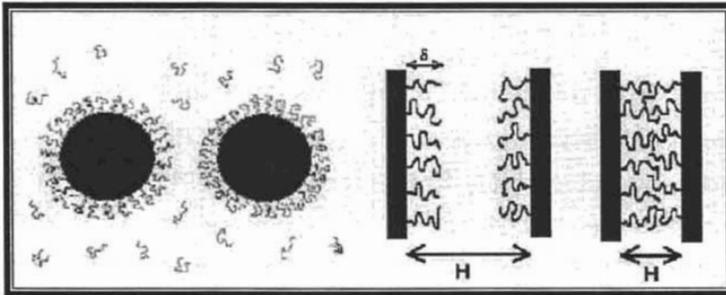


Figura 65.- Estabilización de Coloides por Moléculas Poliméricas Liófilicas

<< <http://webs.uvigo.es/coloides/investigacion.htm>, Abril 2003>>

Para el caso de las emulsiones la existencia de una película interfacial considerada como una envoltura alrededor de cada glóbulo dispersado, es importante para su estabilidad. Por tal razón, para que la estabilización estérica sea efectiva, se requiere de tres requisitos principales:

1. Las macromoléculas deberán de adsorberse fuertemente en la interfase, puesto que moléculas débilmente adsorbidas estimarán un acercamiento entre las gotas de una emulsión.
2. Deberá de existir un elevado recubrimiento de macromoléculas sobre la superficie, de lo contrario una insuficiente cantidad de polímero sobre el área interfacial, provocara la unión de dos o más gotas con tendencia a flocularse.
3. Los segmentos extendidos de la macromolécula deberán de ser solubles en la fase continua.

¿CÚALES SON LAS INTERACCIONES MOLECULARES QUE PERMITEN ALCANZAR LA FIJACIÓN DEL POLÍMERO EN LA INTERFASE?

- ⇒ **Interacciones Dipolo-Dipolo** (aunque estas fuerzas generalmente no son lo bastante fuertes para resistir la desorción cuando se acercan las partículas)
- ⇒ **Interacción Coulombica:** Ocurre cuando el polímero y la superficie tienen cargas opuestas, que provocan una adsorción fuerte.
- ⇒ **Interacción hidrofóbica:** Es muy importante para los polímeros unidos a la superficie de las gotitas de la emulsión y de las dispersiones de partículas hidrofóbicas en medios acuosos. << Lochhead Y.R., 1994, pp. 101-102 >>

¿CUANTAS CLASES DE ESTABILIZANTES ESTÉRICOS EXISTEN?

Se pueden distinguir dos tipos de moléculas estabilizantes:

- ⇒ En el primer tipo se incluyen polímeros de alto peso molecular, con una energía de adsorción por monómero pequeña pero finita.

La adsorción tiene lugar en este caso mediante una configuración basada en ramificaciones orientadas hacia la disolución y colas en los extremos de la molécula que se pueden unir bastante lejos de la superficie.

- ⇒ El segundo tipo lo constituyen macromoléculas de peso molecular relativamente bajo con un grupo de anclaje que se adsorbe con facilidad y una cola compatible con el disolvente (surfactantes).

La acción protectora en sí presenta dos elementos diferenciados:

1. Cuando las colas de moléculas unidas a dos superficies se acercan entre sí, el aumento local de concentración da lugar a un aumento de energía libre y como consecuencia de ello a una repulsión (efecto osmótico).
2. Al mismo tiempo, algunas de las colas pueden no caber en el espacio que queda entre las partículas, reduciéndose el número de posibilidades conformacionales, con lo que se producirá una pérdida de entropía (efecto de restricción de volumen), lo que constituye una nueva contribución a la repulsión. << <http://webs.uvigo.es/coloides/investigacion.htm>, Abril 2003. >>

El cambio de energía libre que tiene lugar cuando las cadenas de polímeros interaccionan depende de:

- ⇒ La temperatura
- ⇒ La presión
- ⇒ La composición de disolvente.

¿CUÁLES SON LAS CONDICIONES DEL MEDIO DE DISPERSIÓN PARA UN ESTABILIZANTE POLIMÉRICO?

- I. Si el medio de dispersión es un buen disolvente para la porción liofílica del polímero, la interpenetración de las cadenas de polímero entre sí no resulta favorable y aumentará la repulsión de las partículas entre sí.
- II. Si por lo contrario el medio no es un buen disolvente la interpenetración de las cadenas de polímero entre sí es un proceso favorable y el resultado en una mayor atracción. La interpenetración de las cadenas tendrá lugar hasta que se produzca la repulsión elástica.

De esta manera se puede distinguir la estabilización estérica de la estabilización electrostática, mediante sus características que presentan.

TABLA 6. COMPARACIÓN DE LOS MÉTODOS DE ESTABILIZACIÓN ESTÉRICA Y ELECTROSTÁTICA EN SISTEMAS DISPERSOS.

ESTABILIZACION ESTÉRICA	ESTABILIZACIÓN ELECTROSTÁTICA
Insensible a electrólitos	Coagula al adicionar electrólitos
Eficaz en dispersiones acuosas y no acuosas	Mayor efectividad en dispersiones acuosas
Eficaz con fracciones de volumen de partículas tanto altas como bajas	Mayor efectividad con fracciones de volumen de partícula baja
Procesos reversibles de floculación frecuentes	Procesos de coagulación irreversible frecuentes
buena estabilidad en ciclos de congelación- fusión	La congelación produce con frecuencia coagulación irreversible.

Ambos mecanismos de estabilización (electrostática y estérica) se basan en la teoría de DVLO. Sin embargo no se puede aplicar esta teoría de forma cuantitativa para predecir exactamente el tiempo de estabilidad de una emulsión. Esto se debe a una serie de características que diferencian las emulsiones de los sistemas ideales teóricos que asume la teoría y que son fundamentalmente:

- La influencia de la película interfacial
- La dispersidad de tamaño de gota y su variación con el tiempo por coalescencia.
- La movilidad de los agentes tensoactivos que pueden desplazarse entre dos gotas cuando contactan entre sí o a través de la interfase.
- La modificación del tamaño por el fenómeno de crecimiento de Ostwald
- Los efectos de la barrera mecánica

La teoría del DVLO permite predecir y explicar de forma cualitativa el compartimiento de una emulsión y su estabilidad. Según esta teoría es posible

distinguir dos fenómenos de agregación; como son la floculación y la coagulación.

Para la estabilización de una emulsión, se tiene que evitar que se produzca la coagulación (agregación irreversible); ello se debe a que puede causar la coalescencia de las gotas. La coalescencia lleva a una ruptura irreversible de la emulsión y la separación de fases.

4.3 ESTABILIZACIÓN POR EMULSIFICANTES

El mecanismo de estabilización en un sistema emulsificado es complejo y puede variar de un sistema a otro, los factores que favorecen la estabilidad de una emulsión dependen de la naturaleza del agente emulsificante, además de la elección apropiada de las condiciones de formulación y manufactura.

Cuando se adsorbe un surfactante a una interfase aceite/agua produce una disminución de la energía interfacial. Esta disminución de la tensión interfacial facilita el desarrollo y favorece la estabilidad de las grandes áreas interfaciales asociadas con las emulsiones. De esta manera los surfactantes estabilizan el aspecto mecánico. <<Zamacona A., 2001, p. 14>>

Cuando se tienen surfactantes en su fase laminar (cristal-líquido), favorecen la estabilidad de las emulsiones, debido a que la presencia de una fase cristalina – líquida provoca una disminución de la energía interfacial, cuyas fuerzas de Van der Waals se ven disminuidas para no ocasionar la inestabilidad del sistema. Sin embargo, con capas monomoleculares, sigue habiendo el 95% de la energía de Van der Waals. <<Lochhead Y.R., 1994, pp. 96-97>>

Existen otras formas de poder estabilizar a la emulsiones como son:

- Mediante una película mecánicamente fuerte: La estabilidad de las emulsiones que tienen proteínas como estabilizantes, proveen una

protección mecánica que dan las películas adsorbidas alrededor de las gotas más que de la reducción de la tensión interfacial.

- Mediante sólidos pulverizados para los que un ángulo de contacto entre 0° y 180° tienden a acumularse en la interfase aceite / agua donde le dan estabilidad a la emulsión.
- Por el Tamaño pequeño de glóbulo
- Empleando elevadas viscosidades

5. FACTORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD DE LOS SISTEMAS DISPERSOS

Los sistemas dispersos pueden mostrar inestabilidad en el almacenamiento, debido a los cambios químicos de los componentes, la presencia de microorganismos indeseables en el producto, o cambios físicos (visibles). La formulación es la responsable de la deterioración debida a cambios químicos, físicos, biológicos del producto. El objetivo básico es crear a un sistema disperso lo más estable posible.

5.1 FACTORES QUÍMICOS

Esta forma de inestabilidad se refiere a los cambios químicos en cualquiera de las fases o de los agentes emulsificantes (en el caso de las emulsiones), lo cuál puede producir una inestabilidad intrínseca en el sistema disperso, o una tendencia a que este se rompa, presentando una separación. Los dos tipos de inestabilidad (física y química) se atribuyen a diferentes causas, en general la inestabilidad química puede ser procedida por una inestabilidad física.

5.2 FACTORES FÍSICOS

Esta forma de inestabilidad se relaciona con la vida del sistema disperso, cuando solo se considera la fuerza de gravedad. La inestabilidad puede ser de dos maneras reversible o irreversible, por lo que se puede llegar a la siguiente clasificación:

1. Inestabilidad reversible.- esta a su vez puede dividirse en cremación o sedimentación y en floculación.
2. Inestabilidad irreversible.- esta puede ser manifestada por coalescencia y por rompimiento.

5.3 FACTORES BIOLÓGICOS

Esta inestabilidad se refiere a la contaminación microbiológica causada posiblemente por una mala protección del personal que elabora, así como a una mala sanitización del equipo en el que se elabora el sistema disperso, o la falta de higiene de los envases. Esta inestabilidad se puede apreciar por medio de cambios físicos en el sistema disperso, como en el color, la viscosidad, en el olor, apariencia, etc. También se puede deber a factores internos propios del sistema disperso como puede ser falta o deficiencia de los agentes conservadores en alguna de las fases del sistema, o por atropamiento del mismo en las micelas que constituyen a un sistema disperso como es el caso de una emulsión. Para controlar éste problema se calcula un factor para así conocer las veces que se requiere adicionar el conservador, por medio de la siguiente fórmula: << Zamacona A., 2001. pp.13-14>>

$$\text{Factor} = \frac{\text{Cantidad de Conservador Total}}{\text{Cantidad de Conservación Libre}} \quad (5.1)$$

Muchos hongos y bacterias pueden contaminar la fase acuosa, ya que pueden proliferar a temperatura ambiente en intervalos amplios de pH. Una contaminación elevada puede no manifestarse en el aspecto externo del sistema disperso, por lo que puede suponer un riesgo para el paciente si se trata de microorganismos patógenos. La contaminación microbiana se manifiesta en cambios de pH, olor y color, producción de gas, hidrólisis de los aceites y grasas presentes e incluso ruptura del sistema disperso.

Algunas especies de *Pseudomonas* pueden utilizar polisorbatos, hidrocarburos alifáticos e incluso sales de amonio cuaternario, determinados

Aspergillus y Rhizopus pueden utilizar aceite de arachis y ciertos Penicillium pueden usar parafina líquida. Algunos componentes, por ejemplo de una emulsión de origen natural o el agua pueden ser otra fuente de contaminación.

Las emulsiones W/O son menos sensibles que las emulsiones O/W a la contaminación microbiana por dos razones:

1. porque cuanto menor es la proporción de fase acuosa, menor es la probabilidad de que se produzca una proliferación bacteriana.
2. porque la fase oleosa (continua) actúa de barrera a la extensión de la contaminación por toda la emulsión.

6. PROCESOS DE INESTABILIDAD DE LOS SISTEMAS DISPERSOS

Los procesos en los cuales la inestabilidad de un sistema disperso puede manifestarse se describen comúnmente como:

- La agregación (floculación y la coagulación)
- La coalescencia a la producción separada de fases (continua). [el aumento en el diámetro de la partícula (que en la química superficie es equivalente a una disminución del área interfacial)]
- La cremación y sedimentación (con o sin la agregación y el aumento en el tamaño de partícula)
- Crecimiento de Ostwald o Difusión Molecular

6.1 AGREGACIÓN

Es el proceso de inestabilización de un sistema disperso consistente en la unión de los glóbulos de la fase dispersa en agregados (cuando son emulsiones). Aunque las gotas mantienen su identidad, cada agregado se comporta como una unidad.

Se pueden formar dos tipos de agregados:

1. Los coagulados, que de acuerdo con la teoría de DLVO, corresponden al mínimo primario cuya redispersión es muy difícil debido a la agregación irreversible de partículas y que por lo tanto plantean problemas más graves de estabilidad.
2. Los floculados, se forman en el mínimo secundario de energía y son redispersables (agregación reversible).

¿QUÉ ES EL FENÓMENO DE COAGULACIÓN?

La coagulación, se define como *"la desestabilización de las partículas suspendidas, es decir, la remoción de las fuerzas que las mantienen separadas, de manera tal que se aproximen lo suficiente como para ser atraídas entre sí, eliminando la barrera de energía"*. Otros autores la han definido como *"la atracción de partículas como consecuencia de la compresión de la doble capa eléctrica o la adsorción específica de iones contrarios"*.

<<<http://www.ispjae.cu/eventos/colaeiq/Cursos/Curso25.doc>, Abril 2003. >>

La coagulación implica tres etapas:

1. Adición de coagulante
2. Desestabilización de la partícula coloidal
3. Formación de flóculos.

La velocidad con que un sistema coagula depende de:

- ❖ La frecuencia con que sus partículas se encuentran.
- ❖ De la probabilidad de que su energía térmica sea suficiente para superar la repulsión que exista entre ellas.

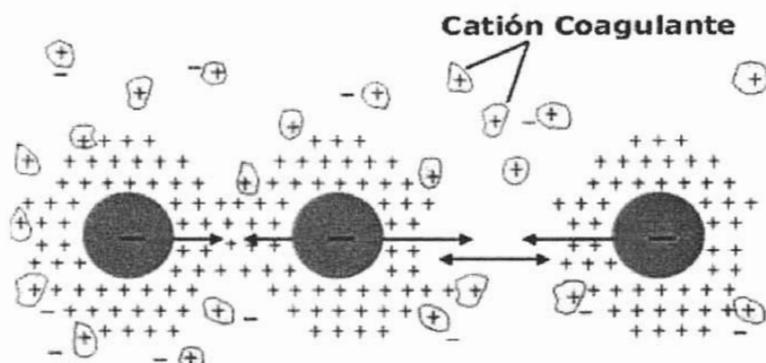


Figura 66.- Esquema de la coagulación de Coloides

<< <http://www.puc.cl/quimica/agua/potabiliz.htm>, Junio 2003 >>

Los coagulantes son clasificados en dos grupos:

- Los polielectrolitos
- Los coagulantes metálicos

Los dos grupos actúan básicamente como polímeros, diferenciándose solamente en que los **polielectrolitos**²⁸ presentan cadenas poliméricas ya formadas cuando estos son añadidos al agua, no siendo así en los **coagulantes metálicos**²⁹ donde la polimerización se inicia al poner estos en contacto con el agua.

²⁸ **Los polielectrolitos** permiten la decantación a velocidades altas de sedimentación. Los polielectrolitos pueden ser de tres tipos: no iónicos, aniónicos y catiónicos. En el primer grupo está el polivinil alcohol, las policrilamidas con grupos carboxilato y el óxido de polietileno. En el segundo grupo se encuentra el sulfonato de poliestireno, la parcialmente ionizada poliácridamida y el poliácridato. En el tercer grupo se encuentra la polivinil piridina y la polietilénimina. Debido a que la coagulación y la inmediata etapa de floculación ocurren muy rápidamente, en la práctica se distinguen poco.

²⁹ **Los coagulantes metálicos** pueden ser sales coagulantes como el sulfato de aluminio, sulfato férrico o cloruro férrico, produce cationes poliméricos tales como $[Al_13O_4(OH)_{24}]^{7+}$ y $[Fe_3(OH)_4]^{5+}$ cuyas cargas positivas neutralizan las cargas negativas de los coloides, permitiendo que las partículas se unan formando aglomerados pequeños denominados floculos. Los coagulantes metálicos son muy sensibles al pH y a la alcalinidad. <<

<http://www.puc.cl/quimica/agua/potabiliz.htm>, Junio 2003. >>

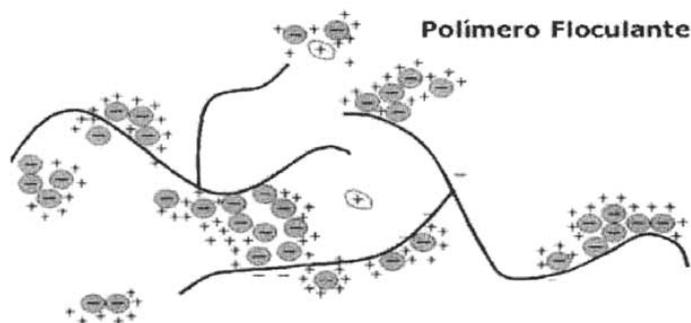


Figura 67.- Esquema de un polímero floculante
<<<http://www.ispjae.cu/eventos/colaelq/Cursos/Curso25.doc> , Abril 2003 >>

Por ejemplo; los sólidos suspendidos se categorizan como hidrofóbicos (repelen el agua) e hidrofílicos (atraen el agua). Los hidrofóbicos no reaccionan con el agua como las arcillas, etc. Los hidrofílicos si reaccionan con el agua, entre éstos están los orgánicos que causan el color. Los hidrofílicos reaccionan químicamente con los coagulantes usados. Esto significa que los hidrofílicos requieren de más coagulante que los hidrofóbicos los cuales no reaccionan con los coagulantes. << <http://www.oscarbarajas.com/potable.html>, Mayo 2003. >>

Actualmente las teorías que explican, más acertadamente, el fenómeno de coagulación son las siguientes:

- ◆ Modelo físico (teoría de la doble capa) y
- ◆ Modelo químico (puente químico).

a) Modelo físico de la Doble Capa

Este modelo físico explica el proceso de coagulación del agua atendiendo a las fuerzas electrostáticas, tanto de repulsión como de atracción, presentes en las partículas, considerando que las mismas están rodeadas de una doble capa eléctrica (una capa fija y compacta sobre la superficie coloidal cargada y una difusa que se extiende por toda la solución), que interaccionan con la fase acuosa. Esta doble capa es producto de la adsorción de iones de cargas

opuesta a la de estas partículas presentes en la disolución. La estabilidad coloidal es función de la acción combinada de las fuerzas Coulombicas y de Van Der Waals de atracción y de repulsión respectivamente.

b) Modelo químico

Este modelo considera que las cargas eléctricas existentes en las partículas coloidales es producto de la ionización directa de los grupos químicos existentes en la superficie de estos como son: carbonilos, hidroxilos, fosfatos y sulfatos y que la precipitación de los coloides se debe a la reacción de estos grupos con los iones metálicos agregados con los coagulantes.

La desestabilización de los sistemas coloidales producida por los polímeros formados en la coagulación no puede ser explicada por la teoría de la doble capa. Por esta razón se expone la teoría del puente químico (formulada por la por La Mer), que supone una molécula polimérica unida a la superficie del coloide en uno o más sitios mientras el resto de los sitios de adsorción están vacantes los que pueden ser ocupados por otros coloides generando así un puente químico que permite el aumento de la masa y el tamaño de estas partículas promoviendo su precipitación.

¿QUÉ ES EL FENÓMENO DE FLOCULACIÓN?

La floculación "es el proceso mediante el cual las partículas ya desestabilizadas entran en contacto, agrandando los flocs (aglomeración de varias partículas) de modo de facilitar la precipitación". Esto se refiere a la colisión que ocurre cuando las partículas desestabilizadas se acercan lo suficiente provocando que predominen las fuerzas de atracción de Van Der Waals sobre las fuerzas de repulsión, aglomerados de pocos coloides se juntan para formar flóculos inicialmente pequeños, los cuales estableciendo puentes entre sí, constituyen partículas lo suficientemente grandes y pesadas capaces de sedimentar en el agua.



Figura 68.- Esquema del fenómeno de floculación
<<<http://www.monografias.com/trabajos12/orimu/orimu.shtml>, Junio 2004>>

Es necesario decir que la velocidad de sedimentación no depende del tipo de coagulante empleado, sino del tamaño y peso de las partículas formadas en el desarrollo del proceso, que se tratan de sedimentar. La floculación de partículas coloidales en soluciones acuosas se puede alcanzar generalmente a través de los siguientes mecanismos: << <http://www.lspjae.cu/eventos/colaeiq/Cursos/Curso25.doc> , Abril 2003. >>

a) Neutralización de carga

Es el que resulta a partir de la presencia de electrolitos en solución, o adsorción de polielectrólitos teniendo una carga opuesta al de las partículas. A concentraciones convenientes, la repulsión eléctrica entre las partículas es disminuida y ocurre la floculación.

b) Floculación "bridging"

Es el que resulta de la adsorción de un polímero en la superficie de las partículas coloidales, mientras que la unión entre varias partículas provoca la agregación. Este mecanismo se puede obtener, si la extensión de la cadena de polímero en la solución es mayor que la distancia por encima de la cual, es efectiva la repulsión interparticular.

c) Neutralización "Charge-Patch"

Se basa en la formación de enlaces, debido a la adsorción de polímeros con cargas opuestas a la superficie de varias partículas. << Magdassi, S; 1996.pp. 51>>

¿CUÁL ES EL MÉTODO DE CONTROL EN EL PROCESO DE COAGULACIÓN-FLOCULACIÓN?

El proceso de coagulación-floculación necesita de un control minucioso, con el objetivo de alcanzar resultados adecuados. Uno de los métodos que se utiliza en el control del proceso de coagulación-floculación es el sistema de medida de las cargas electrostáticas de las partículas (potencial zeta).

Si se aplica un campo eléctrico externo, el coloide puede correlacionarse con el potencial zeta; la dirección en la cual se mueve la partícula indica la carga de su superficie y la velocidad a la cual viaja, indica la fuerza de su carga. Por lo tanto, cuando una partícula se encuentra en un campo eléctrico, alcanza casi instantáneamente una velocidad tal que se establece un equilibrio entre la fuerza eléctrica de atracción y aquella de rozamiento debido a la viscosidad del medio.

Se reduce el espesor de la carga fija y la ruptura del plano de cizallamiento con la consiguiente desestabilización de las cargas, permitiéndose la unión de las diferentes partículas y la formación de los flocúlos de densidades mayores. Así mismo, el potencial zeta disminuye y el proceso tendrá mayor calidad mientras este potencial se acerque a cero. Este método es mucho más útil en la investigación de los aspectos químicos de la coagulación.

TABLA 7. CLASIFICACIÓN DE LAS AGLOMERACIONES COLOIDALES ATENDIENDO AL POTENCIAL ZETA. << <http://www.ispjae.cu/eventos/colaeolo/Cursos/Curso25.doc>, Abril 2003 >>

CLASIFICACIÓN DE LAS AGLOMERACIONES COLOIDALES	POTENCIAL ZETA (mV)
Máxima aglomeración	De +3 a 0
Excelente aglomeración	De 0 a -4
Apropiada aglomeración	De -5 a -10
Poca aglomeración	De -11 a -20

Por tal razón, la floculación que se genera en una emulsión es la "formación de grupos o de masa de partícula", es decir cuando no se presenta ningún cambio en las gotas ni en la distribución del tamaño de los glóbulos, pero si un aumento de los agregados dentro de la emulsión.

Los glóbulos mantienen su identidad. Durante este proceso, las gotitas internas de la fase forman una asociación débil, reversible. Esto es típicamente causado por la inadecuada carga superficial en las micelas, que reduce la fuerza repulsiva entre ellas. << Schueller R. and Romanowski P.,1998. p.42; Shields M., Ellis R., Saunders B., 2001. p. 265 >>

La formación de agregados favorece la formación de cremas y además es un paso previo a la coalescencia.

6.2 COALESCENCIA

La coalescencia es la fusión irreversible de los aglomerados en una o más gotas más grandes. Este fenómeno se puede considerar en varias fases:

1. Primero las gotitas tienen suficiente movilidad en la fase continua para encontrarse unas con otras, muy pocas colisiones dan por resultado coalescencia inmediata.

2. La fina película entre dos gotitas que chocan pueden provocar su rebote. Si no rebotan se adhieren unas a otras produciéndose la agregación o floculación.
 3. Finalmente la película de fase continua que interviene puede ser eliminada hasta el punto en que puede romperse, permitiendo que se combinen los contenidos de los dos glóbulos para formar un glóbulo más grande con menor superficie total.
- Si la viscosidad de la fase externa es elevada y el volumen total de la fase interna es pequeño, entonces la baja movilidad de las gotas dispersadas de la fase dispersa puede determinar totalmente la velocidad de coalescencia.
 - Si las gotitas de la fase interna son uniformemente pequeñas, la adhesión determina la velocidad de coalescencia. << Zamacona A., 2001, pp.16-

18>>

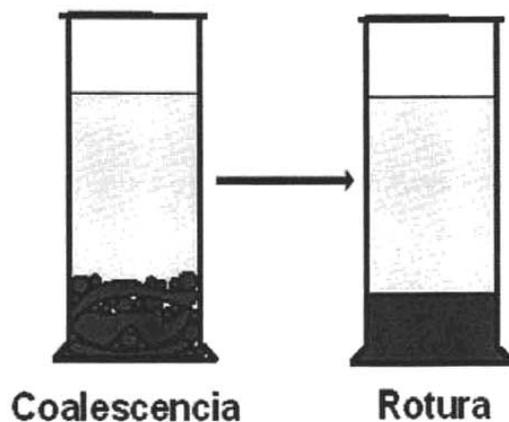


Figura 69.- Esquema del fenómeno de coalescencia
<<<http://www.monografias.com/trabajos12/orimu/orimu.shtml>, Junio 2004>>

1. La coalescencia se produce cuando las gotas de una emulsión llegan a fusionarse entre ellas originando gotas más gruesas.
2. La coalescencia es irreversible e indica la ruptura de la emulsión; en su estado más avanzado llevará a la completa separación de fases.
3. La forma esférica de las gotas y el fenómeno de coalescencia minimizan el área interfacial, por lo que esta disminución hace que el tensoactivo disponga de menos superficie de adsorción y que una fracción de sus moléculas tenga que volver a la solución. La desorción de un tensoactivo requiere de energía, ya que su llegada a la interfase es espontánea.
4. Las principales razones para que el rompimiento o coalescencia de una emulsión se presente son las siguientes:
 - I. La incompatibilidad química entre el emulsificante y otro de los ingredientes del sistema emulsionado.
 - II. Elección incorrecta del par de emulsificantes (Ejemplo : Error en el HLB)
 - III. Alta concentración de electrolito
 - IV. Inestabilidad del emulsificante
 - V. Una viscosidad demasiado fluida.
 - VI. Temperatura.
5. Van Tempel en 1953, demostró que la floculación y la coalescencia son dos procesos diferentes. La floculación en sistemas iónicos depende de la repulsión electrostática, mientras que la coalescencia depende de película interfacial.
6. La coalescencia puede ser resultado del movimiento browniano ya que es considerado un fenómeno cinético de los sistemas dispersos.

Figura 70. Aspectos importantes del fenómeno de coalescencia en emulsiones

6.3 CREMACIÓN Y SEDIMENTACIÓN

Consisten en el acercamiento de las gotitas de la fase interna, debido básicamente a la diferencia de densidades entre la fase dispersante y la dispersa. El fenómeno de *Cremación* se presenta cuando los glóbulos de la fase interna agregada ascienden a la parte superior o caen al fondo de una emulsión; y el fenómeno de *Sedimentación* es cuando los glóbulos de la fase interna son más densos que la fase externa y se desplazan hacia al fondo. En esta etapa, la agitación posterior redispersa estos agregados y se recupera la emulsión. Sin embargo, una vez que los agregados han experimentado la coalescencia y se ha producido la separación de fases, es más difícil volver a formar la emulsión. << Coloma R. B., 2001,p.90>>

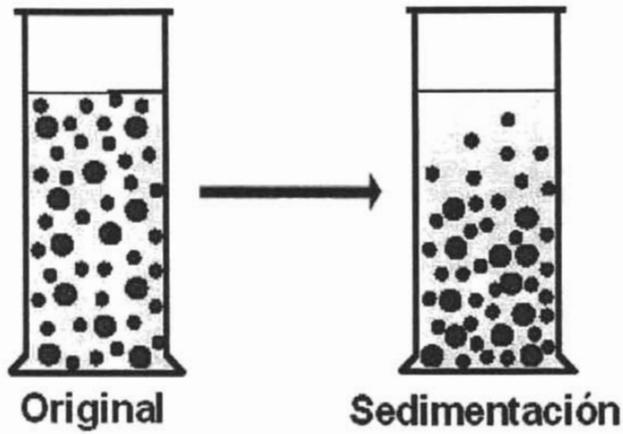


Figura 71.- Esquema del fenómeno de sedimentación
<<<http://www.monografias.com/trabajos12/orimu/orimu.shtml>, Junio 2004>>

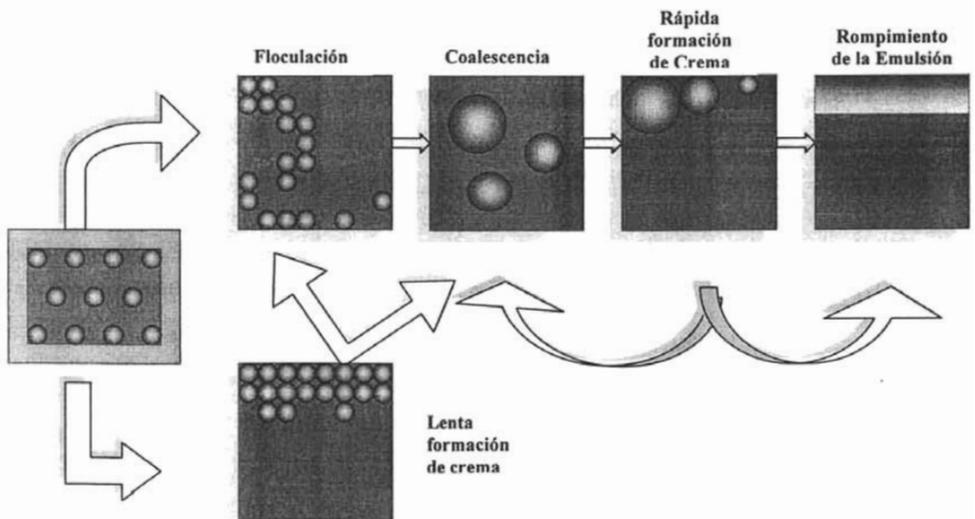


Figura 72.- Representación esquemática de los diversos procesos que conducen a la inestabilidad de una emulsión.

Si la densidad de las gotas es mayor que la de la fase dispersa, aquellas se irán al fondo de la emulsión, mientras que si su densidad es menor tenderán a concentrarse en la porción superior.

De esta manera, en una emulsión se forman regularmente zonas concentradas de gotas según donde estas sean acumuladas. La cremación ocurrirá inevitablemente en alguna emulsión diluida si las fases no son exactamente iguales en densidad. La formación de cremas no implica necesariamente la coalescencia ni la agregación de las gotas, es un proceso reversible. Por tanto, cuando la formación de cremas es el único proceso causante de la inestabilización de una emulsión, ésta se puede reconstituir fácilmente mediante agitación. Sin embargo, desde el punto de vista farmacéutico es un proceso que se debe de evitar, ya que puede originar una dosificación errónea, causando una mala apariencia debido a la mayor proximidad de los glóbulos. La cremación es una forma trivial de inestabilidad que se puede solucionar adicionando agentes espesantes que le confieren un valor de rendimiento a la fase ACUOSA. << Lochhead Y.R., 1994, p.93>>

La velocidad con que las partículas se sumergen o flotan en los líquidos (tanto si son partículas simples como si son aglomerados) se predice por la ecuación siguiente: << Zamacona A., 2001. p.18>>

$$V = 2g \frac{r^2(d_1 - d_0)}{9\eta} \quad (5.2)$$

Donde:

V = velocidad final de una esfera

r = radio de la esfera

η = viscosidad de la fase dispersante

g = fuerza de gravedad

d_1 = densidad de la fase dispersada

d_0 = densidad de la fase dispersante

Dado que la formación de cremas es un proceso de sedimentación, la aplicación de la ecuación 5.2 para este fenómeno, supone que los glóbulos son esféricos y que se encuentran tan separados que el movimiento de unas no modifica el de los otros. En la práctica esto no es cierto, ya que muchas veces las gotas de una emulsión no se encuentran homogéneamente dispersas, por lo que se interfieren unas con otras en su movimiento. Además, si en un sistema existe floculación, se pierde la esfericidad de las gotas. A pesar de estas limitaciones la ecuación 5.2 constituye una buena aproximación cualitativa y nos sirve para observar los factores que controlan la formación de cremas.

- En primer lugar, la velocidad de formación de cremas es proporcional al cuadrado del radio de los glóbulos. Por tanto, el proceso es más rápido a medida que el tamaño de gota de la emulsión aumenta. En los sistemas en los que se haya producido coalescencia y/o agregación también se acelera la formación de cremas. Una forma de reducir la velocidad de formación de cremas es obtener un menor tamaño de gota en la emulsión. Para ello habrá que mejorar el sistema de obtención y seleccionar un buen agente emulsificante.
- En segundo lugar, la ecuación 5.2 predice que no se formarán cremas si la densidad de la fase externa e interna de la emulsión son iguales. Para aumentar la estabilidad de la emulsión, se tiene que intentar que la diferencia de densidades entre ambas fases sea la mínima posible. Pero formular emulsiones cuyas fases posean la misma densidad es muy difícil a nivel práctico, ya que dicha igualdad sólo se produce en un intervalo muy estrecho de temperatura. Un aumento de la viscosidad del medio externo también reduce la velocidad de formación de cremas y constituye otra forma de aumentar la estabilidad de una emulsión.

6.4 CRECIMIENTO DE OSTWALD O DIFUSIÓN MOLECULAR

Es el proceso por el cual las gotas más pequeñas se solubilizan en las mayores, provocando un aumento del tamaño. Este proceso ocurre en emulsiones cuyo tamaño de gota es pequeño, fundamentalmente en aquéllos de dimensiones coloidales. Lo anterior se explica considerando la ecuación de Kelvin:

$$RT \cdot \ln \frac{S_r}{S_0} = \frac{2\gamma V_m}{r} \quad (5.3)$$

Donde:

S_r = solubilidad de la fase dispersa cuando la gota tiene un radio r

S_0 = solubilidad cuando la gota tiene un tamaño muy grande

γ = tensión superficial

r = el radio de la gota

V_m = volumen molar

Esta ecuación indica que las gotas de menor tamaño son más solubles que las grandes, por lo que tienden a disolverse, mientras que las grandes, más insolubles, tienden a aumentar de tamaño. Para evitar este proceso, se debe obtener una distribución de tamaño homogénea. << Vila J., 2001, p.265>>

CAPITULO 6. REOLOGÍA DE LOS SISTEMAS DISPERSOS

1. DEFINICION DE REOLOGIA

Es fundamental conocer la capacidad de flujo³⁰, de los sistemas dispersos, debido a que la reología (viscosidad y consistencia) forma parte de una de las características más importantes en la calidad farmacéutica de dichos sistemas.

<<Mariano C., 2002, pp.250-251>>

La Reología se define "como la ciencia que estudia la deformación y el flujo de *la materia (gases y líquidos) cuando se le somete a una presión*". Esta puede ser una tensión, una compresión o una fuerza de cizalla. Aunque en general los sistemas dispersos y coloidales se comportan de forma muy similar a los líquidos cuando son sometidos a una tensión o una compresión, su comportamiento es, un cambio, muy diferente cuando se les aplica fuerzas de cizalla.

Los sistemas farmacéuticos heterogéneos están formados por fases sólidas o líquidas dispersadas en fases generalmente líquidas. Se comprende entonces que las propiedades reológicas de fases líquidas puras y las del sistema heterogéneo en conjunto puedan afectar la estabilidad de estos últimos y también sus propiedades de flujo que son importantes en los procesos de la industria farmacéutica.<< Helman J., 1982, pp.495-496>>

³⁰ **Capacidad de Flujo:** Esta capacidad es una propiedad general de líquidos y semisólidos (pastas, polvos y geles) y siempre interviene en la descripción de sus propiedades. Existen dos clases de flujo:

1. *el flujo laminar*, cuando el flujo sigue líneas de corriente continuas y
2. *flujo turbulento* que es un flujo inconstante que causa remolinos.

En el flujo turbulento la resistencia es mayor que en el flujo laminar. A bajas velocidades, el flujo suele ser laminar y altas velocidades el flujo se vuelve turbulento.

El flujo laminar se favorece de los siguientes factores:

- pequeño tamaño,
- alta viscosidad y
- baja densidad.

Estas variables se resumen en el número de Reynolds. << Toral Ma. T., 1973, p. 186>>

El comportamiento reológico de un sistema disperso depende de:

- ⇒ La viscosidad del medio de dispersión
- ⇒ La concentración
- ⇒ La forma y tamaño de las partículas
- ⇒ Las interacciones existentes entre las partículas
- ⇒ Medio de dispersión

El estudio de la reología de un sistema disperso proporciona información sobre su estructura interna. Análogamente, modificando está, se pueden obtener formulaciones cuyas propiedades de flujo sean adecuadas para la formulación. Durante mucho tiempo el estudio de las propiedades reológicas tenían como fin únicamente la caracterización de las formulaciones líquidas y semisólidas, sin embargo los avances realizados en los métodos de evaluación de las propiedades reológicas han permitido establecer correlaciones entre las mismas y la disolución y absorción de principios activos incluidos en estas formulaciones.

La reología provee las herramientas para entender los distintos comportamientos existentes. En la figura 73 se muestra un fluido sometido a una deformación simple entre dos platos paralelos. El plato inferior es estacionario, mientras que el plato superior se mueve a una velocidad (v) como consecuencia de una fuerza (F) aplicada al mismo. El movimiento del plato establece un gradiente de velocidad en el fluido.

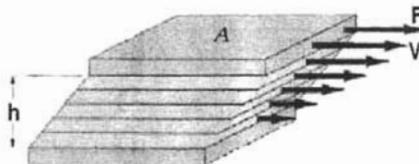


Figura 73.- Esquema de la Deformación (flujo) de un líquido bajo la aplicación de una fuerza de cizalla (σ). Donde F es la fuerza, V es la velocidad, A es el área y h es la distancia. <<http://www2.uah.es/gifia/documentos/IFA/Transparencias_IFA/tema_4_ifa.pdf, Mayo 2004>>

1.1 PARAMETROS REOLÓGICOS

Existen algunos parámetros reológicos implicados en la geometría de la deformación de un fluido; como son:

a) Esfuerzo de corte ó cizalla (σ)

Se define como la fuerza por unidad de área necesaria para alcanzar una dada deformación. Las unidades de esta magnitud son Dinas / cm^2 .

$$\sigma = \frac{F(\text{Fuerza})}{A(\text{Area})} = \frac{\text{dina}}{\text{cm}^2} \quad (6.1)$$

b) Velocidad de Corte ó Cizalla (γ)

Se define como el cambio de velocidad v a través de la distancia h entre los dos platos. Las unidades son 1/segundo. La velocidad de corte se incrementa a medida que la velocidad del plato superior aumenta y la distancia entre los dos platos se hace más pequeña

$$\gamma = \frac{dv}{dh} = \frac{\text{cm/s}}{\text{cm}} = \text{s}^{-1} \quad (6.2)$$

El fluido entre los platos resiste el movimiento del plato superior y esta resistencia al flujo es determinada por la viscosidad del fluido (η).

c) Viscosidad (η)

Cualitativamente es "la propiedad de un material de resistir la deformación de manera creciente a medida que crece la velocidad de deformación". Cuantitativamente se define "como la relación entre el esfuerzo de corte aplicado y la velocidad de corte adoptada por el fluido". La viscosidad en el sistema de unidades cgs se expresa en Poise. Frecuentemente se utiliza como sinónimo de viscosidad dinámica ó coeficiente de viscosidad.

$$\begin{aligned}\eta(\text{viscosidad}) &= \frac{\sigma(\text{Esfuerzo de Corte})}{\gamma(\text{Velocidad de Corte})} = \text{Poise ó Pa.s} \\ &= \frac{\text{dina seg}}{\text{cm}^2} \text{ ó } \text{Ns/m}^2\end{aligned}\quad (6.3)$$

En general, la viscosidad es la resistencia al flujo de un líquido, mientras que la fluidez (ϕ) es la cantidad recíproca de la viscosidad ($1/\eta$) y el coeficiente de la viscosidad. El más espeso líquido, tiene la más alta viscosidad el más fino o delgado líquido, la más baja viscosidad o la más alta fluidez. Dicha resistencia que ofrece el fluido a su deformación conocida como viscosidad, es producida por las fuerzas de fricción internas entre las capas adyacentes del fluido en movimiento. Las fuerzas de fricción internas, son a su vez, el resultado de la acción de las fuerzas de cohesión y del intercambio de cantidad de movimiento entre las moléculas del fluido. La relación matemática siguiente es conocida como ley de Newton de viscosidad. <<Mariano C., 2002, pp.250-251>>

$$\sigma = \eta\gamma \quad (6.4)$$

Donde:

σ = Esfuerzo de cizalla

η = Viscosidad

γ = Velocidad de cizalla

La viscosidad describe el comportamiento físico de un fluido mientras es sometido a un esfuerzo cortante a cierta velocidad de flujo. La viscosidad depende de varios parámetros, entre los que más se destacan son:

$$\text{Viscosidad} = f(S, T, P, \gamma, t)$$

Donde:

S: identifica la constitución fisicoquímica de la sustancia a medir

T: define la temperatura de la sustancia.

P: define la presión de trabajo, y en general tiene influencia sólo a altas presiones

y: define el gradiente de velocidad e influye grandemente en la viscosidad de muchos fluidos no newtonianos

t: es el tiempo y describe el fenómeno que representa el que la viscosidad de algunas sustancias dependa de la duración del tratamiento previo al que se somete.

El agregado de sustancias con propiedades reológicas a un sistema disperso favorece la estabilidad, pues al aumentar la viscosidad del medio, dificulta la movilidad de las partículas impidiendo que éstas se acerquen (en el caso de dispersiones coloidales que coagulen y en suspensiones que floculen). La viscosidad de las dispersiones coloidales es siempre mayor que la de un disolvente o medio de dispersión puro. Este aumento de la viscosidad es menos marcado en soluciones diluidas. << Toral Ma. T., 1973. pp.186-187 >>

TABLA 8. VALORES APROXIMADOS DE VISCOSIDAD PARA DISPERSIONES FARMACÉUTICAS A TEMPERATURA AMBIENTE.

Tipo de Consistencia	De viscosidad aproximada en cps a 25°C	Ejemplos Farmacéuticos
Líquido inmóvil	1-100	Agua, solventes, soluciones coloidales
Líquido vertible	100- 1,000	Glicoles, aceites, jarabes
Muy poco vertible	1,000- 10,000	Lociones, suspensiones con estructura
Blando, no esparcible ^a	10,000- 100,000	Geles delgadas
Blando esparcible	100,000- 300,000	Cremas W/O , O/W
Flujo plástico, esparcible	300,000-1,000,000	Pomadas, ungüentos suaves
Duro esparcible	1,000,000- 3,000,000	Supositorios, ceras, ungüentos duros.

<< Mariano C., 2002, p.251 >>

^a no dispersable es definido como movimiento después de que la masa ha sido puesta en posición fija.

2. CLASIFICACION DE LOS DISTINTOS COMPORTAMIENTOS DE FLUJO

Desde el punto de vista práctico los sistemas se pueden clasificar de acuerdo a su comportamiento de flujo:

1. Fluidos newtonianos o ideales
2. Fluidos no newtonianos

1. Fluidos newtonianos o ideales

Los fluidos newtonianos son sistemas que se comportan como fluidos ideales (sus componentes no tienen cualquier interacción entre sí), pero que no muestran un comportamiento elástico (tipo sólido). La viscosidad es constante independientemente del esfuerzo de corte al cual se somete el fluido., es decir que en los líquidos newtonianos la constante de proporcionalidad entre la fuerza de cizalla y la velocidad de cizalla es la viscosidad del líquido. No existen naturalmente, fluidos ideales, más son solamente fluidos cuyo comportamiento se aproxima al ideal, como es el caso de líquidos, soluciones verdaderas diluidas y pocos sistemas coloidales.

Cuando se menciona que no poseen un comportamiento elástico (tipo sólido), se refiere a los sólidos ideales de Hooke; es decir cuando una fuerza de estiramiento (tensión) se aplica sobre un sólido ideal, la magnitud del estiramiento o deformación producida es proporcional a la tensión aplicada; fenómeno que se conoce como la ley de Hooke. Una vez que cesa la fuerza, la energía acumulada en forma de energía elástica se libera y el cuerpo recupera inmediatamente su forma inicial. La constante de proporcionalidad entre la tensión aplicada y el estiramiento obtenido es el módulo de Young del sólido. En cambio, cuando se aplica una fuerza sobre un fluido newtoniano, éste se deforma con una velocidad proporcional a la fuerza aplicada y fluye; cuando la fuerza cesa no recupera su forma inicial. Esto se debe a que la energía se disipa en forma de calor para vencer la fricción interna que se opone al flujo.

DEFORMACIÓN DE UN SÓLIDO

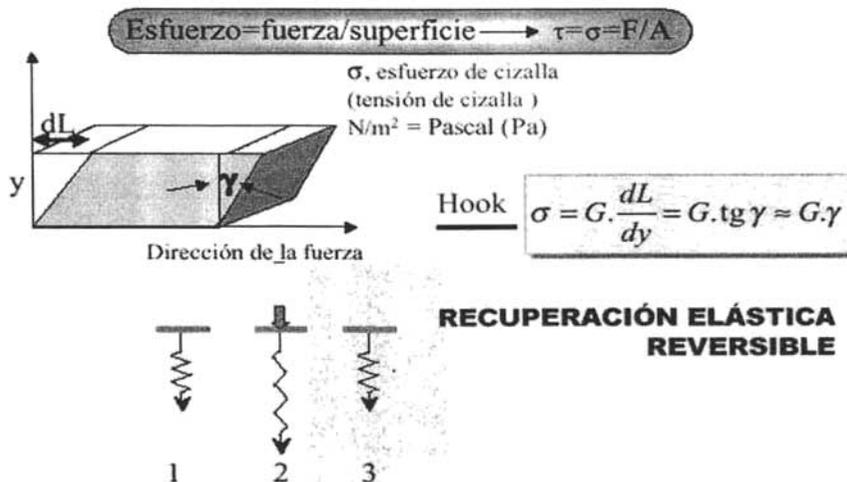


Figura 74.- Esquema de la deformación de un sólido (elástico de Hooke) ideal
 <<<http://www.lcv.csic.es/cursos/reologia/conferen/principios%20basicos%20de%20reologia.pdf>, Abril 2004>>

DEFORMACIÓN DE UN LÍQUIDO

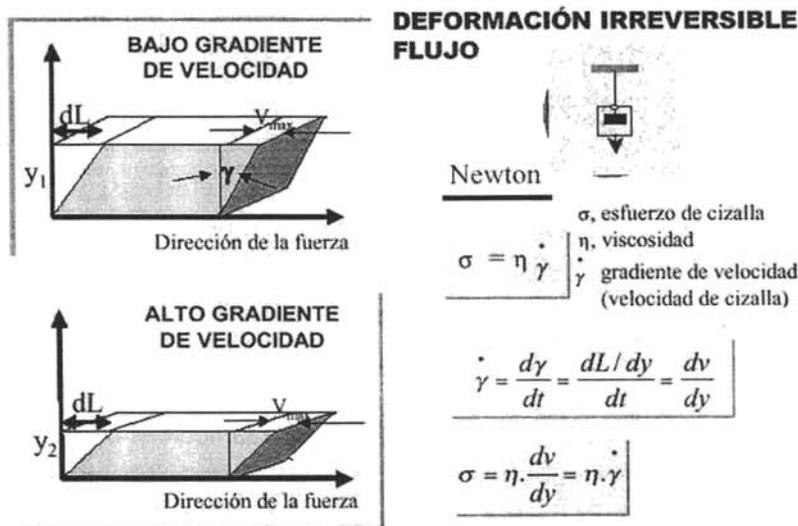


Figura 75.- Esquema de la deformación de un líquido ideal considerado como fluido newtoniano <<<http://www.lcv.csic.es/cursos/reologia/conferen/principios%20basicos%20de%20reologia.pdf>, Abril 2004>>

El reograma³¹ para un fluido Newtoniano es una línea recta cuya pendiente es la Viscosidad.

COMPORTAMIENTO AL FLUJO

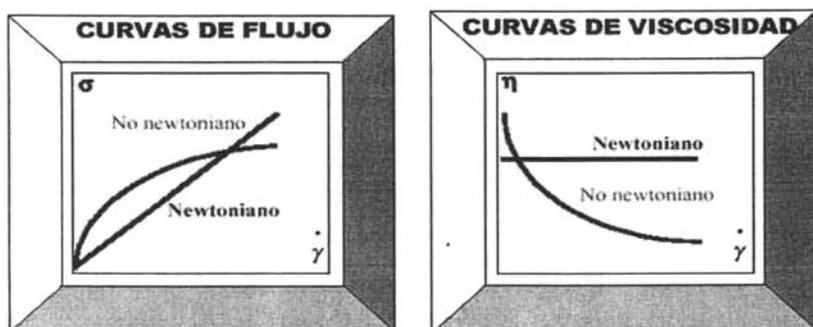


Figura 76.- Reogramas del comportamiento Newtoniano y no Newtoniano
<<<http://www.lcv.csic.es/cursos/reologia/conferen/principios%20basicos%20de%20reologia.pdf>, Abril 2004>>

2. Fluidos No newtonianos

Los fluidos no newtonianos son sistemas en donde los fluidos no siguen la ley de Newton y su viscosidad no permanece constante, sino que varía con la velocidad de cizalla aplicada, es decir, que la viscosidad depende del esfuerzo de corte aplicado. Se comportan como fluidos reales (cuando las interacciones entre sus componentes dependen de la velocidad de deformación causada por fuerzas externas), en los cuales el esfuerzo de corte no es directamente proporcional a la relación de deformación. El reograma para un fluido no Newtoniano no es una recta de pendiente constante, y pueden distinguirse, según la forma de la curva de los materiales. (Figura 76)

Una gran parte de las formulaciones farmacéuticas líquidas o semisólidas se comportan como fluidos no newtonianos debido a que son sistemas dispersos y coloidales, tipo emulsión, gel ó suspensiones. <<Vila J., 2001, p.254>>

³¹ **Reograma:** Es un gráfico de esfuerzo de corte ó viscosidad en función de la velocidad de corte << Banker S. Rhodes C., 1990, p. 336 >>

Los fluidos no newtonianos se clasifican con respecto a su comportamiento en el tiempo, es decir, pueden ser dependientes del tiempo o independientes del mismo. Entre los fluidos caracterizados por este tipo de comportamiento se pueden citar los siguientes:

⇒ Fluidos independientes del tiempo: Para los que la velocidad de deformación en un punto dado depende del esfuerzo cortante en dicho punto, como son:

1. Dilatantes
2. Plásticos
3. Pseudoplásticos

⇒ Fluidos dependientes del tiempo: Para los que la velocidad de deformación depende de la magnitud y de la duración del esfuerzo y posiblemente del tiempo entre aplicaciones consecutivas del esfuerzo cortante, como son:

1. Tixotropía (puede ser negativa o positiva)
2. Reopexia

⇒ Fluidos viscoelásticos: los que muestran una recuperación elástica parcial al suspenderse la aplicación del esfuerzo de deformación. Poseen propiedades de fluidos y de sólidos elásticos.

2.1 COMPORTAMIENTO PLÁSTICO BINGHAM

Los fluidos no newtonianos independientes del tiempo, son también llamados "fluidos viscosos". Dentro de este grupo se encuentra los fluidos con esfuerzo inicial o conocidos como "Plásticos".

Los Fluidos con esfuerzo inicial son para los que el movimiento no se produce para valores de esfuerzo cortante inferiores a un cierto valor límite

llamado esfuerzo de fluencia³². El producto presenta un valor umbral de esfuerzo de corte (σ), el cual es necesario sobrepasar para que el fluido se ponga en movimiento. Este tipo de materiales se comporta como un sólido (elástico), es decir no fluyen a fuerzas de cizalla menores de cierto valor denominado "valor de ruptura Bingham". A partir del momento en que se aplique una fuerza de cizalla superior a dicho valor, el material fluye y su comportamiento a partir de tal momento es el de un fluido newtoniano.

MODELOS LINEALES



Figura 77.- Reograma del comportamiento plástico Bingham comparado con el comportamiento Newtoniano de un fluido

<<<http://www.icv.csic.es/cursos/reologia/conferen/principios%20basicos%20de%20reologia.pdf>, Abril 2004>>

Para caracterizarlos se utilizan dos parámetros, la viscosidad plástica (η_p), obtenida de la pendiente de la línea recta, y el valor de ruptura que se obtiene extrapolando esta porción recta donde se representa la fuerza de cizalla. Para describir su comportamiento se utiliza la expresión siguiente:

$$\sigma = \sigma_b + \eta_p \dot{\gamma} \quad (6.5)$$

³² **Esfuerzo de fluencia:** Es el esfuerzo correspondiente al punto de fluencia. El punto de fluencia es punto en la curva de esfuerzo/deformación o esfuerzo/velocidad de deformación, que corresponde a la transición desde la deformación elástica a la plástica. También se denomina punto de fluencia superior.

Donde:

σ = es la fuerza de cizalla aplicada

σ_b = es el valor de ruptura

γ = es la velocidad de cizalla

Estos materiales poseen una estructura tridimensional lo suficientemente consistente como para impedir el flujo hasta que se apliquen fuerzas de cizalla superiores a determinado valor. A partir de ese momento, la estructura se colapsa, de forma que el material fluye de forma independiente de la velocidad de cizalla y caracterizada por su viscosidad plástica. Las suspensiones concentradas suelen poseer flujos plásticos especialmente en el caso de partículas floculadas o si la fase dispersante es muy viscosa.

Es común considerar los fluidos plásticos como sólidos y como líquidos. En su mayoría son dispersiones que en estado de reposo forman una red intermolecular de fuerzas de cohesión (enlaces polares, fuerzas de van der Waals), que evitan el cambio de posición de los elementos de volumen e imprimen a la sustancia un carácter de cuerpo sólido, con viscosidad infinita. Si las fuerzas externas son menores que las que forman la red sólo se deforma elásticamente el cuerpo. Cuando las fuerzas externas sobrepasan las fuerzas de unión de la red, la estructura se desbarata y los elementos de volumen cambian de posición, es decir, fluyen.

Para los *plásticos*, el examen de la estructura permite apreciar tres características:

- ◆ Un sistema bifásico con una fase líquida continua y una fase "sólida" dispersa la cual no tiene que estar conformada por un auténtico sólido, sino sólo operar como tal (por ejemplo una gota de líquido o una burbuja de aire).
- ◆ El "sólido" tiene que estar finamente disperso en la fase líquida, manteniéndose este conjunto estable por efectos de cohesión interna.

- ◆ Ofrecer una relación correcta fase "sólida" / fase líquida, ya que si la fase sólida es excesiva el sistema se torna quebradizo y si hay mucho líquido no exhibe deformación plástica.

2.2 COMPORTAMIENTO PSEUDOPLÁSTICO Y DILATANTE

Los comportamientos Pseudoplástico y dilatante, se conocen también como fluidos sin esfuerzo inicial, y son diferenciados por sus características, entre las cuales se tienen:

Para el *comportamiento Pseudoplástico*:

- ☑ El material posee un valor de ruptura tan bajo que no es apreciable
- ☑ La viscosidad disminuye a medida que aumenta el esfuerzo de corte sobre el fluido
- ☑ Los fluidos pseudoplásticos están formados por partículas de forma irregular, moléculas de largas cadenas ramificadas o entrecruzadas o que forman agregados moleculares.
- ☑ Las partículas componentes presentan en estado de reposo un movimiento desordenado, siendo alta la resistencia a fluir; al aplicar una velocidad de deformación creciente, éstas se orientan en la dirección del flujo, pudiendo llegar a deslizarse mejor unos respecto a otras, lo cual se traduce en la disminución de la viscosidad. Al cesar la acción, debido al movimiento browniano recupera su estado original. De igual forma sucede cuando se estiran las estructuras o se destruyen los agregados.
- ☑ El modelo de Meter describe el comportamiento de los fluidos pseudoplásticos. En este modelo se suele observar cierta linealidad, cuando las velocidades de cizalla son muy altas y muy bajas; con lo que define una viscosidad cero (η_0) y una viscosidad infinita (η_∞), entre las cuales se sitúa la viscosidad aparente (η) a velocidades de cizalla intermedias.

$$\eta = \eta_- + \frac{\eta_0 - \eta_-}{1 + (\sigma/\sigma_1)^{\alpha-1}} \quad (6.6)$$

Donde:

σ = es la fuerza de cizalla

σ_1 = es un valor de fuerza de cizalla característico para cada material y depende de sus características de difusión

α = es una constante característica del modelo

- ☑ Los materiales pseudoplásticos son caracterizados por proporcionar la viscosidad aparente. Esta viscosidad es calculada a partir de la pendiente de la tangente a la curva obtenida en un punto determinado; proporcionando la fuerza de cizalla o la velocidad de cizalla a la que se obtuvieron.

VISCOSIDAD ESTRUCTURAL (PSEUDOPLASTICIDAD)

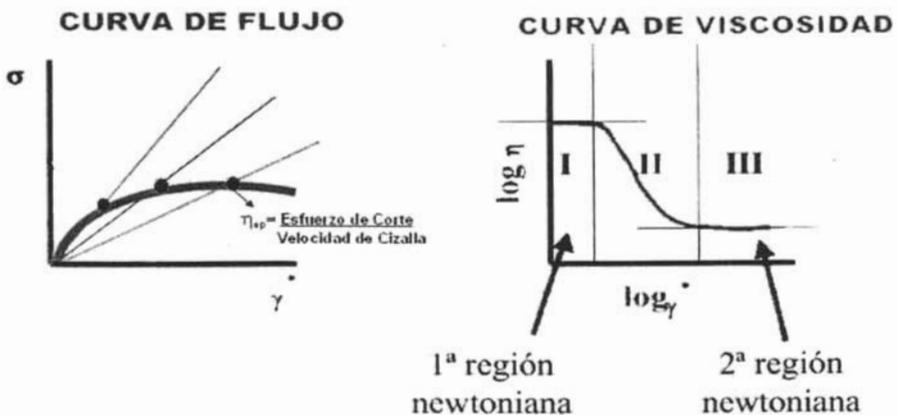


Figura 78. Reogramas de la viscosidad aparente en fluidos pseudoplásticos
<<<http://www.icv.csic.es/cursos/reologia/conferen/principios%20basicos%20de%20reologia.pdf>, Abril 2004>>

En la figura 78 se ejemplifica la viscosidad aparente. Para el reograma representado en el lado izquierdo se observa que a medida que la velocidad de corte aumenta, la pendiente de la línea de viscosidad aparente disminuye indicando una disminución en la misma. Sin embargo, para el reograma representado en el lado derecho se muestra un gráfico de logaritmo de la viscosidad aparente en función del logaritmo de la velocidad de corte para un material pseudoplástico. Si este gráfico da una línea recta el material se denomina un fluido que responde a la denominada ley de la potencia de Ostwald. La pendiente nos da el índice de *shear thinning*³³(n) del fluido.

La fuente de comportamiento pseudoplástico (*shear thinning*) de una suspensión se puede ver en la figura 79.

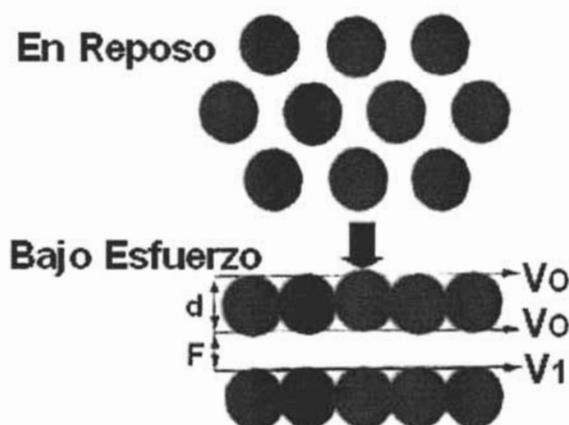


Figura 79.- Esquema del comportamiento Pseudoplástico (*shear thinning*) de una suspensión<<http://www.ffyb.uba.ar/farmacotecnia%20/Reologia/Introduccion_a_la_Reologia.htm, Mayo 2004>>

Para el *comportamiento Dilatante*:

- ☑ El fenómeno de Dilatación es cuando un sistema formado por partículas sólidas irregulares dispersas en un líquido es sometido a una fuerza, experimenta, en ocasiones, un aumento en su volumen.

³³ **Fluidificación por cizalla (Shear thinning).** Una reducción de viscosidad al aumentar la velocidad de cizalla en flujo estacionario. También denominada viscosidad estructural y reducción temporal de viscosidad.

- ☑ La viscosidad aumenta a medida que aumenta el esfuerzo de corte al cual es sometido el fluido.
- ☑ Este comportamiento es típico de sistemas que poseen una concentración de partículas muy elevada entre las cuales el líquido actúa como lubricante.
- ☑ Cuando no se aplican fuerzas, las partículas están bien empaquetadas y dejan unos pocos espacios vacíos entre ellas que están ocupados por el líquido.
- ☑ A bajas velocidades de cizalla (por ejemplo durante su vertido lento) el líquido es capaz de lubricar el movimiento. Pero si se intenta deslizar las partículas demasiado rápido, éstas pierden su distribución homogénea, se agrupan en unas zonas dejando grandes vacíos en otras. A estos vacíos drena el líquido que, por lo tanto, ya no lubrica el movimiento de las partículas., de manera que el sistema se hace cada vez más resistente al flujo.
- ☑ El proceso de este comportamiento es reversible y se vuelve a la condición original si se deja de aplicar la fuerza.

Entre las desventajas del Comportamiento Dilatante se pueden mencionar las siguientes:

- ☑ Puede ocasionar consecuencias graves en la tecnología y en el manejo de materiales.
- ☑ En la Tecnología Farmacéutica, la Dilatancia provoca problema durante el proceso de granulación y de obtención de dispersiones de elevada concentración (> 50%) de pequeñas partículas defloculadas.

Por ejemplo, si al agitar un sistema a escala industrial se alcanza la zona en la que sufre Dilatancia, la viscosidad del mismo aumenta considerablemente y, en consecuencia, también lo hará la energía para el proceso, el sistema puede llegar a detenerse si la energía aplicada no es suficiente o sufrir daños por un calentamiento excesivo.

El material puede deteriorarse, además que también se pueden tener posibles daños en el motor de un molino coloidal o de un mezclador.

COMPORTAMIENTO AL FLUJO

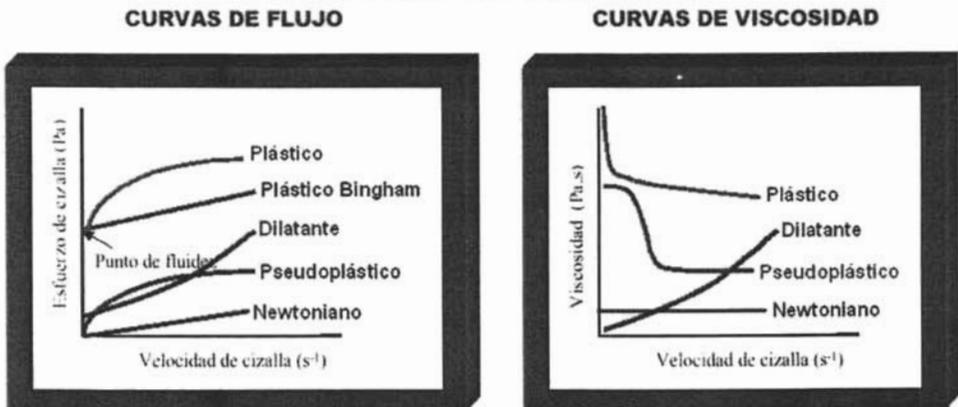


Figura 80.- Reogramas correspondientes a fluidos newtonianos y no newtonianos., utilizando la representación del esfuerzo de cizalla y de la viscosidad en función de la velocidad de cizalla <<<http://www.icv.csic.es/cursos/reologia/conferen/principios%20basicos%20de%20reologia.pdf>>>

TABLA 9. CARACTERÍSTICAS Y EJEMPLOS DE LOS DISTINTOS FLUJOS NO NEWTONIANOS

<<<http://www.hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/kinetic/ospcal.html-4k>, Mayo 2003. >>

Fluidos no Newtonianos	Características	Ejemplos
Flujo Plástico	<ul style="list-style-type: none"> ❖ La característica del flujo plástico es la presencia del valor de rendimiento. ❖ El flujo Plástico está asociado con la presencia de partículas floculadas en suspensiones concentradas. ❖ Entre más suspensiones floculadas se tengan, más alto será el valor de rendimiento. 	Partículas Floculadas en Suspensiones.
	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Las gomas naturales y sintéticas mantienen 	Dispersiones Líquidas de Tragacanto, Alginato de

Flujo Pseudoplástico	este tipo de flujo Pseudoplástico.	Sodio, Metilcelulosa, Carboximetilcelulosa de Sodio. Agentes espesantes (Polímeros en Solución)
Flujo Dilatante	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Ciertas Suspensiones con un alto porcentaje de sólidos dispersados exhiben un aumento en la resistencia de flujo con un incremento en la velocidad de corte. ❖ Dilatante es igual al incremento del volumen. ❖ El material dilatante es también nombrado como Sistemas de Espesamiento por Corte. "Shear-Thickening Systems" 	Suspensiones que contienen una elevada concentración (del 50% ó más) de pequeñas partículas defloculadas.

2.3 COMPORTAMIENTO TIXOTRÓPICO Y REOPÉCTICO

El origen de los comportamientos tixotrópicos y reopécticos en sistemas reversibles, surgen cuando estos dos fenómenos dependen del tiempo para recuperar su estructura inicial después de que se haya aplicado una fuerza. La recuperación de estos fenómenos no es instantánea sino que requerirá de cierto tiempo. En la mayoría de los sistemas coloidales y dispersos, ocurre que la magnitud del tiempo de relajación³⁴ del sistema es del mismo orden que la del tiempo de medida. Las unidades que fluyen (partículas o macromoléculas) requieren cierto tiempo para adaptarse a las nuevas condiciones; a medida que el tiempo de relajación es mayor; se tiene un comportamiento tiempo-dependiente. La estructura del sistema es la que determina la viscosidad, cuando se ve alterada a una velocidad observable durante el tiempo de medida.

³⁴ **Tiempo de relajación:** Es el tiempo necesario para la adaptación de un sistema, cuando dicho sistema en equilibrio es sometido a un cambio repentino de las condiciones externas.

a) Comportamiento tixotrópico

- ☑ Un sistema tixotrópico exhibe un descenso en viscosidad como consecuencia de la acción de una fuerza de cizalla. Cuando las fuerzas responsables del movimiento cesan, el fluido puede exhibir tixotropía dependiendo de la velocidad a la cual las partículas se vuelven a asociar.

COMPORTAMIENTO AL FLUJO

TIXOTROPÍA

CURVA DE FLUJO



CURVA DE VISCOSIDAD

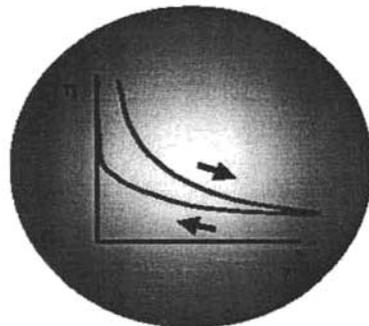


Figura 81.- Reogramas correspondientes al comportamiento Tixotrópico, utilizando la representación del esfuerzo de cizalla y de la viscosidad en función de la velocidad de cizalla <<<http://www.icv.csic.es/cursos/reologia/conferen/principios%20basicos%20de%20reologia.pdf>, Abril 2004>>

- ☑ Los sistemas tixotrópicos están constituidos por partículas asimétricas o por macromoléculas capaces de interactuar entre sí para formar estructuras tipo gel que no son demasiado rígidas. La fuerza de cizalla aplicada rompe estos enlaces, de forma que las macromoléculas pueden fluir y la viscosidad disminuye. Cuando se cesa de aplicar la fuerza, las macromoléculas tienden a recuperar su posición inicial, siguiendo un movimiento browniano.

Por ejemplo una dispersión en estado de reposo forma una estructura tridimensional (gel) debida a las fuerzas de unión. Estas fuerzas se debilitan fácilmente cuando se somete la dispersión a la cizalladura durante un tiempo. Cuando se desmorona la estructura de gel, la

viscosidad disminuye hasta que se alcanza un mínimo para un gradiente de velocidad constante. Este valor mínimo describe el estado de sol. La sustancia tixotrópica recupera el estado de gel tras un tiempo de reposo típico para cada sustancia (tiempo de regeneración). En general, el 50% de la estructura de gel se regenera en minutos.

- ☑ Los fluidos tixotrópicos ó tixotrópicos positivos son los más comunes.
- ☑ Se observa con menor frecuencia tixotropía negativa, producida por fluidos dilatantes en los cuales la curva descendente se sitúa a la izquierda (o por encima) de la ascendente. La tixotropía negativa no es muy común en sistemas de partículas. Por ejemplo; en soluciones de algunos polímeros en los que una velocidad de cizalla rápida provoca un enredo progresivo de las cadenas de polímero. Si estos sistemas se dejan en reposo, suelen alcanzar una viscosidad menor a medida que las cadenas de polímero se van desenredando por medio del movimiento térmico y se pierde la estructura inducida por la cizalla.
- ☑ Para detectar si existe tixotropía, se determina la velocidad de cizalla en ciclos en los que se aumenta y disminuye la fuerza de cizalla.
- ☑ Se obtiene un decremento reversible del esfuerzo cortante con el tiempo a velocidad de deformación y temperatura fijas.
- ☑ Si las curvas obtenidas en cada dirección son diferentes, se obtiene un ciclo de histéresis³⁵.
- ☑ Cuando el reograma descendente se sitúa por debajo del ascendente (la curva que desciende se sitúa hacia la derecha de la descendente), indica que la estructura interna se recupera lentamente.
- ☑ La reestructuración del sistema se evalúa mediante el área englobada en el ciclo de histéresis.

³⁵ **Histéresis:** Es la propiedad de un material de tomar valores distintos de respuesta a partir del valor del estímulo en el que se invierte el sentido del mismo. Se aplica a funciones esfuerzo/deformación o esfuerzo/velocidad de deformación. En su representación gráfica aparece un punto de retroceso. Define la magnitud del comportamiento tixotrópico de un material. Dado que la curva ascendente y descendente no son iguales, queda una superficie entre ambas ramas conocida como superficie de histéresis.

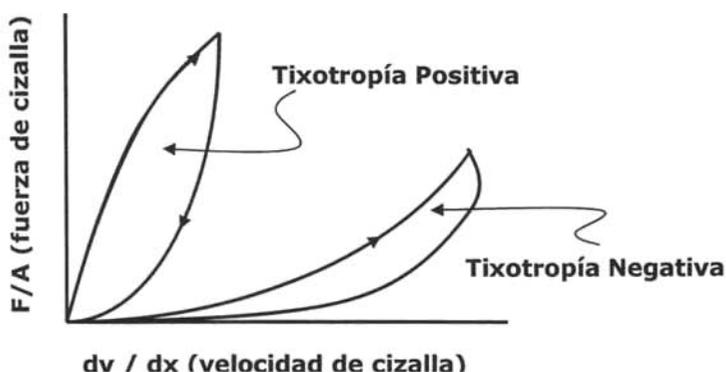


Figura 82.- Gráfica que representa los Ciclos de Histéresis correspondientes a un fluido tixotrópico positivo y a un fluido tixotrópico negativo

b) Comportamiento reopéctico

- ☑ El comportamiento reopéctico se manifiesta cuando en un sistema, recobra antes la viscosidad inicial, someténdolo a velocidades bajas de cizalla. La causa de esta recuperación de la viscosidad inicial en un sistema, es una consecuencia de la aplicación de las fuerzas de cizalla en un sistema que tienden a disminuir la viscosidad.
- ☑ La reopexia se considera como una aceleración del recuperamiento tixotrópico.

2.4 FLUIDOS VISCOELÁSTICOS

- ☑ Los materiales viscoelásticos son aquellos que presentan un comportamiento dual. Esto significa que el material posee una componente elástica (como si fuera un sólido) y una componente de flujo.

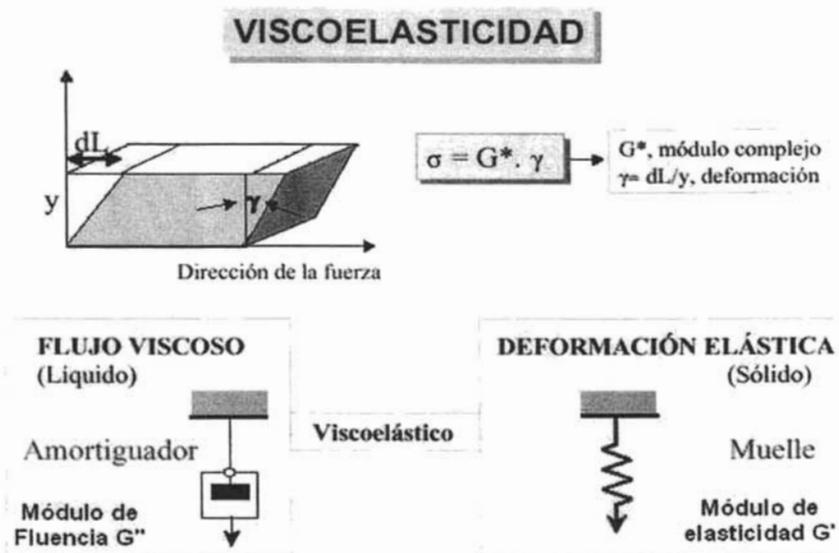


Figura 83.- Esquema del comportamiento viscoelástico

<<<http://www.icv.csic.es/cursos/reologia/conferen/principios%20basicos%20de%20reologia.pdf>, Abril 2004>>

- ☑ El comportamiento elástico puede ser modelado por un resorte el cual almacena energía a través de su propia deformación la cual es liberada posteriormente. La componente elástica puede ser caracterizada por el módulo de almacenamiento G' . El comportamiento viscoso se modela mediante el uso de un amortiguador el cual posee un pistón moviéndose en un líquido viscoso. La componente viscosa se caracteriza por el módulo de pérdida G'' . (Figura 83). Ambos módulos se miden mediante experimentos de corte oscilatorio en lugar de estacionarios. (Figura 84)

ENSAYOS DE OSCILACIÓN

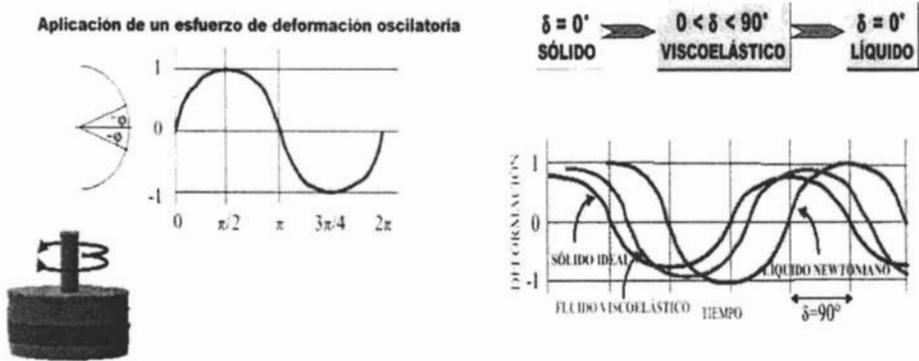


Figura 84.- Esquema que representa los ensayos de Oscilación en materiales sólidos, viscoelásticos y líquidos

<<<http://www.icv.csic.es/cursos/reologia/conferen/principios%20basicos%20de%20reologia.pdf>, Abril 2004>>

- ☑ Un material actúa como viscoelástico, cuando en dicho material sobre el que se ejerce una fuerza almacena parte de dicha energía como energía elástica mientras que otra parte se disipa como calor.
- ☑ Los materiales viscoelásticos poseen cierto grado de elasticidad y de viscosidad
- ☑ Los polímeros solubles tienen una gran influencia sobre las propiedades viscoelásticas.

ORIGEN DE LA VISCOELASTICIDAD

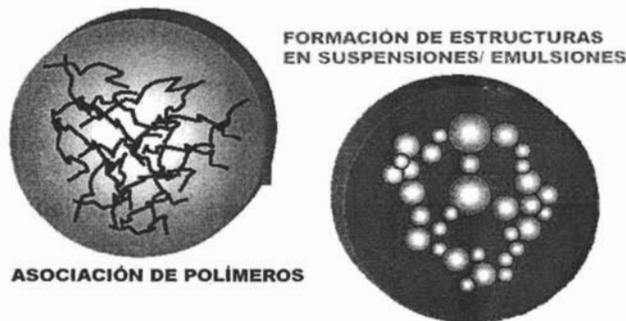


Figura 85.- Esquema del origen del comportamiento viscoelástico

<<<http://www.icv.csic.es/cursos/reologia/conferen/principios%20basicos%20de%20reologia.pdf>, Abril 2004>>

- ☑ Ejemplo de un cuerpo viscoelástico son los sistemas tensoactivos como el shampoo.

2.5 VISCOSIDADES DE SISTEMAS COLOIDALES DILUIDOS Y DISPERSIONES

El comportamiento no newtoniano de las formulaciones farmacéuticas consistentes de sistemas coloidales y dispersiones (Emulsiones ó suspensiones) se debe a su presencia de dichas partículas.

El campo de corte generado en el fluido establece un gradiente de velocidad a través de la partícula. Sin embargo siendo rígida la partícula puede moverse a través del fluido sólo a una única velocidad. Por esta razón, el gradiente de velocidad generado en el fluido provoca la rotación de la partícula.



Figura 86.- Esquema del flujo de una partícula sometida a un esfuerzo de corte
<<http://www.fyb.uba.ar/farmacotecnia%20/Reologia/Introduccion_a_la_Reologia.htm, Mayo 2004>>

La energía usada para rotar la partícula disminuye la energía disponible para la fluencia del líquido. Por lo tanto la presencia de la partícula causa un incremento en la viscosidad del fluido. Lo cual significa que se necesita mayor fuerza para alcanzar la misma fluencia que se alcanzaría en el líquido sin partículas. La viscosidad relativa de una suspensión (η_r) se define como la relación entre la viscosidad de la suspensión y la viscosidad del medio en el cual se encuentra la suspensión.

$$\eta_r = \frac{\eta_{ap}}{\eta_s} \quad (6.7)$$

Einstein mostró que la viscosidad relativa de las suspensiones es igual a $1 + 2.5 \phi$ donde ϕ es la fracción volumétrica de sólidos. Esta relación es precisa para fracciones de volumen de sólidos de hasta 0.1.

Para fracciones mayores la interacción entre las partículas provoca desviaciones hacia viscosidades más grandes. A medida que se agregan más partículas la suspensión se acerca al estado rígido donde disminuye el espacio disponible para el movimiento de las partículas. En la figura 87, se puede observar que este fenómeno causa un incremento exponencial en la viscosidad a medida que la fracción de volumen se acerca a la fracción volumétrica de máximo empaquetamiento. (ϕ_{max}).

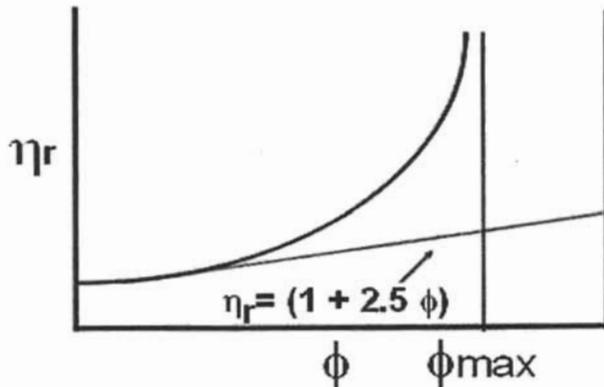


Figura 87.- Gráfico de la viscosidad relativa en función de la fracción volumétrica de la fase coloidal o de fase dispersa de una suspensión

<<http://www.ffyb.uba.ar/farmacotecnia%20/Reologia/Introduccion_a_la_Reologia.htm, Mayo 2004>>

3. MEDICIONES REOLÓGICAS DE LOS SISTEMAS DISPERSOS

Dado que la viscosidad es dependiente tanto de la temperatura como la estructura, en la mayoría de los casos la viscosidad a menudo cambia con el tiempo. Un instrumento adecuado de reología (viscosímetro) se puede usar para medir indirectamente la conducta de sedimentación y las características estructurales de dispersiones farmacéuticas (suspensiones, lociones, etc.).

Las cremas y las pomadas se manejan a temperaturas elevadas cuando están en un estado líquido o semisólido. << Mariano C., 2002, pp.250-251>>

3.1 METODOLOGÍA PARA REALIZAR LAS DETERMINACIONES DE VISCOSIDAD

Para la realización de las determinaciones experimentales de la viscosidad en líquidos, se han utilizado algunos de estos tipos de deformaciones y existen cinco métodos básicos:

- ◆ medir el flujo de líquidos a través de tubos,
- ◆ medir la velocidad de descenso de un cuerpo sólido a través del líquido,
- ◆ la viscosimetría rotacional,
- ◆ la viscosimetría vibracional y
- ◆ las técnicas empíricas.

3.2 PARÁMETROS QUE SE DEBEN CONSIDERAR PARA MEDIR DE LA VISCOSIDAD

Los parámetros que se consideran para determinar la viscosidad, tendrán que mantenerse constantes durante la realización de la medición, además de que sus valores sean conocidos. Entre estos parámetros se pueden citar los siguientes:

- ☑ **Temperatura:** Deberá mantenerse constante con una precisión de 0,1°C. Por ello se recomienda el uso de camisas de atemperamiento conectadas a un termostato.
- ☑ **Presión:** En general, no es un parámetro que requiera de control, por el bajo efecto que provoca en la viscosidad a presiones bajas y moderadas.
- ☑ **Gradiente de velocidad:** Para realizar comparaciones de la viscosidad de productos no newtonianos, éstas deben realizarse al mismo valor de gradiente de velocidad y especificar cuál es éste. De lo contrario se deberán realizar las curvas de flujo en las mismas zonas de gradientes de velocidad.

- ☑ **Tiempo:** Cuando los productos presentan dependencia del tiempo, es necesario, para realizar el control de calidad, comparar muestras que se encuentren en las mismas condiciones. Por ejemplo, cuando están todas en estado de sol. Como alternativa, el programa de tiempo para la realización del ensayo, deberá especificarse al darse el resultado. Por ejemplo, medir tras haber cizallado la sustancia durante 5 minutos o luego de 2 días de reposo.

3.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE UN VISCOSÍMETRO

La selección de un viscosímetro para la determinación de la viscosidad de una muestra dada depende de un conjunto de criterios. Estos pueden ser: (Brookfield Viscometers/Rheometers, 1999)

- a) El conocimiento de la sustancia
- b) El conocimiento de los gradientes de velocidad que se presentan cuando se utilice
- c) La determinación de la versatilidad y del grado de automatización que se desea
- d) Especificaciones adicionales como: niveles de temperatura, medición en sistema abierto o a presión elevada
- e) Exigencias del financiamiento

a) Conocimiento de la sustancia

En relación con el conocimiento de la sustancia lo primero que se requiere conocer es si el fluido es o no newtoniano.

1. Para ello se requiere de la construcción de la curva de flujo que cubra el mayor intervalo de gradientes de velocidad posible.
2. Si la curva de flujo es una línea recta que pasa por el origen, para el trabajo posterior bastará con la elección de: viscosímetros capilares por gravedad, de caída de bola o rotacionales de una o dos velocidades de rotación y sistemas de medición que tengan rotor pero no tenga vaso de medición.

3. Si la curva de flujo no es lineal, se requieren instrumentos más complejos como: viscosímetros capilares de relación L/D elevada y presión ajustable y variable, viscosímetro de rotación con ranura anular estrecha y definida.
4. Si la curva de flujo no es lineal y no coinciden la ascendente y la descendente, sólo es útil un viscosímetro rotacional de ranura estrecha y definida.

b) Conocimiento del gradiente de velocidad

En relación con el conocimiento del gradiente de velocidad que se presentará en la práctica, se requiere conocer sólo su orden de magnitud, aplicándose como criterio práctico la relación:

$$\text{Gradiente de velocidad} = \text{velocidad máxima} / \text{ancho de la ranura}$$

La viscosidad de una sustancia se deberá medir en el mismo intervalo de gradiente de velocidad en que se trabajará el producto o será empleado por el consumidor.

c) Grado de automatización y versatilidad

En relación con el grado de automatización y versatilidad se presentan 4 posibilidades comunes:

- Trazado automático y continuo de la curva de flujo, abarcando todo el intervalo de gradientes de velocidad de interés. Esta solución ahorra aproximadamente la mitad del tiempo de trabajo del personal, y reduce el riesgo de error, los límites de fluidez se pueden determinar con claridad y el área de histéresis determinarla a partir del gráfico. Es el ideal para la investigación y desarrollo de formulaciones.
- Viscosímetros rotacionales con 20, 30 o 40 velocidades de rotación, las que permiten el trazado de las curvas de flujo punto a punto. Son adecuados para laboratorios en los que la curva de fluidez se requiere completa ocasionalmente con lo que el factor costo de fuerza de trabajo/tiempo no es fundamental. Son adecuados para trabajos de control de calidad.

- ☑ Viscosímetros rotacionales con 2 a 6 velocidades de rotación, en los que el gradiente de velocidad tiene su límite en general en una o dos potencias de 10. Se emplean en controles de entrada y salida de productos, una vez que se conoce el campo de gradientes de velocidad que caracteriza al producto.
- ☑ Viscosímetros rotacionales de 1 velocidad de rotación, los que sólo pueden utilizarse con fluidos newtonianos.

d) Especificaciones adicionales

- ❖ En relación con otras especificaciones, éstas se necesitan si se medirán productos bajo condiciones especiales de altas temperaturas (más de 300°C) o de alta presión (más de 4 MPa).
- ❖ También puede requerirse de materiales especiales para que sean resistentes a muestras corrosivas, o modelos que disminuyan las pérdidas de solventes.

e) Financiamiento

En relación con el financiamiento, deberá tenerse presente que seleccionar un equipo barato que no resuelva el problema de la investigación o el control de calidad del producto significará una mala inversión de los escasos medios de financiamiento disponibles. << <http://www.ispjae.cu/eventos/colaeiq/Cursos/Curso25.doc>, Abril 2003>>

3.3.1 APARATOS EMPLEADOS EN LA MEDICION DE LA VISCOSIDAD

3.3.1.1 Objetivos

Los objetivos que deberán cumplir los aparatos empleados en la medición de la viscosidad son:

- ❖ ser capaces de generar una determinada velocidad de corte
- ❖ medir el esfuerzo cortante que se origina

3.3.1.2 Clasificación de los distintos tipos de viscosímetros

Para la medición de la viscosidad pueden emplearse los siguientes aparatos:

- ❖ Viscosímetros capilares
- ❖ Viscosímetros rotacionales

a) Viscosímetros capilares

Los viscosímetros capilares son empleados para calcular la viscosidad dinámica, cuando el flujo es laminar y el comportamiento es Newtoniano (genera una única velocidad de corte y mide el esfuerzo cortante), es decir que existe una relación entre la caída de presión y la velocidad de flujo volumétrico para un fluido que fluye en una tubería. Determina el tiempo requerido para que un volumen dado de un líquido escurra, a través de un capilar. Los viscosímetros capilares de flujo incluyen *al de Ostwald, de Ubbelohde, flujo inverso, de Connon-Fenska, a excepción del Reómetro capilar y el de de caída de bola que son utilizados para determinar la viscosidad de fluidos no newtonianos.*

b) Viscosímetros rotacionales

Los viscosímetros rotacionales son empleados para determinar la viscosidad a diferentes velocidades de cizalla en comportamientos no Newtonianos. Entre los viscosímetros rotacionales incluyen los de cilindro rotatorio externo (tipo Couette), de cilindro rotatorio interno (tipo Searle), de mezcla, y los reómetros (Reómetro de placa-cono y placas paralelas, cilindros concéntricos y Brookfield)

3.3.1.2.1 Viscosímetro de Ostwald

El viscosímetro de Ostwald es el modelo que más se ha utilizado en la medida de viscosidades absolutas y relativas en líquidos puros y biológicos, en sus mezclas y especialmente en fluidos newtonianos. Se basa en la Ley de Poiseuille que permite conocer la velocidad de flujo de un líquido a través de

un tubo, en función de la diferencia de presiones bajo las que se establece el desplazamiento. El Viscosímetro de Ostwald se utiliza para determinar el tiempo que tarda un volumen conocido de un líquido en fluir lentamente y de manera uniforme (flujo laminar) por un tubo capilar de radio y longitud conocidos y en el que la presión es la hidrostática, debida a una diferencia de nivel, del líquido de los depósitos inicial y final. << Toral Ma. T., 1973, pp.193-194>>

El viscosímetro de Ostwald es de vidrio. Posee un ensanchamiento en forma de ampolla provista de sendos enrasados, conectado a un tubo capilar vertical que se une a un segundo ensanchamiento destinado a la colocación de la muestra en una primera operación, y del agua o líquido de referencia en otra operación complementaria. El conjunto se introduce en un baño termostático para fijar la temperatura con precisión.

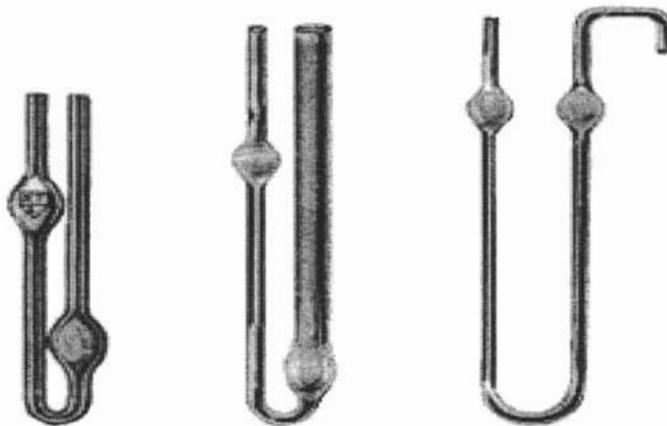


Figura 88.- Esquema de Viscosímetro de Ostwald

<<http://www.ugr.es/~museojtg/instrumento44/ficha_esquema.htm - 4k, Abril 2004>>

3.3.1.2.2 Viscosímetro de Höppler

Se conoce también como viscosímetro de bola y está diseñado para la medida de la viscosidad de líquidos no newtonianos (líquidos muy viscosos). Se basa en la diferente velocidad de caída de un sólido esférico en el seno de un

fluido como consecuencia del mayor o menor valor del *coeficiente de fricción o viscosidad* de éste.

Consta de un tubo de vidrio de paredes gruesas que lleva marcadas dos señales anulares en las proximidades de sus extremos y que a su vez está inserto en otro tubo mucho más ancho destinado a alojar agua circulante como medio termostático. El todo se encuentra dispuesto en posición ligeramente inclinada en un estativo análogo al de un microscopio y puede ser girado 180° alrededor de un eje perpendicular a ambos tubos. El tubo interior se llena del líquido cuya densidad se desea conocer y a su través se deja caer una esfera de vidrio o de acero de la colección suministrada por el fabricante. Tras el cierre se hace girar el sistema de manera que la esfera escogida se deslice lentamente; el cierre va provisto de una pieza caza – burbujas para evitar la presencia de aire en el interior. Una vez constante la temperatura, se mide con un cronómetro el tiempo invertido por la bola para pasar entre un enrase y otro.

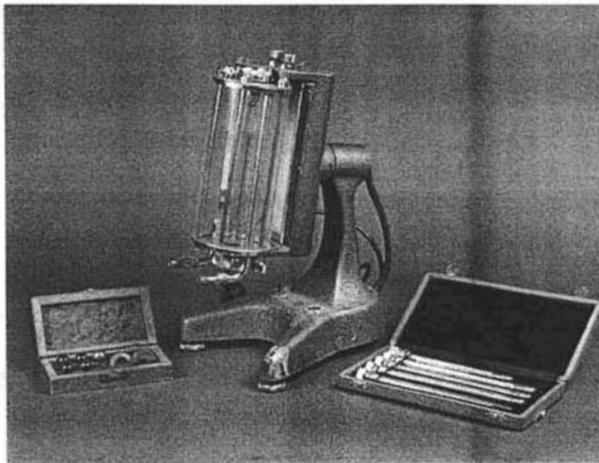


Figura 89.- Esquema del Viscosímetro de Höppler
<<http://www.ugr.es/~museojt/instrumento45/ficha_fundamentos2.htm - 8k, Abril 2004>>

3.3.1.2.3 Viscosímetro de Cuette

Este Viscosímetro consiste de un cilindro suspendido por un filamento elástico, el cual va unido un espejo para determinar el ángulo de torsión en unos modelos, o un dinamómetro provisto de una escala en otros modelos.

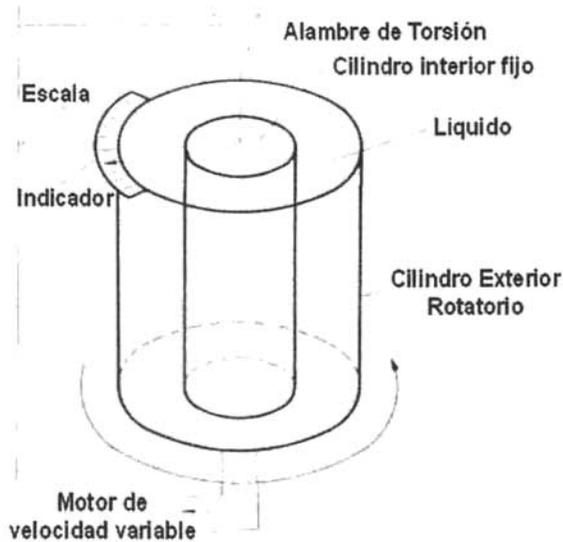


Figura 90.- Esquema de Viscosímetro Cuette

<<Torral Ma. T., 1973, p. 188>>

Este cilindro está colocado coaxialmente en un recipiente cilíndrico, donde se encuentra el líquido cuya viscosidad va a determinarse. El cilindro exterior gira a velocidad constante y su movimiento es transferido al líquido, que a su vez pone en movimiento el cilindro interior en torno de su eje hasta que la fuerza de torsión es equilibrada por la fuerza de fricción. Como el ángulo de torsión es proporcional a la viscosidad, se puede determinar la viscosidad de un líquido, si se conoce la de otro líquido, por comparación de los dos ángulos de torsión respectivos obtenidos con la misma velocidad de rotación. En el modelo de dinamómetro, lo que se mide es la fuerza que hay que ejercer sobre el cilindro interior para impedir que gire cuando se hace girar el cilindro exterior. << Torral Ma.

T., 1973. p. 188 >>

3.3.1.2.4 Reómetros placa-cono

Los reómetros placa-cono, consta de una placa que permanece estacionaria y de un cono giratorio. El mecanismo de medición determina la resistencia a la rotación que ofrece la muestra contenida entre una placa fija y otra que gira a una velocidad angular constante. La resistencia a la rotación del cono provoca un torque que es proporcional al esfuerzo cortante en el fluido. Cuando el ángulo que forma el cono con la placa es muy pequeño (menos de 4°) se obtienen valores precisos en las determinaciones. <<

<http://www.ispjae.cu/eventos/colaeiq/Cursos/Curso25.doc> Abril. 2003>>

Las relaciones matemáticas que caracterizan este tipo de viscosímetro rotacional son:

$$\tau = M / (2/3)\pi R^3 \quad (4.8)$$

Donde M: torque (Pa m³)

R: radio del cono (m)

$$\gamma = \omega / \tan\theta \cong \pi * n / (30 * \theta) \quad (4.9)$$

Donde ω : velocidad del cono (s-1)

θ : Ángulo del cono

n: rpm

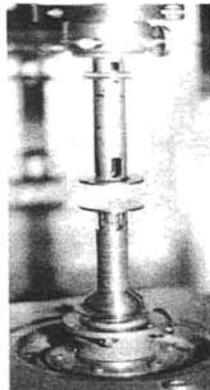


Figura 91.- Esquema del reómetro cono-placa

<<<http://www.noticias-tecnicas.com/antiores/0103/pdf/1.pdf>, Abril 2004>>

3.3.1.2.5 Reómetro de Brookfield

El reómetro de Brookfield mide las fuerzas de cizallamiento (fuerza tangencial por unidad de superficie) en el seno de un líquido situado entre dos cilindros coaxiales de radios R_a y R_b , uno de los cuales se mueve por un motor, mientras que el otro se desliza debido a la rotación del primero. El reómetro Brookfield es ampliamente utilizado para mediciones a bajas velocidades de corte. Es un reómetro para control de calidad. Es económico, fácil de usar no teniendo una velocidad de corte definida. Se recomienda el uso de muestras grandes (600 centímetros cúbicos) para minimizar el efecto de las paredes del recipiente donde se aloja el material. El efecto de las paredes es peor a altas velocidades de rotación (altas velocidades de corte). Por otro lado los factores de conversión utilizados para calcular la viscosidad no contemplan exactamente los efectos de borde de los diferentes *spindles* ó agujas. El tiempo al cual se hace la medición es también una fuente de variación. Cuando se emplea el reómetro Brookfield se debe de especificar el tamaño de la muestra, el número de aguja a utilizar y el tiempo al cual se debe hacer la medición, además de las rpm.



Figura 92.- Esquema del Viscosímetro de Brookfield
<<<http://www.noticias-tecnicas.com/antiores/0103/pdf/1.pdf>, Mayo 2004>>

CAPITULO 7. APLICACIONES DE LOS SISTEMAS COLOIDALES EN FARMACIA

1. INTRODUCCIÓN

Desde la antigüedad, la administración de medicamentos siempre ha necesitado regularmente de una elaboración compleja; incluso con el avance que supuso la obtención de las sustancias medicamentosas químicamente puras, iniciada en el siglo XIX, fue necesario dotar a dichas sustancias una forma farmacéutica³⁶ que permitiera su administración en una cantidad conocida y controlada (dosis terapéutica³⁷), por la vía más adecuada, de manera estable, segura y eficaz. De esta forma, la investigación galénica dio lugar a nuevas formas farmacéuticas que aseguraran dichas condiciones, por ejemplo la cápsula blanda de gelatina atribuida al farmacéutico Mothes en 1833, la cápsula dura de gelatina atribuida a Lehuby en 1846, el comprimido a finales del siglo XIX, etc.

A mediados del siglo XX se empezaron a plantear nuevas formas farmacéuticas en función de los nuevos conocimientos que generó el estudio de la farmacocinética³⁸ del principio activo medicamentoso.

³⁶ **Forma Farmacéutica, forma medicamentosa o forma de dosificación:** Es la forma o estado físico que por razones de estabilidad y de efectividad terapéutica se le da a la mezcla de uno o más fármacos con o sin excipientes, para su adecuada dosificación, conservación y administración al paciente.

³⁷ **Dosis:** Es la cantidad de fármaco que debe administrarse para producir el efecto farmacológico deseado en el organismo o sistema. **Dosis terapéutica:** Se considera dosis terapéutica a la que produce el efecto medicamentoso deseado en el organismo.

³⁸ **Farmacocinética:** Es el estudio cuantitativo del comportamiento y los cambios que sufre una sustancia exógena en un organismo, es decir, que estudia las velocidades de cambio de la concentración de medicamentos y sus metabolitos en los fluidos biológicos. Incluye los procesos de absorción, distribución a varios tejidos y órganos, metabolismo (biotransformación, en el caso de xenobióticos) y excreción, tanto de la sustancia original, como de sus metabolitos o productos de biotransformación. <<http://www.r-americae.oie.int/InfoGeneral/SemVII/Propuesta_Glosario.htm>>

A partir de entonces, un fármaco ya no se caracteriza únicamente por su acción sobre el organismo, es decir, por su farmacodinámica³⁹, sino también por el efecto⁴⁰ que, a través de procesos farmacocinéticos de absorción, distribución, metabolismo y excreción, ejerce sobre el propio organismo.

De esta manera, la Biofarmacia surgió como nexo de unión entre la Farmacocinética y la Tecnología Farmacéutica, derivando la investigación galénica hacia la obtención de formas farmacéuticas que, además de desarrollar las funciones clásicamente definidas lograrán que el fármaco se liberara en el lugar adecuado del organismo, de tal forma que aseguraran la correcta absorción con el fin de obtener una curva de concentración plasmática que resultara óptima en cuanto a efecto y tolerancia. En el caso de sustancias activas medicamentosas de eliminación rápida, se plantea una forma farmacéutica que lentifica deliberadamente la absorción de dicha sustancia, de forma que las curvas de concentración plasmática resultantes no presenten picos tóxicos y se mantenga largo tiempo en el sector o banda de área concentración plasmática de eficacia.

Igualmente, existen nuevas formas farmacéuticas cuyo fin fundamental es evitar el efecto de primer paso⁴¹ por el hígado, utilizando por ejemplo la piel como lugar de administración, liberación y absorción del fármaco.

³⁹ **Farmacodinámica:** Parte de la farmacología que tiene por objetivo el estudio de la acción ejercida por agentes medicinales sobre el organismo sano; es decir, que estudia los efectos bioquímicos y fisiológicos de los medicamentos, así como de su mecanismo de acción; incluyendo la correlación de los efectos de las sustancias con su estructura química. <<http://www.r-r-america.ole.int/InfoGeneral/SemVII/Propuesta_Glosario.htm>>

⁴⁰ **Efecto:** Alteración biológica de un organismo, órgano o tejido; es sinónimo de la respuesta del fármaco, como son las manifestaciones (signos y síntomas) en el organismo, órgano o tejido.

⁴¹ **Efecto del Primer Paso:** Metabolismo o biotransformación que sufre el fármaco antes de alcanzar la circulación sistémica, el cual genera una disminución en la cantidad de principio activo inalterado que accede a la circulación sistémica. Es decir, un fármaco antes de alcanzar la vena cava, debe descender por el tracto gastrointestinal y atravesar la pared intestinal y el hígado (lugares donde habitualmente se metabolizan los fármacos); de manera que el fármaco puede ser metabolizado antes de llegar a la circulación general, provocando una baja biodisponibilidad.

Del mismo modo, los objetivos que actualmente se persiguen en el diseño de una forma farmacéutica contemplan también el uso de los Sistemas Dispersos (emulsiones, suspensiones, aerosoles, geles, entre otros), para proporcionar ciertas ventajas en la formulación de principios activos. Entre estos objetivos se pueden citar los siguientes:

1. El empleo del principio activo a una concentración apropiada
2. Administración por la vía más adecuada y en la dosis exacta.
3. Asegurar la estabilidad del producto durante un tiempo perfectamente estudiado y establecido (tiempo de caducidad o periodo de validez)
4. Posibilitar una administración cómoda y lo menos desagradable posible (mejorar características organolépticas del fármaco), con el fin de favorecer el mantenimiento de la pauta terapéutica.
5. Posibilitar la administración segura de principios activos utilizados en dosis muy reducidas, asegurando una homogeneidad de dosis en las distintas unidades.
6. Proteger el fármaco de los agentes externos, tanto del medio ambientales (oxígeno, humedad, etc.) como fisiológicos (Jugo gástrico).
7. Controlar la liberación y absorción de un principio activo.
8. Dirigir selectivamente el principio activo a determinados órganos o tejidos.
9. Optimizar acciones farmacológicas y reducir efectos colaterales⁴².

La investigación y desarrollo en Tecnología Farmacéutica, posibilita la obtención de nuevas formas farmacéuticas adecuadas al paciente en concreto y patología a tratar, considerando la mejor forma de administración y actuación del medicamento (conjunción de fármaco y forma farmacéutica) que da lugar a la óptima eficacia y seguridad del fármaco favoreciendo una mejor

⁴² **Efectos colaterales:** Son aquellos efectos no buscados, producidos con la dosis terapéutica del medicamento, que corresponden a su acción farmacológica y son inevitables. <<http://www.rr-americas.oie.int/InfoGeneral/SemVII/Propuesta_Glosario.htm>>

predisposición del enfermo y/o personal sanitario para usar realmente la medicación prescrita; además de mejorar la acción terapéutica de cada principio activo, se consigue mejorar la cooperación del paciente y se ofrece una aportación esencial al éxito terapéutico. La investigación de nuevas formas farmacéuticas, hace un puntual básico, de la terapéutica específica de determinados órganos con la posibilidad de dirigir y localizar la concentración de fármaco libre en el tejido "blanco" (biofase⁴³) o lugar concreto en el organismo.

El sistema terapéutico abarca las formas de dosificación que liberan uno o más fármacos de forma continua, bajo una pauta preestablecida, en un lugar concreto y durante un período de tiempo determinado. Su aplicación a la práctica clínica ha supuesto un importante avance en el campo de la tecnología farmacéutica. Actualmente se conocen las formas farmacéuticas clásicas o convencionales y las nuevas formas farmacéuticas o de dosificación.

Entre las nuevas formas farmacéuticas o de dosificación se distinguen los siguientes:

- ◆ Sistemas de liberación controlada
- ◆ Sistemas de vectorización (en el caso que el principio activo sea dirigido hacia un determinado órgano o tejido).

2. SISTEMAS DE LIBERACION MODIFICADA

El concepto de liberación modificada hace referencia a la aplicación de un proceso tecnológico a una sustancia química definida para modificar su interacción con el medio en el cual será utilizada con el fin de controlar el lugar, el momento, la duración o la magnitud de su acción. Actualmente se aplican las técnicas más diversas para obtener una liberación modificada de compuestos químicos en Farmacia. En el estado actual de la técnica permite

⁴³ **Biofase:** Es el lugar del organismo en el que el fármaco ejerce su acción.
<<<http://www.uv.es/~agullo/toma3.pdf>>>

modificar y controlar la liberación de principios activos medicamentosos por cualquiera de las vías de administración, siendo las vías oral, transdérmica y parenteral subcutánea las que han tenido mayor éxito terapéutico. Las formas farmacéuticas de liberación modificada, no sólo están destinadas a retardar el efecto terapéutico del principio activo medicamentoso, sino también a prolongar su acción.

Bajo la denominación de liberación modificada se agrupan diferentes sistemas:

1. Liberación retardada
2. Liberación controlada
 - a) Formas de liberación sostenida
 - b) Formas de liberación prolongada
3. Liberación acelerada

1. Liberación retardada

En la liberación retardada el fármaco es liberado en un momento distinto al de la administración, pero no se prolonga el efecto terapéutico, es decir, liberan el principio activo después de transcurrido un tiempo de latencia, por lo que no se obtienen niveles plasmáticos del fármaco hasta que la forma farmacéutica se encuentra en la zona del tracto digestivo en donde se desea que se active el sistema.

En este tipo de liberación se encuentran las formas con cubierta entérica, en las que el principio activo se libera en un lugar concreto del intestino delgado.

2. Liberación controlada

El fármaco se libera gradualmente en el tiempo a una velocidad limitada por el sistema de liberación, alargándose el efecto terapéutico. Estas formas incluyen:

a) Formas de liberación sostenida: Estos sistemas consiguen que el fármaco se libere a una velocidad constante, disminuyendo la fluctuación de los niveles plasmáticos de medicamento, es decir, liberan inicialmente la cantidad necesaria de fármaco para conseguir tener la respuesta farmacológica deseada de forma rápida y posteriormente, en una cantidad adecuada y constante para que la velocidad de absorción del fármaco sea igual a la velocidad de eliminación durante un tiempo prolongado, normalmente de 10 a 24 horas. Los fármacos apropiados para este tipo de formas farmacéuticas son los que requieren una dosificación frecuente debido a su corta vida media de eliminación y a la breve duración de su efecto.

Por lo tanto, estas formas farmacéuticas presentan una cinética de liberación del principio activo de orden cero, con lo que se consigue que el nivel plasmático del fármaco se mantenga constante.

Tipos de formulación

Bombas osmóticas (sistema OROS): el fármaco y un agente osmótico se introducen en una membrana semipermeable. Cuando penetra el agua, el principio activo disuelto es liberado de forma controlada a través de un pequeño orificio realizado con Láser.

b) Formas de liberación Prolongada

Corresponden a aquellas formulaciones en que el fármaco se libera inicialmente en la cantidad suficiente para producir la acción terapéutica o incluso en un pequeño exceso nunca nocivo para el organismo, para después continuar liberándolo de forma lenta pero a una velocidad que no siempre es igual a la velocidad de eliminación. Es decir, estas formas presentan una liberación lenta pero no constante, observándose un nivel plasmático que varía dentro de una zona terapéutica, describiendo una curva amplia.

Tipos de Formulaciones

- Matrices insolubles: Dispersiones de fármacos en una matriz porosa insoluble. Cuando el fluido entra en su interior, el fármaco se disuelve y difunde al exterior lentamente.
- Matrices de disolución: El fármaco se dispersa en una matriz soluble. Cuando la Matriz se disuelve el fármaco se libera lentamente.
- Microcápsulas, microesferas o microgránulos: Las partículas del principio activo se recubren por una capa de gelatina u otra material polimérico de disolución lenta. Las partículas pueden comprimirse o introducirse en una cápsula.
- Formas obtenidas por modificación farmacéutica: La velocidad de liberación del fármaco se puede reducir aumentando el tamaño de partícula o mediante la formación de cristales insolubles.

3. Liberación acelerada

El fármaco se disuelve instantáneamente en la cavidad bucal sin la necesidad de la administración de agua o de líquidos.

Tipos de formulaciones

- Comprimidos efervescentes en contacto con la saliva.
- Tabletas liofilizadas o liotabs.- son matrices de transporte formadas por una serie de excipientes inertes que forman la trama de sostén en la que está disperso el principio activo. En contacto con cualquier solución acuosa este soporte se disuelve instantáneamente, liberando el principio activo que contiene. <<http://www.euskadi.net/sanidad/cevime/datos/Infec_v11n8.pdf>>

Las ventajas que se proporcionan al prescribir una forma de liberación modificada son:

- Para controlar el lugar de liberación en el tracto gastrointestinal
- Para reducir las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas y así disminuir los efectos adversos relacionados con la concentración.

- Para reducir la frecuencia de la administración y así mejorar el cumplimiento
- Para asegurar la administración del medicamento

Las ventajas que presentan los fármacos al ser formulados como formas farmacéuticas de liberación modificada son:

- Fármacos con estrecho margen terapéutico.
- Fármacos de absorción rápida y con efectos adversos directamente relacionados con las concentraciones plasmáticas.
- Fármacos de corta duración de acción y que precisen varias administraciones diarias
- Fármacos que se degradan en medio ácido

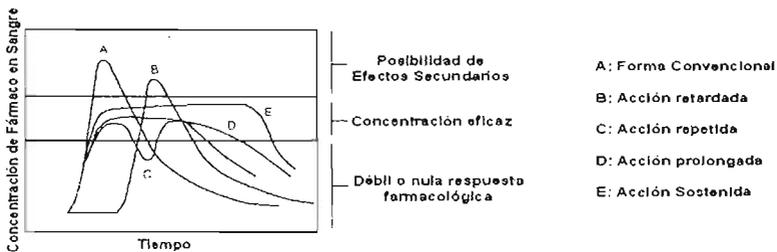


Figura 93.- Gráfico de las diferentes formas de liberación modificada

<< <http://www.aqfu.org.uy/nueva/fezas.pdf>, Abril 2004>>

3. SISTEMAS COLOIDALES DE LIBERACION DEL FARMACO

Los sistemas coloidales de liberación de fármacos tales como algunos transportadores específicos que dirigen al fármaco a su lugar de acción (Liposomas, Microesferas, Microcápsulas, Nanopartículas, Nanocápsulas etc.) son administrados por las rutas de tipo oral, parenteral, y pulmonar. La liberación del coloide por las rutas transdermal y nasal está bajo investigación.

Por ejemplo; siguiendo la administración intravasal de un medicamento, el fármaco se distribuye a través del cuerpo como una función de sus propiedades fisicoquímicas y estructura molecular. De esta manera, la cantidad

de fármaco que alcanza su sitio blanco puede ser una pequeña fracción de la dosis administrada. La acumulación del fármaco en sitios no deseados puede conducir a reacciones adversas y efectos indeseables. Por esto uno de los principales objetivos en el diseño de sistemas de liberación de fármacos es controlar la liberación del agente farmacológico en su sitio de acción a una velocidad apropiada (por ejemplo: recubrimientos o matrices poliméricas). Así el desarrollo de nuevos sistemas en diferentes formas y tamaños, puede ayudar a alcanzar esta meta. Entre los sistemas que más prometen para alcanzar este objetivo son los sistemas coloidales de liberación del fármaco. <<

González L., 2003, p.41>>

3.1 RUTA ORAL

Convencionalmente es la vía de administración más frecuente, segura, conveniente y económica para administrar fármacos. La velocidad de absorción viene definida por la liposolubilidad e ionización del fármaco.

Las desventajas que proporciona son:

- ◆ La incapacidad de absorber algunos fármacos debido a sus características químicas.
- ◆ La destrucción de algunos fármacos debido a la acidez del estómago.
- ◆ En algunas ocasiones la presencia de comida en el tubo digestivo o la presencia de otros fármacos que modifican la correcta absorción del medicamento.
- ◆ Siempre es necesaria la cooperación del paciente para ingerirlo.

De acuerdo a lo anterior, cabe mencionar que la vía de administración oral sigue siendo la más utilizada en el ser humana y es por ello que goza de la mayor concentración de esfuerzos investigadores para hallar nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada en el tracto gastrointestinal.

La liberación modificada de fármacos en el tracto digestivo implica, un suministro de fármaco en el organismo mediante una forma farmacéutica que actúa como un dispositivo con un perfil de cesión determinado, generado como consecuencia de un mecanismo conocido, el cual puede ser clasificado en una de las siguientes categorías:

- ◆ Sistemas que liberan el principio activo durante un periodo prolongado de tiempo de acuerdo con una cinética predecible, con el fin de prolongar el tiempo en que se obtiene un nivel plasmático dentro de la zona terapéutica.
- ◆ Sistemas diseñados para modificar la velocidad de tránsito de la forma farmacéutica a lo largo del tracto digestivo y/o liberar el principio activo en un área específica para obtener un efecto local ⁴⁴o sistémico⁴⁵.

La actividad biológica de un principio activo depende fundamentalmente de la interacción entre éste y el tejido u órgano diana. Sin embargo, para poder ejercer dicho efecto, el fármaco debe estar presente en su lugar de acción en cantidad suficiente para provocar la respuesta deseada.

3.1.2 SISTEMAS COLOIDALES DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS DE ADMINISTRACION ORAL

Los sistemas coloidales de liberación de fármacos administrados oralmente tienen el propósito de:

1. Aumentar la biodisponibilidad⁴⁶ del fármaco.

⁴⁴ **Efecto local:** Es el efecto que ocurre en el sitio del primer contacto entre el fármaco y el sistema biológico.

⁴⁵ **Efecto sistémico:** es el efecto que ocurre después de que el fármaco ha alcanzado el torrente sanguíneo, es decir, después de la absorción y distribución a través de la sangre, en un sitio diferente al de su entrada al organismo.

⁴⁶ **Biodisponibilidad:** Es la proporción de fármaco que alcanza la circulación sistémica en forma no modificada luego de su administración, capaz de producir el efecto biológico y terapéutico deseado. La cantidad de fármaco que llega a la circulación sistémica es inferior a la cantidad administrada. La forma de establecer este cálculo es refiriéndolo a la administración endovenosa, que por definición es 1. Para algunas vías depende tanto de su posibilidad de absorción como del tamaño de las partículas, el grado de comprensión y la presencia de dispersantes. Varía de acuerdo a las fórmulas de los fabricantes. <<<http://www.tribunamedica.com/medlinexafarmacos.htm>>>

2. Sostener y controlar el curso de liberación del principio activo, con el objeto de asegurar niveles plasmáticos terapéuticamente activos durante un período de tiempo relativamente largo, de manera que el curso de la liberación del fármaco en la circulación se mantenga en un nivel óptimo basado en su índice terapéutico⁴⁷. Con este tipo de liberación controlada se consiguen niveles terapéuticos continuos, siempre dentro del margen de seguridad.

En base a lo anterior, las formas orales de liberación controlada están diseñadas para mantener concentraciones terapéuticas del fármaco durante 12 horas o más. La velocidad de absorción puede controlarse por distintas vías: recubriendo las partículas del fármaco con una capa de gelatina (microcápsulas); incluyendo al principio activo en una matriz polimérica (microesferas) de la que se libera lentamente a lo largo del tracto gastrointestinal o elaborando un complejo entre el fármaco y resinas de intercambio iónico.

3.2 RUTA PARENTERAL

La vía de administración Parenteral es esencial para que el fármaco ingrese al torrente sanguíneo en forma activa, se usa en terapias de emergencia cuando:

- ◆ El paciente está inconsciente
- ◆ No coopera
- ◆ Es incapaz de retener alimento

Las desventajas que proporciona son:

- ◆ El fármaco debe ser totalmente estéril
- ◆ La asepsia debe ser rigurosa
- ◆ Provoca dolor

⁴⁷ **Índice Terapéutico:** Es la relación entre la dosis letal 50 y la dosis efectiva 50.

◊ Es más costosa que la vía oral.

Existen tres vías de administración parenteral Intravenosa, Subcutánea, Intramuscular.

a) Intravenosa:

Se evita totalmente el problema de absorción, tiene efectos potenciales inmediatos, es útil para introducir grandes volúmenes de fármaco. Sus desventajas son un mayor riesgo de efectos adversos y no se pueden utilizar compuestos insolubles en agua o soluciones oleosas (aceitosas).

b) Subcutánea:

Es una vía de administración que permite una absorción lenta y constante. La velocidad de absorción depende de factores fisiológicos (riego sanguíneo, lugar de inyección) y del propio preparado (formas parcialmente insolubles, oleosas). Esta vía sola puede ser utilizada por fármacos que no irriten el tejido. Permite la administración de fármacos en forma de depósito: pellets, suspensión o cristales e implantes. No permite la administración de grandes volúmenes ni de sustancias irritantes.

<<http://www.uam.es/departamentos/medicina/farmacología/especifica/F_General/FG_T2.pdf>>

c) Intramuscular

Es una vía de administración utilizada para fármacos con vehículos oleosos o irritantes, además de que no pueden ingresarse en grandes volúmenes. La administración de algunos fármacos puede provocar dolor intenso. Dependiendo del vehículo utilizado para administrar el fármaco (acuoso u oleoso) se verá influenciada la velocidad de absorción. Si los fármacos son administrados en solución acuosa la absorción será muy rápida.

En el campo de la medicación Parenteral se han estudiado sistemas con el fin de proporcionar unos niveles plasmáticos eficaces de fármacos constantes y duraderos en el tiempo. Son clásicas las suspensiones de penicilina -G

procaína y penicilina-G benzatina que hacen posible la administración de una inyección cada 24 o 48 horas.

Actualmente ya se dispone de productos de administración parenteral que posibilitan la liberación del fármaco durante largos periodos de tiempo (incluso meses), fundamentados en la administración de dispersiones líquidas o semisólidas o en la aplicación de implantes, conteniendo en todos los casos fármaco en forma de microcápsulas, microesferas o Nanocápsulas. Se trata de recubrir los cristales de principio activo con sustancias biodegradables, con el fin de conseguir liberarlo de forma lenta y constante.

3.2.1 SISTEMAS COLOIDALES DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS DE ADMINISTRACION PARENTERAL

Los sistemas coloidales de liberación de fármaco son administrados intravenosamente, intramuscularmente, y subcutáneamente. Los sistemas coloidales de liberación de fármaco administrados parenteralmente se caracterizan por:

- ❑ Ser Sistemas de liberación sostenida que permitan, con una sola aplicación del medicamento, una acción terapéutica prolongada durante largos periodos de tiempo.
- ❑ Emplear sustancias biodegradables con el propósito de recubrir a los principios activos, de manera que sea liberado de forma lenta y constante. Por ejemplo los sistemas coloidales de liberación de fármacos consistentes de polímeros biodegradables; permiten controlar la liberación de fármacos efectivamente dentro del rango terapéutico deseado, evitando las consecuencias de un exceso o un déficit, que podrían comprometer su eficacia antes de la administración de la siguiente dosis. Ellos consisten de una matriz polimérica o un dispositivo adecuado que contiene el principio activo y pueden administrarse fácilmente por la vía parenteral., además de que estabilizan la forma farmacéutica.

□ Reconocer a la célula “diana”, con lo cual el fármaco es conducido específicamente a su lugar de acción; de manera que los principios activos alcancen específicamente su lugar de acción, disminuyendo la cantidad de fármaco a administrar, efectos secundarios e impidiendo la acción del principio activo sobre otras células que no sean la célula diana.

3.2.1.1 Vectorización de fármacos

El sitio específico de liberación, también conocida como “vectorización de fármacos”, puede mejorar el índice terapéutico de un fármaco optimizando el acceso, la amplitud y la naturaleza de interacciones con el receptor farmacológico. La posibilidad de dirigir al principio activo medicamentoso hacia el tejido diana u órgano diana, evita la indiscriminada distribución tisular que sufren los fármacos en una terapia sistémica convencional.

Esta distribución no selectiva es la responsable de que a la zona en donde debe actuar el fármaco tan sólo llegue una pequeña parte de la dosis administrada y que el resto de dosis pueda provocar efectos colaterales adversos.

Cuando se consigue vectorizar al fármaco hacia el tejido, órgano o incluso célula diana, desarrolla su acción y lo hace toda la cantidad de fármaco que accede inalterado a circulación sistémica. Se emplean transportadores de fármacos, es decir, sustancias (excipientes) que llevan directamente a la sustancia activa medicamentosa al lugar de acción de forma selectiva y mayoritaria. Generalmente la encapsulación⁴⁸ de algunos principios activos como son las enzimas y los polipéptidos, son dirigidos al sitio específico de

⁴⁸ **Encapsulación:** Es un proceso mediante el cual ciertas sustancias bioactivas (Sabores, Vitaminas o aceites esenciales) son introducidas en una matriz o sistema pared con el objetivo de impedir su pérdida, para protegerlos de la reacción con otros compuestos o para impedir que sufran reacciones de oxidación debido a la luz o al oxígeno. Una ventaja adicional es que un compuesto encapsulado se libera gradualmente del compuesto que lo ha englobado o atrapado. Se utiliza también el término microencapsulación en la industria farmacéutica cuando se encapsulan sustancias de bajo peso molecular o en pequeñas cantidades.

liberación, debido a que estas sustancias son muy potentes y proteolíticamente se degradan con rapidez después de su administración.

La vectorización de fármacos es dirigida a compartimientos específicos del cuerpo. Por ejemplo la inyección intrarticular de las microesferas cargadas con fármacos antiinflamatorios para el tratamiento de la artritis. También se puede requerir de mayor especificidad, tal como la liberación del fármaco en un órgano específico, célula, o incluso en una estructura intracelular.

3.2.1.2 Respuesta del Sistema Retículo Endotelial

El destino de partículas coloidales administradas intravenosamente esta controlado por:

- El tamaño de partícula
- Las características superficiales de la partícula.

Por ejemplo:

1. La partículas más grandes que 7 μm se introducen rápidamente en los vasos capilares del pulmón.
2. Partículas de 100 nm hasta 7 μm y macromoléculas que sean hidrofóbicas o lleven una carga negativa neta, pueden ser captadas rápidamente por las células del sistema retículo endotelial (RES)⁴⁹ si este sistema los reconoce como agentes extraños.

Los macrófagos⁵⁰ son capaces de poder detectar cuerpos extraños, si éstas son bacterias, células de tumor, células envejecidas u otras partículas, ó sistemas coloidales de liberación de fármacos.

⁴⁹ **Sistema retículo endotelial:** Son células localizadas por todo el cuerpo, en donde se forman los anticuerpos, capaces de fagocitar. Almacenan las toxinas, y evitan su diseminación. La eficacia del sistema monomolecular del fagocito en quitar los materiales extraños de la sangre. <<<http://www.interhiper.com/medicina/Homotoxicologia/111GranDefensa.htm>>>

⁵⁰ **Macrófago:** Célula fagocitaria del sistema retículo endotelial, que se encuentra presente en diferentes órganos. Interviene en la defensa, destrucción de células viejas y regeneración de los tejidos. Célula que procesa y presenta el antígeno al sistema inmune. Procede de precursores de la médula ósea que pasan a la sangre (monocitos) y emigran a sitios de inflamación o reacciones

La reacción de opsonización⁵¹ sobre la superficie de las partículas coloidales, es la primera etapa que conduce al reconocimiento por parte de la respuesta fagocitaria⁵².

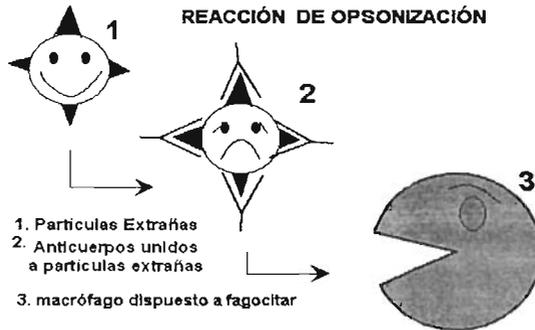


Figura 94.- Esquema que representa la reacción de Opsonización en respuesta del Sistema Retículo Endotelial<<<http://www.arrakis.es/~lluengo/Inmunología.html>, Mayo 2004>>

La naturaleza de esta reacción depende de las características superficiales y del tamaño de las partículas coloidales, por ejemplo si las partículas son muy pequeñas y se encuentran alojadas en los tubos capilares del pulmón, pueden ser captadas por los monocitos de la sangre, debido a la capacidad que tienen estas células para moverse a través de este fino tejido y entre el espacio alveolar que podrían llegar a convertirse en macrófagos alveolares.

inmunes. Difieren mucho de tamaño y en su forma según su localización (médula ósea, sangre, células de Kupffer, célula mesangial renal, pulmón, bazo, etc.). Son móviles, se adhieren a superficies y emiten pseudópodos; tienen capacidad de fagocitosis-pinocitosis o almacenamiento de cuerpos extraños, etc. Pertenecen al sistema monolito-macrofágico o fagocítico-mononuclear y pueden presentar antígenos y estimular la proliferación y diferenciación de linfocitos B y T, secretar citoquinas y otras múltiples moléculas como C3, enzimas, etc. Asimismo, participan en la reacción inflamatoria, producción de interferón, en la lesión mediada por el complemento, trombólisis, fibrinólisis, etc. <<<http://www.viatusalud.com/diccionario.asp>>>

⁵¹ **Opsonización:** Es la capacidad específica que tienen los anticuerpos de recubrir a las partículas extrañas para que sea reconocidos por los fagocitos.

⁵² **Fagocitosis:** (del griego, *-phagos*, 'él que come'; *kytos*, 'célula'), proceso de ingestión de materia por ciertas células que se denominan, en este contexto, fagocitos. Los fagocitos son células con capacidad fagocitaria, que pueden destruir sustancias extrañas y células envejecidas, a las que engloban con sus pseudópodos (citosol) formando una vesícula alrededor de la partícula llamada vesícula fagocítica o fagosoma para luego digerirlas en el citoplasma. <<<http://www.arrakis.es/~lluengo/Inmunologia.html>>>

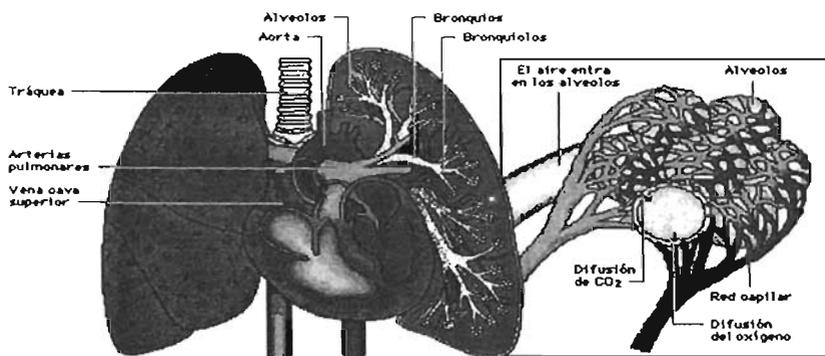


Figura 95.- Esquema del Pulmón Humano

<< Enciclopedia Microsoft® Encarta® 2000 >>

3.2.1.3 Evadiendo al Sistema Retículo endotelial (RES)

Generalmente las características de las partículas coloidales pueden influenciar la respuesta del sistema retículo endotelial. Estas propiedades pueden ser:

- a) El tamaño de partícula
- b) La carga superficial
- c) La hidrofobicidad superficial
- d) La adsorción de macromoléculas sobre la superficie de la partícula.

Una de las maneras que se puede lograr para evadir la respuesta del sistema retículo endotelial, es alterando la superficie de las partículas coloidales. Para conseguir que esta respuesta disminuya, es manteniendo a la partícula con una superficie hidrofílica (por ejemplo; la adsorción de un surfactante no iónico [Tween 20]) de manera que se establezca una barrera repulsiva (estérica) entre la célula fagocítica y la partícula.

La adsorción de un polímero hidrofílico sobre la superficie de una partícula crea una barrera de energía sobre la interacción que sufre la partícula. Este concepto puede ser aplicado a las interacciones que se llevan a cabo entre las partículas y las células fagocíticas (macrófagos), además de la adherencia que tienen las superficies de las partículas por los componentes del plasma. También se han empleado polímeros biológicos y sintéticos para enmascarar las partículas coloidales del sistema retículo endotelial, tales como la albúmina, inmunoglobulina G, carboximetilcelulosa, etc. Otra manera por la cual se puede evitar la respuesta del sistema retículo endotelial es; saturando el sistema retículo endotelial con placebos⁵³ de partículas coloidales antes de la administración del sistema coloidal transportador. Sin embargo, no es aceptable clínicamente el bloqueo del sistema retículo endotelial. Se han investigado otros medios para evitar la respuesta del sistema retículo endotelial, tal es el caso del empleo de transportadores naturales como son los eritrocitos y las lipoproteínas de baja densidad. << Swarbrick J. and Boylan J.C., 1990, p.53>>

3.2.1.4 Clasificación de los Transportadores de fármacos de liberación controlada

Los sistemas coloidales de transportación de fármacos administrados parenteralmente son de dos tipos:

- a) Sistemas de Transportación soluble (conjugaciones macromoleculares de fármaco).
- b) Sistemas de Transportación de partícula (capsular, celular)

a) Sistemas de transportación soluble

En este tipo de transportación se han utilizado las macromoléculas naturales (los anticuerpos específicos, las hormonas, las lecitinas, y ácidos nucleicos) y las macromoléculas sintéticas de polipéptido.

⁵³ **Placebos:** Son compuestos farmacológicamente inertes, se suministran para satisfacer y complacer al paciente, posee solo efectos psicológicos.

Existen por lo menos tres tipos de sistemas de conjugación fármaco-polímero, como son:

1. aquellos activos en la superficie de la célula
2. aquellos activos siguiente a la captura endocítica⁵⁴ por las células.
3. aquellos capaces de liberar celularmente el suplemento del fármaco de una manera controlada por las células.

La vectorización de fármacos a la superficie de la célula se puede alcanzar utilizando las características específicas de la célula "diana". << Swarbrick J. and Boylan J.C., 1990, p.53>>

b) Sistemas de transportación de partícula

Algunos de los sistemas de transportación de partícula incluyen a los liposomas, microesferas, nanopartículas, microemulsiones, Nanocápsulas, microcápsulas, partículas látex, eritrocitos y vacunas; se han utilizado como sistemas coloidales diseñados para el transporte específico de fármacos. Todos ellos son similares en su tamaño, forma y modo de administración y por esta razón pueden ser alternativas viables. <<González L., 2003, p.41 >>

3.3 SISTEMAS DE TRANSPORTACIÓN DE PARTICULA

3.3.1 LIPOSOMAS

3.3.1.1 Definición

Los liposomas son estructuras vesiculares submicroscópicas, con una cavidad central acuosa envuelta por una o numerosas láminas biomoleculares

⁵⁴ **Endocitosis:** es el proceso mediante el cual la sustancia es transportada al interior de la célula a través de la membrana.<<<http://fal.unne.edu.ar/biologia/glosario/glosa.htm>>>

de fosfolípidos⁵⁵ (formando bicapas concéntricas) separadas las unas de las otras por capas acuosas. Es un transportador de fármacos, que puede contener en su interior principios activos hidrosolubles, liposolubles o macromoléculas.

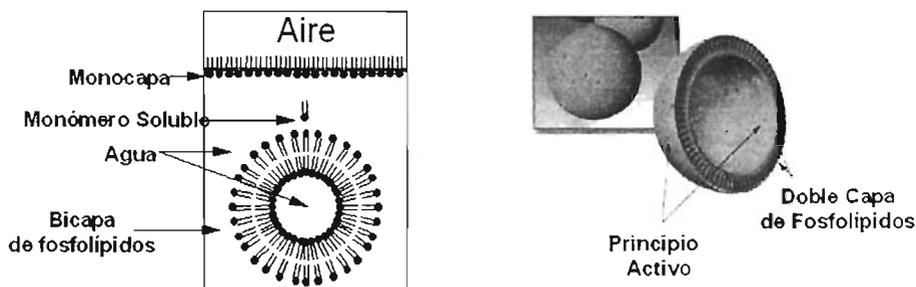


Figura 96.- Esquema de la estructura que constituye a un liposoma

<< http://www.gileadsciences.de/images/i/fachkreise/i_re_liposome.jpg, Noviembre 2003 >>

El uso de las liposomas (vesículas de fosfolípido) como transportador específico de fármacos fue propuesto por Sessa y Weissmann y por Gregoriadis. Los liposomas se forman espontáneamente al mezclarse los fosfolípidos con soluciones acuosas. De este modo se forman esferas microscópicas de grasa de unos 25 nanómetros a varias micras con fase acuosa incluida (vesículas). Según las condiciones en que se forman, las vesículas constan de una o varias membranas lipídicas, dispuestas concéntricamente (membranas de doble capa) que incluyen un número similar de compartimientos acuosos. Los restos lipófilos de la capa interna de la estructura de estas membranas se orientan hacia fuera y las partes hidrófilas de la molécula, hacia dentro. <<Charlet E., 1996, p. 100, <http://www.sefig.com/doc/Congreso%20Granada/>>>

⁵⁵ Los **fosfolípidos** son un tipo de lípidos, compuestos por un glicerol, al que se le unen dos ácidos grasos y un grupo fosfato. El grupo fosfato lleva otro grupo de átomos, que frecuentemente contienen nitrógeno, y muchas veces posee una carga eléctrica. Una capa doble de fosfolípidos se encuentra en todas las membranas celulares.

El pequeño tamaño, la composición muy parecida a las membranas celulares y su capacidad de encapsulación de sustancias les hace eficaces sistemas transportadores de fármacos en el organismo, transporte que puede dirigirse. Durante muchos años han sido modelos bioquímicos para el estudio de la permeabilidad celular.

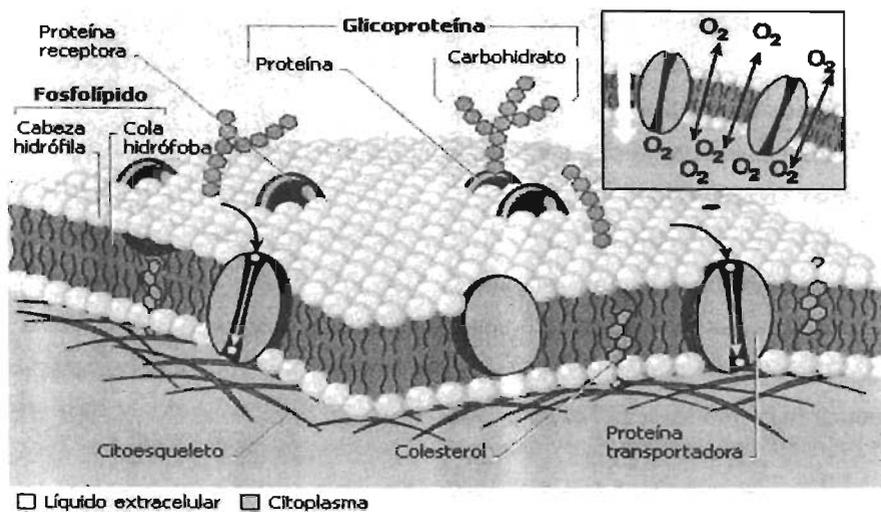


Figura 97.- Esquema de la membrana plasmática semejante a la estructura de un liposoma << Enciclopedia Microsoft® Encarta® 2000 >>

3.3.1.2 Ventajas y desventajas

Ventajas:

1. Los liposomas permiten materiales solubles e insolubles en agua para ser usados juntamente en una formulación sin el uso de surfactantes o de otros emulsificantes.
2. Una gran ventaja que tiene los liposomas es que sus principales componentes son la lecitina y en muchos casos el colesterol, compuestos que comúnmente se encuentran en el organismo y consecuentemente tienen una buena bioaceptabilidad. << González L., 2003, p.41 >>
3. Sistema de liberación controlada

4. Biodegradable, no tóxico: No ejercen acción tóxica por su analogía con las membranas celulares.
5. Puede solubilizarse en compuestos recalcitrantes.
6. Prevención de oxidación: Los liposomas como medios de transporte, aseguran también los principios activos sensible (por ejemplo contra el oxígeno del aire y las enzimas) contra su descomposición prematura.
7. Estabilización de proteína
8. Hidratación controlada: Retienen la humedad, son más eficaces que los empleados en emulsiones.
9. Los liposomas no pueden ser diluidos o desintegrados antes de alcanzar su lugar de destino.
10. Gracias a la carga de los liposomas, es posible emplear principios activos que hasta ahora no se podían usar.
11. Posibilidad de un efecto de depósito. << Barratt G., 2002, p.163>>
12. Cabe pensar en que su eficacia sea mayor sin variar la concentración ni reducir la cantidad de principio activo.

Desventajas:

El desarrollo de los liposomas es limitado debido a:

- Los problemas de estabilidad del fármaco
- Rápida liberación del mismo y
- Su deficiente estabilidad al almacenarlos << González L., 2003, p.41>>

3.3.1.3 Clasificación de los Liposomas

Los liposomas pueden ser subdivididos en base a las vesículas que conforman; según su estructura y tamaño:

- Liposomas con vesículas unilaminares (UV): Formados por una sola bicapa lipídica y un solo compartimento acuoso central. Estos a su vez se subdividen en:

a) *Vesículas unilaminares pequeñas (SUV)*: Consisten de una sola bicapa lipídica de 25 hasta 70 nm de tamaño.

b) *Vesículas unilaminares grandes (LUV)*: Consisten de una sola bicapa lipídica de 100 hasta 400 nm de tamaño. << Swarbrick J. and Boylan J.C., 1990, p.54>>

- ☑ **Liposomas con vesículas multilaminares (MLV)**: Formados por varias láminas o bicapas y varios compartimentos acuosos concéntricos. Son los que presentan un mayor tamaño, comprendido entre 0.5 y 5 micras. Sus capas concéntricas están dispuestas como las de una cebolla. << Charlet E., 1996. p.101>>

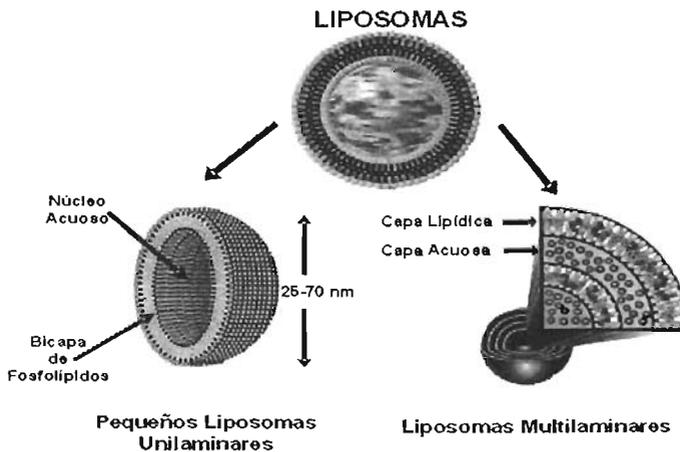


Figura 98.- Esquema que representa la clasificación de los Liposomas

<< <http://www.collabo.com/liposome.htm>; <http://www.biozonelabs.com>, Noviembre 2003>>

También se clasifican de acuerdo a los materiales por lo cual está elaborada la matriz lipídica como son:

a) liposomas de primera generación

Formados por fosfatidilcolina y colesterol. Tienen una pronunciada tendencia a unirse al Sistema Retículo Endotelial, por lo que tienen una vida media muy corta.

b) liposomas de segunda generación o estabilizados

Poseen membranas de polietilenglicol, tienen poca afinidad por las células del Sistema Retículo endotelial, por lo que tienen una vida media más larga (24-48 horas).

3.3.1.4 Consideraciones de liberación del Principio Activo en liposomas

- a) En el espacio interior acuoso de los liposomas se alojan los principios activos hidrófilos, mientras que los liposolubles se hallan en la envoltura lipídica, de tal forma que las sustancias hidrosolubles pasan a través de las zonas lipófilas de la piel.
- b) Las propiedades de los principios activos no desempeñan ningún papel en la penetración, ya que los liposomas son los que determinan la profundidad de aquélla y el punto de destino.
- c) Los liposomas, portadores de los principios activos, llegan hasta las capas más profundas de la piel, merced a su mínimo tamaño. Diversos mecanismos libran en libertad tales principios en el lugar de destino.
- d) La composición de la membrana de dos capas regula este proceso, en tanto que la capacidad de penetración depende del tamaño de los liposomas. Deben medir menos de 250 nanómetros.
- e) En principio no cambia nada cuando los lípidos sintéticos estables sustituyen la lecitina, relativamente inestable, como material de partida de los fosfolípidos. Las vesículas más estables formadas de dichos compuestos sintéticos se llaman niosomas.
- f) Los liposomas son relativamente inestables, debido a que tienen bajas capacidades de transportar al fármaco. La liberación del principio activo se realiza por difusión a través de la bicapa, por destrucción de la vesícula, por medio de una concentración crítica de iones calcio o por un cambio de pH.
- g) Se pueden alterar las características de los liposomas por la incorporación de varias moléculas, tales como colesterol y los

tocoferoles para reducir la permeabilidad de la membrana e incrementar la estabilidad de los lípidos en la bicapa. La presencia del colesterol da lugar a una membrana más estable. << Swarbrick J. and Boylan J.C., 1990. p.54>>

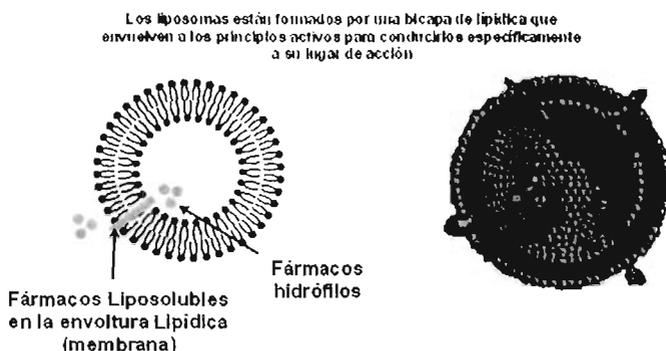


Figura 99.- Esquema que representan a los Liposomas conteniendo en su interior a los principios activos << <http://www.sefig.com/doc/Congreso%20Granada/>, Abril 2004>>

3.3.1.5 Procedimiento en la elaboración de los Liposomas

Los liposomas se forman a partir de diferentes fosfolípidos, con o sin colesterol. Los fosfolípidos son fosfatidilcolinas naturales o sintéticas (dimiristoil, dipalmitoil o diesteroilfosfatidilcolinas), cuyas características se demuestran en la Tabla:

TABLA 10. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS LÍPIDOS QUE SE UTILIZAN EN LA PREPARACIÓN DE LIPOSOMAS.

LÍPIDO	CARACTERÍSTICAS
Fosfatidilcolina de yema de huevo	Componente mayoritario utilizado con más frecuencia.
Dipalmitoilfosfatidilcolina	Fosfolípido sintético totalmente saturado
Diesteroilfosfatidilcolina	Fosfolípido menos permeable a la fase acuosa que la fosfatidilcolina.
Esfingomielinas	Utilizadas en estudios inmunológicos. Aumenta la estabilidad de los liposomas in vivo.
Colesterol	Reduce la permeabilidad de las películas de fosfatidilcolina
Estearilamina	Confiere carga positiva. Puede resultar tóxica para las células.
Dicetilfosfato	Confiere carga negativa. Puede ser tóxica para las células.
Ácido fosfatídico	Confiere carga neta negativa.

Cardiolípido	Lípido antigénico que se utiliza en aplicaciones inmunológicas
Fosfatidiletanolamina	No da lugar a vesículas cerradas. Se usa cuando se quiere pegar algún material a la superficie del liposoma.
Lisofosfatidilcolina	Aumenta la permeabilidad del liposoma. Puede favorecer la fusión de los liposomas con las células.

A los fosfolípidos señalados se pueden añadir otros, aniónicos o catiónicos, que confieren a los liposomas una carga neta superficial positiva o negativa, lo que se traduce en la aparición de fenómenos electrostáticos entre las diferentes láminas que constituyen el liposoma. Por ejemplo; cuando se obtienen liposomas con cargas positivas se debe a la adición de aminas o por lo contrario, cuando se obtiene liposomas con cargas negativas es por la adición de fosfatidil serina o diacetil fosfato.

El colesterol en la membrana del liposoma da lugar a una modificación de las características de la misma, ya que tiene lugar una compactación de la pared, un aumento de la temperatura de transición de fase y una disminución de la permeabilidad cuando la membrana del liposoma está en estado fluido. Si la membrana está en estado de gel, el efecto que se produce es justamente el contrario.

El propósito del número de procedimientos descritos hasta la fecha es muy elevado, debido a dos razones:

- ❖ porque se pretende adaptar el tipo de técnica a la naturaleza del principio activo que se desea incorporar al sistema, o
- ❖ porque se busca una garantía de estabilidad que haga factible la utilización del sistema durante un período de tiempo suficientemente prolongado.

En cualquiera de ellos se incluye una etapa de hidratación de los lípidos constitutivos de la pared. El procedimiento más simple, se describe a continuación:

- a) Se disuelven todas las sustancias que van a constituir la estructura del liposoma en un disolvente orgánico (por ejemplo cloroformo),
- b) a continuación se procede a su evaporación a presión reducida en un evaporador rotativo, de manera que se consiga la formación de una fina película sobre las paredes del balón de evaporación.
- c) Una vez eliminada la totalidad del disolvente, se procede a la hidratación de la película de fosfolípidos con una solución acuosa, generalmente tamponada, proceso que, de manera espontánea, da lugar a la formación de las vesículas, aunque se puede facilitar por algún tipo de agitación continua.

Los liposomas que se obtienen aplicando este procedimiento son del tipo multilaminar y presentan una amplia distribución de tamaños. La sonicación o filtración a través de filtros de membrana de estas suspensiones de liposomas multilaminares conduce a la formación de liposomas unilaminares de tamaño pequeño y homogéneo. La capacidad para incorporar solutos en el interior varía en función del tipo de liposoma. Así los multilaminares resultan moderadamente eficaces, mientras que los unilaminares de tamaño pequeño, aunque interesantes por su homogeneidad y reproducibilidad, se muestran ineficaces a la hora de incorporar sustancias activas.

Una solución de compromiso entre tamaño y eficacia de encapsulación es lo que se ha buscado con la elaboración de liposomas unilaminares grandes que, por presentar un espacio central más voluminoso, son capaces de admitir una cantidad de principios activos solubles en agua hasta tres o cuatro veces mayor.

Los liposomas unilaminares grandes se pueden obtener fundamentalmente por:

- a) evaporación en fase reversa de soluciones de fosfolípidos en cloroformo o éter etílico, o
- b) por eliminación del detergente.

Un factor determinante para la encapsulación eficaz de un principio activo son sus propias características fisicoquímicas:

- a) Si se trata de un principio activo de carácter polar, se incorporará disuelto en el espacio interno acuoso del liposoma,
- b) si es de tipo apolar permanecerá asociado a las bicapas de fosfolípidos que constituyen la pared.

3.3.1.5.1 Problemas galénicos y Técnicos después de la elaboración

Se pueden presentar una serie de problemas galénicos y técnicos, como por ejemplo:

1. Problemas de estabilidad de las vesículas después de la elaboración.
2. Proceso de difusión
3. Influencia de los emulsionantes sobre la estabilidad <<Charlet E., 1996, p. 103>>

3.3.1.6 Comportamiento "in Vitro "e "in Vivo" de los Liposomas

3.3.1.6.1 Objetivos de los Liposomas como portadores

Los liposomas como transportadores de fármacos dependen, en gran medida, de su capacidad para lograr que se cumplan dos objetivos fundamentales:

1. Alcanzar las células del tejido diana.
2. Dirigir específicamente al principio activo en el lugar de acción

Para que se cumplan estos objetivos es necesario que la célula diana y el liposoma entren en contacto.

3.3.1.6.2 Mecanismos de Interacción "in Vitro"

La interacción entre la célula diana y el liposoma; se puede producir sobre todo por uno de los cuatro mecanismos:

- ◆ Endocitosis por células con capacidad fagocitaria del sistema

reticuloendotelial, como macrófagos o neutrófilos.

- ◆ Adsorción en la superficie celular a través de uniones débiles e inespecíficas de carácter hidrofóbico o electrostático, o de interacciones específicas con componentes de la superficie celular.
- ◆ Fusión con las membranas de las células sanguíneas por inserción de los lípidos de la pared del liposoma en dichas membranas, produciéndose al mismo tiempo el vertido del contenido del liposoma en el citoplasma de la célula sanguínea.
- ◆ Transferencia lipídica entre los fosfolípidos del liposoma y los componentes de las membranas celulares o subcelulares, sin que se produzca la incorporación del contenido del liposoma.

Estos mecanismos se han confirmado a través de cultivos celulares con diferentes líneas celulares.

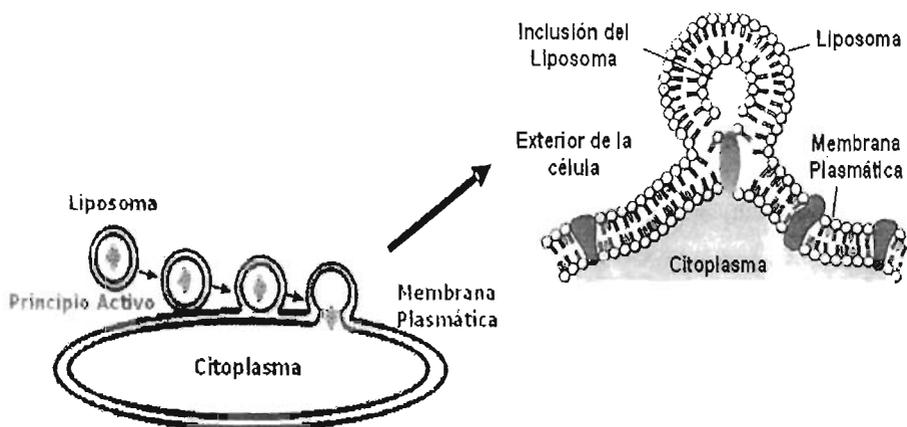


Figura 100.- Esquema que representa la interacción del Liposoma con la célula diana

<< <http://www.bio.davidson.edu/courses/genomics/method/liposome.gif>, Noviembre 2003 >

3.3.1.6.3 Comportamiento del Liposoma "in Vivo"

En lo que se refiere al destino del Liposoma, en su comportamiento in vivo, tras una administración intravenosa dependerá de las siguientes características:

- a) Como el tamaño
- b) La fluidez de su pared
- c) La carga superficial

Pueden permanecer en el tejido desde cuatro horas hasta incluso días, en función de su composición, y su vida media en la sangre puede oscilar de pocos minutos a varias horas. Los liposomas de tamaño grande, como los MLV o los LUV, son fagocitados con rapidez por las células del sistema reticuloendotelial, lo que quiere decir que el éxito de una terapia con vesículas de estas características queda restringido al propio sistema reticuloendotelial.

Para poder abandonar la circulación general, sólo existe la posibilidad de hacerlo a través de los poros de los endotelios capilares, como es el caso de los sinusoides del hígado o el bazo, lo que explica que precisamente estos órganos sean lugares mayoritarios para su captura. Los SUV muestran una amplia distribución a los tejidos, aunque también son capturados en proporción elevada por el hígado y el bazo.

Este comportamiento, tras su administración a un organismo vivo, ha limitado sus posibles aplicaciones terapéuticas a aquellos órganos capaces de capturarlos en mayor proporción (sangre, hígado, bazo, médula ósea y otros órganos linfoides). Actualmente, se está estudiando la introducción de modificaciones en la estructura externa de los liposomas, con el fin de poderlos dirigir de forma eficaz hacia tejidos, órganos o células diana predeterminados.

3.3.1.7 Aplicaciones Terapéuticas de los Liposomas

- ❖ El tipo de aplicación que cuenta con mejores expectativas es el tratamiento de procesos patológicos asociados a las células del sistema reticuloendotelial o a los órganos donde éstas se acumulan mayoritariamente. << Barratt G., 2002, p.163 >> Se han propuesto diferentes alternativas en un intento para limitar este destino mayoritario:

- b) Una de ellas consiste en asociar a la superficie de los liposomas, anticuerpos monoclonales capaces de dirigirlos hacia receptores antigénicos específicos localizados en la superficie de determinadas células.
- c) Otra posibilidad tiene su fundamento en el uso de determinantes carbohidratados (como las glicoproteínas o los componentes glucolipídicos de la superficie celular), de los que se sabe que desempeñan un papel determinante en el proceso de reconocimiento célula -célula, así como en la posterior interacción y adhesión.
- ❖ Terapia antiinfecciosa
 - ❖ Tratamiento de tumores y metástasis
 - ❖ Terapia enzimática (los liposomas son empleados en la encapsulación de sistemas enzimáticos)
 - ❖ Desintoxicación por metales
 - ❖ Administración tópica
 - ❖ Vectorización selectiva
 - ❖ Administración de vacunas

3.3.2 SISTEMAS MICROPARTICULARES

3.3.2.1 Generalidades

3.3.2.1.1 Definición de Microencapsulación

Existen otras formas farmacéuticas de administración parenteral, que se obtienen por microencapsulación del fármaco, como son las microcápsulas, microesferas o Nanocápsulas.

La microencapsulación es "el proceso en que se deposita una cubierta muy delgada de materiales poliméricos alrededor de las partículas del principio activo, bajo la forma de moléculas, partículas sólidas o glóbulos líquidos, con materiales de distinta naturaleza, para dar lugar a partículas de tamaño micrométrico". Este recubrimiento abarca toda la superficie de la partícula, que actúa como sustrato, siendo su aspecto externo igual a la de una sustancia

pulverulenta sólida. Las partículas así recubiertas pueden encontrarse individualizadas o, por el contrario, estar dispersas en una matriz (en este caso se trata de microcápsulas multinucleares. El tamaño de los sistemas microparticulares puede variar. El producto resultante del proceso tecnológico "la microencapsulación" recibe la denominación de "micropartículas", "microcápsulas", "microesferas", sistemas que se diferencian en su morfología y estructura interna, si bien todos ellos presentan como característica común su tamaño de partícula, el cual es siempre inferior a 1 mm. Cuando las partículas poseen un tamaño inferior a 1 μm , el producto resultante del proceso de microencapsulación recibe la denominación de "nanoesferas", "nanopartículas" o "nanocápsulas".

3.3.2.1.2 Beneficios en la Formulación de Medicamentos

Los beneficios de la microencapsulación en la formulación de medicamentos podrían resumirse en los siguientes:

1. Reducción del efecto directo irritante causado por algunos medicamentos en la mucosa gástrica. Ejemplos de esto son los medicamentos de carácter ácido, de los cuales un caso singular es la aspirina.
2. Enmascaramiento del olor y del sabor. El recubrimiento de un medicamento de características organolépticas indeseables con un material que hace imperceptibles dichas características aporta, sin lugar a dudas, importantes ventajas desde el punto de la aceptabilidad por parte del paciente.
3. Conseguir una liberación sostenida o controlada del principio activo a partir de la forma farmacéutica. Esta es, en la actualidad, la aplicación más frecuente de la microencapsulación. Gracias al recubrimiento eficaz del medicamento con un material adecuado, es posible conseguir, no únicamente una cesión gradual y sostenida del mismo, sino también que la liberación se produzca a modo de pulsos o a un determinado pH.

3.3.2.1.3 Materiales empleados en la Microencapsulación

La variedad de materiales que pueden emplearse en microencapsulación se va ampliando gradualmente en la medida en que surgen nuevos biomateriales y se perfilan nuevas aplicaciones de la microencapsulación. De un modo general, los materiales capaces de constituirse en micropartículas se clasifican en tres categorías: grasas, proteínas y polímeros.

a) Grasas

La cera de carnauba, el alcohol estearílico, el ácido esteárico y los gelucires® son grasas que funden a una determinada temperatura y son erosionables por acción de las lipasas que existen a nivel gástrico.

b) Proteínas

La gelatina fue el primer material utilizado en microencapsulación y sigue siendo, en la actualidad, un material con un importante potencial. La albúmina es otro ejemplo de proteína que se aplica en microencapsulación.

c) Polímeros

Debido a su gran versatilidad, ésta es la familia de materiales más utilizada en microencapsulación. Dentro de esta gran familia podemos distinguir entre polímeros naturales, semisintéticos y sintéticos. Los polímeros naturales son principalmente de naturaleza polisacáridica, de origen animal y vegetal; destacan el alginato, el dextrano, la goma arábiga (goma acacia) y el quitosano. Los polímeros semisintéticos engloban los derivados celulósicos, de los cuales existen una amplia variedad en el mercado con diferentes características de solubilidad; la etilcelulosa y el acetobutirato de celulosa, por ejemplo, son polímeros insolubles, mientras que el acetoftalato de celulosa presenta una solubilidad dependiente del pH. Los polímeros sintéticos más destacables son los derivados acrílicos y los poliésteres. Dentro de los derivados acrílicos existen polímeros insolubles con diferente grado de permeabilidad y también variedades con solubilidad dependiente del pH, ofreciendo de este modo amplias posibilidades para controlar la liberación del

material encapsulado. Por último los poliésteres son polímeros de carácter biodegradable, lo que permite su administración por una vía parenteral. Dentro de ellos los más conocidos son la poliepsilon-caprolactona, el poli (ácido láctico), y los copolímeros del ácido láctico y del ácido glicólico. Estos polímeros son hidrofóbicos, mientras que sus productos de degradación, el ácido láctico y el ácido glicólico son hidrofílicos y fácilmente eliminables del organismo por filtración glomerular. La velocidad de liberación del principio activo encapsulado puede controlarse en virtud de la selección del polímero que presente una adecuada velocidad de degradación.

3.3.2.1.4 Métodos de Microencapsulación

En la actualidad, la mayoría de los métodos de microencapsulación que desarrollan a nivel industrial se agrupan en las siguientes categorías:

1. Coacervación (separación de fases)
2. Polimerización interfacial
3. Extracción / evaporación disolvente
4. Atomización y atomización-congelación
5. Suspensión en aire
6. Gelificación iónica

a) Coacervación ó separación de Fases

La coacervación es la separación de un sólido liofílico en forma de gotas líquidas. La coacervación puede ser iniciada por diferentes formas: cambios de pH, temperatura o adición de una segunda sustancia como una sal iónica (Es un método eficiente pero costoso). Para el proceso de microencapsulación algunos biopolímeros han sido utilizados para su uso como coberturas (goma arábica y grenetina). La microencapsulación por coacervación requiere que el material a encapsular y el material pared sean mezclados; la cobertura es depositada sobre el material activo. Generalmente un cambio de pH, temperatura o fuerza iónica provoca una fase de separación o coacervación de

la cobertura y atrapamiento del material activo disperso; finalmente la cobertura es solidificada por medios térmicos o entrecruzamiento.

El proceso de microencapsulación por coacervación consta de las siguientes etapas:

1. Dispersión mediante agitación adecuada del compuesto que se va a encapsular (líquido o partículas sólidas) en una solución del polímero/s formador/es de cubierta.
2. Inducción de la coacervación por alguno de los procedimientos señalados. Se observa que el sistema sufre una opalescencia y, al microscopio óptico, las gotículas de coacervado presentan una apariencia semejante a la de una emulsión.
3. Deposición (adsorción) de las gotículas de coacervado alrededor de los núcleos que va a encapsular. El sobrenadante, en principio turbio, se va clarificando a medida que transcurre el proceso de coacervación. La deposición continuada de la cubierta es promovida por una reducción de la energía libre interfacial del sistema, debido a una disminución del área superficial durante la coalescencia de las gotículas líquidas poliméricas.
4. Coalescencia de las gotículas de coacervado para formar una cubierta continua alrededor de los núcleos.
5. Endurecimiento de la cubierta de coacervado, sometiendo al sistema a un enfriamiento y añadiendo (de manera opcional) un agente reticulante. Finalmente, las microcápsulas (estructura de tipo reservorio) obtenidas son aisladas por centrifugación o filtración.

Existen dos tipos de coacervación que son:

- Coacervación simple: Es aquella que ocurre cuando el sistema coloidal se le adicionan sustancias fuertemente hidrofílicas, lo que provoca la separación de dos fases, una que contiene una alta cantidad de la sustancia coloidal y otra muy baja en proporción de la misma.

- Coacervación compleja: Cuando reaccionan dos sustancias del tipo coloidal produciendo un complejo que tiene una solubilidad menor que la de los dos coloides en forma separada.

b) Polimerización interfacial

La Polimerización Interfacial involucra la disolución de un monómero hidrofóbico polimerizable en un material activo hidrofóbico. La mezcla es dispersada en una fase polar y un catalizador provoca la polimerización del monómero; el polímero es insoluble en la sustancia activa hidrofóbica y depositado como pared alrededor de la sustancia activa. Los polímeros que forman coberturas adecuadas son poliéster, poliamidas, poliuretanos y poliureas. La polimerización interfacial ocurre entre monómeros disueltos en sus respectivas fases inmiscibles; los monómeros solubles son dispersados en la fase acuosa por medio de agitación, la membrana de la cápsula es formada por la adición de un monómero orgánico soluble en la fase continua u orgánica.

c) Extracción- evaporación del disolvente

Es el método ampliamente usado en la preparación de Microesferas (posteriormente se explicara con más detalle su definición) hechas de polímeros biodegradables. En este método están incluidos todos los procesos en los que tiene lugar la eliminación del solvente, en el que está disuelto el polímero, ya sea por evaporación o por extracción de este. En todos los casos previamente tiene que formarse una emulsión (que puede ser de tipo O/W, O/O y W/O/W). En dependencia de la naturaleza de la fase continua de la emulsión que se forme se clasificarán en técnicas de evaporación/extracción del solvente en fase acuosa o en fase oleosa.

La elección de la naturaleza de la fase interna y externa depende de las propiedades hidrofílicas-hidrofóbicas del principio activo que se va a asociar con el transportador. La fase interna de la emulsión es un disolvente orgánico

que presenta una solubilidad limitada en la fase externa de la emulsión que puede ser agua o aceite; es fundamental la incorporación de un agente tensoactivo en la fase externa de la emulsión. Una vez formada la emulsión, se puede extraer el disolvente con otro líquido el cual es soluble en el disolvente o evaporar el disolvente para conseguir la precipitación gradual del polímero a medida que se va eliminando el disolvente, dando lugar a las microesferas. Después son lavadas y recolectadas por filtración o centrifugación, y secadas por liofilización⁵⁶ u otro proceso de secado. Las Microesferas obtenidas pueden ser esterilizadas por irradiación o se puede trabajar bajo condiciones asépticas durante todo el proceso de preparación.

Aunque este método es conceptualmente simple, pueden influir muchas variables en el producto final, tanto en las propiedades fisicoquímicas, incluyendo la eficiencia de encapsulación, como en el comportamiento de la liberación del principio activo desde las Microesferas *in vitro* e *in vivo*. Estas variables pueden ser: la velocidad de agitación en la Emulsificación, el tipo y concentración del tensoactivo, la relación de la fase dispersa y fase continua, las condiciones en las que el solvente es evaporado. También influye el tipo y porcentaje de principio activo, el tipo de solvente, la relación principio activo - polímero, los polímeros empleados, así como su concentración y masa molecular.

d) Atomización y atomización-congelación

Estos dos métodos de microencapsulación, que transcurren en una etapa única, presentan la ventaja de su extraordinaria rapidez y sencillez, lo que los convierte en muy útiles para la producción industrial de micropartículas.

⁵⁶ **Liofilización:** Proceso de deshidratación de tejidos, sangre, suero u otra sustancia por medio de congelación brusca seguida de ultra presión en vacío. <<http://www.r-america.ole.int/InfoGeneral/SemVII/Propuesta_Glosario.htm>>

- **Atomización**

El principio activo se disuelve o dispersa en una solución del polímero en un disolvente adecuado y la mezcla se pulveriza en una cámara en cuyo interior circula aire caliente (150-200 °C) capaz de suministrar la temperatura de vaporización necesaria para eliminar el disolvente del material de cubierta, con lo que se obtiene el producto microencapsulado.

- **Atomización-congelación**

Este procedimiento se diferencia del anterior en que, en lugar de atomizar el material formador de cubierta disuelto, éste es sometido a un proceso de fusión, pulverizándose a continuación (a una temperatura suficientemente elevada) la masa fundida en una cámara en la que circula una corriente de aire frío (20 °C) o un gas previamente enfriado. El principio activo va incorporado en la masa fundida, disuelto o dispersado en la misma. Los materiales utilizados para formar la cubierta son productos de bajo punto de fusión entre los que se destacan las ceras, las grasas y los ácidos grasos, los cuales, si bien son sólidos a temperatura ambiente, se funden a una temperatura relativamente baja (40-50 °C). Es una técnica muy adecuada para la encapsulación de compuestos termolábiles. <<<http://www.ffyb.uba.ar/farmacotecnia%201/Microencapsulacion.htm>>>

e) Suspensión en aire o recubrimiento en lecho fluido

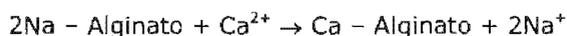
Se trata de un procedimiento de microencapsulación físico o mecánico que se limita únicamente al recubrimiento de partículas sólidas de medicamento con un material determinado, lo que da lugar a estructuras tipo reservorio. Esta técnica consiste en suspender partículas sólidas en aire a alta velocidad dentro de una cámara con temperatura y humedad controlada, donde el material pared es atomizado. La cantidad de partículas cubiertas depende de la longitud de la cámara y del tiempo de residencia dentro de ésta. La técnica es aplicable a recubrimientos que funden fácilmente (como aceites vegetales hidrogenados, estearinas, ácidos grasos, emulsificantes, ceras) o recubrimientos solubles (como almidones, gomas y maltodextrinas). Para

coberturas fundibles se usa aire frío para endurecer el acarreador, mientras que para las coberturas solubles se usa aire caliente para evaporar el disolvente. Los ingredientes con facilidad de fundir son liberados al incrementar la temperatura o por ruptura física, mientras que las coberturas solubles liberan su contenido al adicionar agua.

f) Gelificación iónica

En esta técnica la formación de la cubierta de las microcápsulas tiene lugar por una reacción de gelificación iónica entre un polisacárido y un ion de carga opuesta.

Generalmente, se recurre a la gelificación de alginato sódico (polianión) con cloruro cálcico (catión). El método consiste en suspender el compuesto que se va a encapsular en una solución acuosa de alginato sódico, adicionando la mezcla, mediante goteo, sobre una solución acuosa de Cl_2Ca que se encuentra sometida a una velocidad de agitación adecuada. Al entrar la gota de alginato sódico en contacto con Ca^{2+} , se produce la gelificación instantánea de la misma, obteniéndose una membrana o cubierta de alginato cálcico que es insoluble en agua pero permeable. La reacción que tiene lugar es:



3.3.2.2 Microesferas

3.3.2.2.1 Definición

Las microesferas son generalmente partículas sólidas, aproximadamente esféricas que contienen al fármaco distribuido a través de una matriz o en forma microcristalina como una dispersión molecular. << Fernández M. D., Gómez C. M., Núñez

de la Fuente L., Ramos P. D., Moya M. A., Chang V. A., 2003, p. 5>>

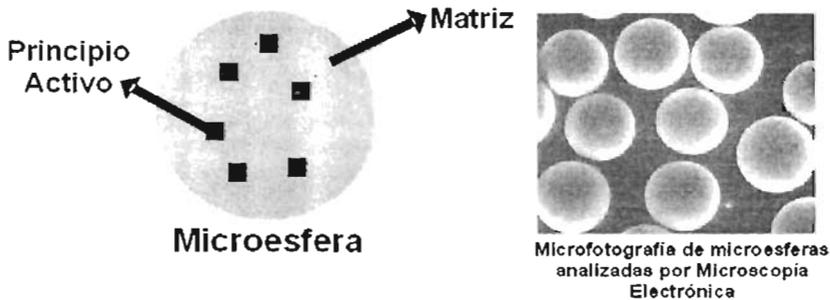


Figura 101- Esquema de la estructura de una Microesfera

<< <http://www.agfu.org.uy/nueva/tefas.pdf>, Abril 2004 >>

Las microesferas se extienden en tamaño aproximadamente entre 1 y 600 μm . Por lo tanto estos sistemas están fuera del convencional rango del tamaño coloidal. Tienen una estructura monolítica, que puede estar preparada a partir de materiales biodegradables, con un gran espectro de velocidad de cesión y propiedades degradativas.

3.3.2.2 Ventajas y Desventajas

Ventajas:

- ☑ Complacencia para el paciente, pues con una sola dosificación se logra un efecto terapéutico prolongado.
- ☑ El sistema proporciona el grado de control necesario para lograr un orden de liberación del principio activo cercano a cero.
- ☑ La velocidad y duración de la liberación del principio activo *in vivo* pueden ser determinadas mediante la selección del tamaño de las partículas.
- ☑ Las partículas son lo suficientemente pequeñas para ser administradas por medio de una inyección y se biodegradan en el organismo sin causar ningún efecto indeseable en el sitio de inyección o implantación. (cuando se trata de microesferas biodegradables)
- ☑ Se evita el efecto del primer paso.
- ☑ Estabilidad física, química y microbiológica.

- ☑ Se reducen las concentraciones sistémicas del principio activo y se promueve la concentración local en el órgano "diana", de manera que se obtiene la máxima actividad farmacológica con mínimos efectos adversos sistémicos.
- ☑ Protección del principio activo frente a posibles inactivadores en el medio biológico antes de alcanzar el lugar de acción.
- ☑ Fácil fabricación con buena reproducibilidad.

Desventajas

- ☑ En el caso que ocurra alguna reacción adversa o complicación no se podrá retirar el sistema implantado; solamente se recuperará el estado inicial cuando el sistema se haya degradado totalmente y se libere y elimine completamente el principio activo.

3.3.2.2.3 Métodos de obtención

Se han usado varios métodos para la preparación de microesferas de diferentes polímeros biodegradables, incluyendo polímeros naturales y sintéticos. La selección de un método de preparación adecuado depende de las propiedades del polímero y el principio activo que se utilice y puede afectar las características de las microesferas. Los métodos de obtención comúnmente empleados, encontrados en la literatura son:

- ☑ Evaporación/ Extracción del solvente.
- ☑ Separación de fases.

3.3.2.2.4. Polímeros y Principios Activos empleados en la Formulación

Las microesferas se pueden preparar de polímeros naturales tales como la gelatina y la albúmina ó de polímeros sintéticos como el ácido poliláctico/poliglicólico. Los poliésteres son particularmente apropiados para sistemas poliméricos inyectables de liberación controlada por su disponibilidad, biodegradabilidad, no toxicidad, biocompatibilidad y por ser fácilmente combinables con una amplia variedad de principios activos. Entre éstos, el uso

de ácido poli-DL-láctico y/o ácido poli-D-láctico-co-glicólico ha prevalecido por la ausencia total de toxicidad de los productos de degradación y su modulable velocidad de degradación.

Otro poliéster, el poli-E-caprolactona, presenta una mayor vida media biológica en el cuerpo y mayor permeabilidad que el ácido poli-DL-láctico, y se ha usado en el diseño de sistemas biodegradables para encapsular esteroides contraceptivos y ciclosporina A. En la tabla se muestran diversos ejemplos de principios activos y polímeros empleados para la preparación de Microesferas biodegradables.

TABLA 11. EJEMPLOS DE PRINCIPIOS ACTIVOS Y POLÍMEROS EMPLEADOS PARA LA PREPARACIÓN DE MICROESFERAS BIODEGRADABLES

Principio activo	Polímeros
Doxorrubicina	L-PLA
Cisplatino	DL-PLA
5-fluorouracilo	L-PLA
Lomustina	DL-PLA
Carmustina	PLGA
Metotrexato	PLGA
Cefazolina	PLGA
Ciprofloxacina	L-PLA
Índometacina	DL-PLA
Piroxicamo	DL-PLA

Polímeros: L-PLA: ácido poli-L-láctico; DL-PLA: ácido poli-DL-láctico; PLGA: ácido poli-DL-co-glicólico; PGA: ácido poli-glicólico; PCL: poli-E-aprolactona; PLGCLA: ácido poli-DL-láctico-co-glicólico-co-E- -caprolactona.

Principios activos que abarcan diferentes categorías farmacológicas, entre las que se encuentran: citostáticos, inmunosupresores, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, analgésicos narcóticos, anticonceptivos, anestésicos, antagonistas narcóticos, proteínas y péptidos

3.3.2.2.5 Mecanismos de liberación del principio activo

La liberación de principios activos convencionales de las Microesferas de ácido poliláctico/poliglicólico generalmente ocurre por difusión a través de la matriz del polímero, así como a través de los poros de la estructura del polímero.

Sin embargo, la biodegradación de la matriz del polímero y disolución del polímero degradado continuamente cambia la geometría de la Microesfera y la textura de la matriz del polímero. Como resultado, el modelo de liberación de principios activos es una combinación de difusión y degradación.

Debido a que la biodegradación del polímero generalmente involucra la erosión de la masa, la Microesfera toma agua antes de comenzar la degradación de la matriz y disolución. Después que ha ocurrido la hidratación de la matriz del polímero, la molécula de principio activo encapsulado comienza a disolverse en el medio acuoso y difunde fuera de la matriz del polímero, por lo tanto, el mecanismo de liberación de principios activos puede verse en 3 etapas:

1. Una liberación inicial del principio activo enlazado a la superficie o embebida en la región superficial de la microesfera.
2. Liberación difusional del principio activo a través de la matriz del polímero y a través de los poros durante la degradación de la matriz.
3. Liberación erosional del principio activo por la desintegración de la matriz del polímero y disolución después que la matriz pierde su integridad y las cadenas del polímero son degradadas a un tamaño lo suficientemente pequeñas como para ser solubilizadas.

Todas estas etapas pueden desempeñar una parte importante en el proceso de liberación, lo que depende de la naturaleza del principio activo encapsulado, las propiedades físicoquímicas del polímero y la estructura de la Microesfera.

En el caso de proteínas y péptidos no hay difusión a través de la matriz del polímero sólido porque los principios activos no son solubles en el polímero, solamente ocurre difusión a través de los poros o canales acuosos. Estos canales acuosos facilitan la liberación de principios activos solubles en agua. Luego de este primer mecanismo ocurre la liberación por degradación del polímero que está asociado con la generación de porosidad, debido a la toma de agua y final desintegración de la matriz del polímero.

Existen varios factores que afectan la liberación del principio activo desde estos sistemas. Entre ellos se encuentran la composición y masa molecular del polímero, el contenido de principio activo y el tamaño y porosidad de la microesfera

3.3.2.3 Microcápsulas

3.3.2.3.1 Definición

Las Microcápsulas son sistemas coloidales constituidos de una cubierta de materiales poliméricos alrededor de las partículas del principio activo. Poseen tamaños que pueden variar de 5 μ y 2 mm.



Figura 102.- Esquema de algunas estructuras típicas de las microcápsulas

<< <http://www.agfu.org.uy/nueva/fezas.pdf>, Abril 2004>>

3.3.2.3.2 Polímeros empleados en la Formulación

Los polímeros usados para formar microcápsulas incluyen gomas naturales, celulósicos, polisacáridos y poliácridatos sintéticos, y poliamidas. Otro tipo de

polímeros están en investigación; como son: Lípidos y proteínas de alto peso molecular tales como gelatina y albúmina.

3.3.2.3.3 Métodos de Obtención

La preparación de las microcápsulas puede realizarse mediante algunas tecnologías, tales como:

- Coacervación simple ó compleja
- Polimerización interfacial
- Recubrimiento por lecho fluidizado

3.3.2.3.4 Mecanismos de Liberación

Los mecanismos de liberación de las cápsulas se pueden llevar a cabo por una disolución normal en agua, por esfuerzos de cizalla, por temperatura, por reacciones químicas y enzimáticas o por cambios en la presión osmótica. La liberación de componentes de una cápsula puede ser controlada por difusión de la pared de la cápsula o por una membrana que cubre la pared. La permeabilidad a través de la matriz y la solubilidad del componente de la pared de la microcápsula influyen en la velocidad de difusión. El compuesto que va difundir debe ser soluble en la matriz, aunque la presión de vapor de sustancias volátiles en cada lado de la matriz puede ser la fuerza que determine la difusión. La selección de una matriz o membrana, la naturaleza química, morfología y temperatura de transición, el grado de hinchamiento y de entrecruzamiento también influyen en la difusión de la membrana aunque pueden disminuir la velocidad de liberación.

3.3.2.4 Nanopartículas ó Nanoesferas

3.3.2.4.1 Definición

Las nanopartículas son pequeñas partículas matriciales en las que el fármaco puede encontrarse atrapado en la red polimérica, disuelto en ella o adsorbido en su superficie. Estos sistemas coloidales son de tamaño inferior a una micra

(10nm a 1000 nm). A estas estructuras se les suele denominar indistintamente "nanopartículas" o "nanoesferas".

3.3.2.4.2 Beneficios que aportan las Nanopartículas

◊ Comparadas con otros transportadores coloidales, las nanopartículas presentan alta estabilidad al estar en contacto con fluidos biológicos y por su naturaleza polimérica pueden liberar el fármaco de manera controlada. <<

González L., pp.41-42, http://www.sefig.com/doc/Congreso%20Granada/TF/070_TF.pdf >>

◊ Son propuestas como sistemas de liberación de fármacos para diferentes rutas de administración, así como también para diferentes principios activos como:

1. agentes anticancerígenos,
2. antiinflamatorios,
3. péptidos, oligonucleotidos, etc.

3.3.2.4.3 Diferencias entre Nanoesferas y Nanocápsulas

Dependiendo del método de preparación, se pueden diferenciar dos tipos de estructuras:

1. Nanoesferas
2. Nanocápsulas

Las nanoesferas se distinguen de las Nanocápsulas por las siguientes razones:

1. Son sistemas matriciales
2. Están constituidos por el entrecruzamiento de oligómeros o unidades de polímeros
3. El principio activo puede estar atrapado su red polimérica ó disperso en el polímero.

En cambio las Nanocápsulas son:

1. Sistemas reservorio
2. Constituidos por un núcleo líquido oleoso rodeado de una membrana polimérica.

3. El principio activo suele encontrarse disuelto en el núcleo oleoso, aunque también puede estar adsorbido en la superficie. << Vila J., 2001, pp.434-445>>

Sin embargo las nanoesferas y nanocápsulas, pueden ser preparadas por métodos que involucran una polimerización de monómeros dispersos, o dispersiones de polímeros preformados, a partir de macromoléculas naturales. Además en función de las características de los excipientes de recubrimiento o constituyentes de la matriz, la partícula tendrá tendencia a ir hacia un tejido u otro. << González L., 2003, p.42>>

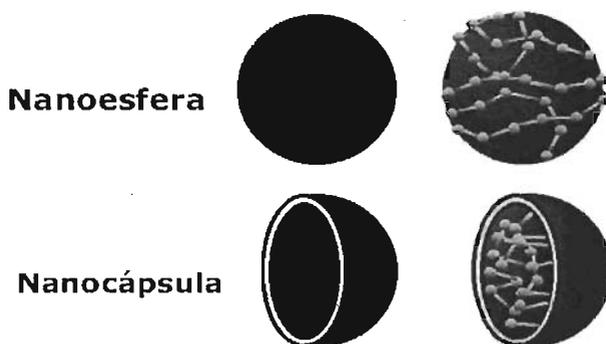


Figura 103.-Esquema que demuestra las diferencias entre una nanoesfera y una nanocápsula.<<http://www.perso.club-internet.fr/ajetudes/nano/images/index_4.jpg, Noviembre 2003>>

3.3.2.4.4 Polímeros empleados en la Formulación

Para la preparación de nanopartículas, se han utilizado macromoléculas hidrofílicas de origen natural (proteínas o polisacáridos) o polímeros hidrofóbicos sintéticos (poliésteres o policianoacrilatos).

3.3.2.4.5 Métodos de Obtención

Los métodos de elaboración de los sistemas nanoparticulares pueden ser muy variados.

- ◆ Puede distinguirse entre aquellos que utilizan el polímero preformado y
- ◆ los que parten de los monómeros para constituir el polímero durante la preparación de las nanopartículas.

Dentro de los primeros se pueden diferenciar aquellos que utilizan macromoléculas naturales de los que utilizan polímeros sintéticos.

☑ **Empleando Polímeros Naturales:**

Se distinguen de manera especial aquellos que utilizan proteínas (albúmina y gelatina) y polisacáridos (alginato). Los métodos preparativos coinciden en la utilización de una emulsión W/O, en la que la proteína se somete a una desnaturalización por el calor o una reticulación con agentes químicos, o bien parten de una solución acuosa de la macromolécula que se somete a un proceso de separación de fases (desolvatación o gelificación iónica).

Existen algunos métodos que emplean estos tipos de polímeros para elaborar las nanopartículas, como son:

- a) La desnaturalización de la albúmina a altas temperaturas fue el primer método que se propuso para preparar nanopartículas de macromoléculas naturales.

Este tratamiento daba lugar a la agregación de la proteína contenida en la fase interna de una emulsión W/O, constituyéndose las nanopartículas gracias al pequeño de las gotículas de la emulsión, conseguido mediante homogeneización o sonicación.

- b) Como método alternativo, para evitar la aplicación se propuso el empleo de agentes reticulantes de la proteína como el formaldehído o la 2,3 butanodiona, lo que hace posible la encapsulación de moléculas termolábiles.

El inconveniente de ambos métodos es la eliminación de las elevadas cantidades de aceite utilizadas.

- c) La desolvatación de las proteínas es una técnica que se desarrolla totalmente en un medio acuoso, sin la necesidad de calor. Este método consiste en inducir la agregación de la proteína mediante la adición de un agente desolvatante (sulfato sódico), siendo necesaria una posterior adición de un agente resolvatante (isopropanol) para obtener las

partículas de tamaño coloidal, que posteriormente se reticulan con glutaraldehído.

☑ **Empleando Polímeros Sintéticos:**

Destacan en este grupo las nanopartículas elaboradas con poliésteres de carácter hidrofóbico como el poliácido láctico y los copolímeros de poliácido láctico con el ácido glicólico. Entre los métodos que más se emplean para la elaboración de nanopartículas apoyándose en estos tipos de polímeros son:

a) Emulsión- evaporación del disolvente

Es el método de elaboración más conocido, en el que el polímero se encuentra en la fase interna de una emulsión O/W disuelto en un disolvente clorado (diclorometano). Las nanopartículas se obtienen tras la evaporación de este último bajo presión reducida. Se consigue mediante sonicación, homogeneización o microfluidización.

b) Nanoprecipitación

El método de nanoprecipitación es en el que se produce la precipitación instantánea del polímero tras la adición de una solución orgánica del mismo sobre una fase acuosa. El único requisito exigible en esta técnica es que el disolvente del polímero (acetona o metanol) sea miscible con la fase acuosa a la que se incorpora. A partir de este método se pueden obtener Nanocápsulas incorporando un aceite miscible con el solvente del polímero e inmiscible con la fase acuosa, con lo que el polímero precipitará (precipitación interfacial) alrededor de una gotícula oleosa y se formará una estructura capsular.

c) Técnicas de Polimerización

La obtención de nanopartículas por técnicas de polimerización se basa en la dispersión de un monómero hidrofóbico en una fase acuosa o bien en su disolución en un no solvente del polímero.

Las nanopartículas de este grupo son las constituidas por policianoacrilatos de alquilo, que se preparan por la técnica de polimerización en emulsión en la que el monómero hidrofóbico se emulsifica en una fase externa acuosa ácida, produciéndose la polimerización de manera instantánea. El medio ácido es necesario para ralentizar la reacción, ya que se trata de un proceso de polimerización aniónico que transcurriría demasiado rápido en medio neutro, dando lugar a la formación de agregados. La duración de la reacción de polimerización puede variar desde 2 hasta 12 horas, dependiendo de la longitud de la cadena polimérica, tras lo cual se neutraliza el medio y se somete a una liofilización. Para la introducción de medicamento lipofílicos se desarrolló una técnica de elaboración de Nanocápsulas en la que el monómero cianoacrilico se disuelve en una mezcla de disolvente polar (acetona o metanol) y aceite, que se incorpora a una fase acuosa, produciéndose la polimerización del monómero en la interfaz de la nanoemulsión formada. Así se constituye una estructura capsular que contiene un núcleo oleoso. Como etapa final, el disolvente orgánico se elimina bajo presión reducida.

3.3.2.4.6 Estudios de Distribución de las Nanopartículas

Las posibilidades que ofrecen las nanopartículas de modificar pautas de distribución de un principio activo se ven limitadas por la captación preferente por parte de las células del sistema reticuloendotelial. La posibilidad de modificar la distribución de estos sistemas coloidales, para lograr una orientación selectiva hacia determinados tejidos, se requiere de una reducción, de su captación masiva por parte del sistema retículo endotelial.

A este respecto, se han estudiado diferentes alternativas como son:

- a) la aplicación de un campo magnético externo para guiar las nanopartículas, ó
- b) el recubrimiento de las mismas con agentes tensoactivos o anticuerpos monoclonales, para tratar de conseguir la orientación del principio activo hacia determinados tejidos.

3.3.2.4.7 Posibles aplicaciones terapéuticas

Normalmente, los sistemas nanoparticulares en su forma convencional proporcionan beneficios en el campo terapéutico, por ejemplo cuando los sistemas nanoparticulares están orientados al tratamiento de ciertas enfermedades que están asociadas a las células del sistema retículo endotelial (por ejemplo leishmaniasis⁵⁷) o a órganos en los que predominan dichas células (infecciones intracelulares hepáticas y tumores hepáticos). Pero por otro lado, se han aplicado estudios para orientar selectivamente el principio activo al tejido deseado empleando nanopartículas *magnéticas*, *nanopartículas recubiertas con agentes tensoactivos* y *anticuerpos monoclonales*.

a) Nanopartículas magnéticas

Se han elaborado nanopartículas que contienen magnetita con la finalidad de que puedan ser guiadas por un campo magnético exterior hacia el órgano o tejido deseado. Los elaborados con albúmina han permitido obtener buenos resultados en pequeños animales en los que el tejido diana se encuentra en un lugar fácilmente accesible al campo magnético, pero no parece que estas situaciones se puedan reproducir de manera similar en seres humanos.

b) Nanopartículas recubiertas con agentes tensoactivos

El recubrimiento con agentes tensoactivos no iónicos es otra de las posibilidades que se están investigando para reducir la hidrofobicidad de las nanopartículas y lograr así una mayor permanencia de las mismas en la sangre circulante y una menor captación por parte del sistema retículo- endotelial. Se ha estudiado el efecto provocado por la adsorción de diferentes variedades de copolímeros de óxido de etileno y propileno (Poloxamer), capaces de modificar

⁵⁷ Leishmaniasis, cualquiera de las enfermedades causadas por unos protozoos parásitos microscópicos del género *Leishmania*, identificados por el médico británico sir William Leishman, y transmitidos por las moscas de la arena del género *Phlebotomus*. Existen dos tipos principales de leishmaniasis: visceral (también llamada *kala-azar*), en la que varios órganos internos están afectados; y cutánea, que se manifiesta principalmente en la piel. << Enciclopedia Microsoft® Encarta® 2000. >>

características superficiales de los sistemas nanoparticulares. Dicha modificación ha permitido obtener una disminución de la captación por el hígado y el bazo de nanopartículas de poliestireno, así como una reducción de su opsonización por parte de las proteínas circulantes.

c) Nanopartículas recubiertas de anticuerpos monoclonales

La idea de asociar anticuerpos específicos a nanopartículas parte de estudios en los que se llevó a cabo la formación de conjugados entre principios activos y anticuerpos, tratando de conseguir (aunque sin éxito) la orientación del principio activo hacia determinados tejidos. Se pensó a sí mismo en la utilización de anticuerpos monoclonales como conductores de nanopartículas hacia ciertas células que poseen antígenos específicos, como son las células tumorales. Aunque *in vitro* sí se ha podido demostrar la capacidad de las nanopartículas de unirse de manera inmunespecífica a las células tumorales, se ha constatado que la presencia de anticuerpos tampoco es capaz de proteger a los vectores de su captura masiva por parte del sistema retículo-endotelial.

Con la aplicación de estos 3 últimos sistemas como transportadores específicos de fármacos previamente mencionados; se espera que sus beneficios terapéuticos sean:

- a) La eliminación de reacciones adversas que frecuentemente derivan de la distribución sistémica de los fármacos.
- b) La posibilidad de reducir la dosis precisa de un agente terapéutico, disminuyendo los posibles efectos adversos derivados de las dosis tradicionales
- c) Solucionar problemas de inestabilidad en los fluidos biológicos o *in vivo* del fármaco
- d) Mediante el empleo de nanopartículas con capacidad de respuesta magnética, permita que se vea retrasado el reconocimiento y eliminación del sistema coloidal por el sistema fagocítico mononuclear. <<Swarbrick J. and Boylan

J.C., 1990, p.55>>

CAPITULO 8. EMULSIONES

1. ¿QUE ES UN SISTEMA DISPERSO LÍQUIDO-LÍQUIDO?

Es de gran importancia entender el término "emulsión" como un sistema de dispersión líquido- líquido, es decir, una dispersión macroscópica de dos líquidos inmiscibles, uno de los cuales forma la fase continua del sistema y el otro la fase dispersa, la cual se estabiliza por medio de un agente emulsionante. Las emulsiones proporcionan una gran utilidad en la industria Farmacéutica, debido a sus ventajas que presentan comparadas con otras formas de dosificación.

De esta manera; las emulsiones están constituidas al menos por tres componentes:

- ◆ La fase dispersa/ discontinua/ interna
- ◆ El medio dispersante/continua/externa
- ◆ El agente emulsionante.

La fase dispersa y el medio dispersante pueden ser tanto de constitución oleosa como acuosa, esto depende de la finalidad para la cual está destinada la emulsión y de las propiedades que se requieran para ésta.

Cuando dos o más sustancias en contacto coexisten claramente como diferentes y se separan en entidades, cada una de ellas se considera como una fase. En sistemas de dos fases como en el caso de las emulsiones una de ellas se puede distribuir como un gran número de entidades distintas y separadas en la otra. A la primera se le conoce como fase interna, dispersa o discontinua y a la última como fase externa dispersante o continua. Al dispersarse una sustancia en un estado finamente dividido (fase dispersa) dentro de otra (fase dispersante), la superficie de contacto entre las dos fases es muy grande, por

lo que muchas de las características finales del sistema, dependen fundamentalmente de la naturaleza química o física de las dos superficies y la interacción entre ellas. <<Zamacona A., 2001, pp. 6-7>>

Figura 104.- Características relevantes de las emulsiones

<<Dárr, A. 1981, pp.153-161>>

1. En el medio dispersante que conforma a una emulsión, se hallan distribuidas pequeñas esferas o gotas de tamaños diferentes. Sus tamaños pueden comprender desde la zona de dispersiones groseras hasta coloidales. En farmacia oscilan entre 5- 30 μm . Las emulsiones son por tanto polidispersas^a.
2. Constan siempre por lo menos de dos fases. En casos de excepción pueden aparecer más de tres fases que se caracterizan porque en las esferillas mayores se hallan distribuidas gotitas aun menores generalmente en el medio dispersante.
3. Uno de los líquidos utilizados es hidrofílico, una solución acuosa o agua. Por esto se emplea el símbolo W para todos los líquidos hidrofílicos. El símbolo O se utiliza para todos los líquidos lipofílicos (oleofílicos) que toman parte en una emulsión. Se trata de aceites (olea); pero también se puede utilizar parafina líquida, bencol, cloroformo, etc.
4. Las formas de las emulsiones pueden ser Líquidas o semisólidas

^a Las partículas que forman la fase interna de las emulsiones son polidispersas (esto significa que tienen tamaños variables) y el promedio de sus tamaños son usados a menudo para clasificar a la emulsión. Por ejemplo su diámetro promedio es menor que 100Å, cuando se refiere a una emulsión micelar. Una partícula con un diámetro de 100 Å hasta 2000 Å se conoce como una microemulsión. Las partículas grandes forman una macroemulsión que es la clase más común en formulaciones de productos cosméticos. <<Schueller R. and Romanowski P., 1998, p.39>>

2. CLASIFICACION DE LAS EMULSIONES

2.1 POR LA APARIENCIA Y TAMAÑO DE PARTÍCULA

Las emulsiones son algunas veces clasificadas de acuerdo a su apariencia y al tamaño de partícula de la fase dispersa. En cuanto a la apariencia que presentan las emulsiones; estas pueden variar mucho de aspecto, desde color blanco opaco, pasando por translúcido grisáceo, a transparente brillante.

TABLA 12. APARIENCIA DE LAS EMULSIONES EN FUNCIÓN DEL TAMAÑO DE LA PARTÍCULA DISPERSADA

Tamaño de partícula (μm)	Apariencia de la emulsión
> 1	Blanca opaca
0.1 a 1	Blanca azulada
0.05 a 0.1	Opalescente
< 0.05	Translúcido o Transparente

La opacidad es debida a dos factores interrelacionados:

- ◆ Al tamaño de las gotitas de la fase interna y
- ◆ La diferencia entre los índices de refracción de las fases interna y externa.

La luz es reflejada y refractada en cada una de las interfases entre las gotas y la fase continua. Tales cambios de dirección son tan numerosos (debido a la gran cantidad de gotas) que mucha de la luz escapa de la superficie de la emulsión en la misma dirección en que fue penetrada, esto es, retorna al observador. Sin embargo, si los índices de refracción de ambas fases son idénticos, ó próximos, no se producen tales reflexiones y refracciones, la luz viaja sin obstáculos a través de la emulsión que tiene un aspecto transparente brillante. Si las gotitas son grandes, cada rayo de luz encuentra solamente un pequeño número de interfases durante su paso a través de la emulsión. La luz suficiente se refleja de retorno hacia el observador para hacer evidente la presencia de las gotitas. Esto explica el aspecto globular de las emulsiones en estado avanzado de agregación y separación. Conforme disminuye el tamaño de partícula de la fase interna, aparece el color blanco lechoso, si continúa la reducción de tamaño, el color toma un tono azulado, haciéndose gris, semitransparente y, finalmente, transparente.

A medida que el tamaño de la gotita se aproxima a la longitud de onda del extremo rojo del espectro, la luz reflejada o refractada se forma con longitudes de ondas cada vez pequeñas en el extremo azul del espectro hasta que, finalmente, las partículas se hacen demasiado pequeñas para interaccionar de modo alguno. En la práctica, es difícil formular emulsiones en las que ambas fases tengan índices de refracción similares, más frecuentemente se encuentran las microemulsiones, aunque incluso éstas no son comunes.

El brillo de la emulsión es una función de la uniformidad microscópica de su superficie. Para brillo y uniformidad máximos, las partículas de la fase interna deben ser relativamente pequeñas e incluso en la distribución, y no deben tener inclusiones en la fase interna, tales como cristales grandes de ácido esteárico o sustancias inorgánicas con grandes tamaños de partícula.

De acuerdo al tamaño de partícula de la fase dispersa, las emulsiones pueden ser nombradas como: <<Zamacona A., 2001, p.9>>

- ◆ Macroemulsión ($> 0.1 \mu$)
- ◆ Microemulsiones ($< 0.1 \mu$; generalmente menor que 0.05μ)

2.1.1 MACROEMULSIONES

2.1.1.1 Definición

Las macroemulsiones son denominadas también como emulsiones; se conocen desde hace mucho tiempo ya que muchos productos naturales se presentan bajo esta forma: productos lácteos, látex, sebo, etc. Las macroemulsiones se utilizan como base para la elaboración de productos farmacéuticos o cosméticos que incorporan a la vez un aceite y una fase acuosa, ya sea por razones de:

- a) Consistencia (cremas)
- b) De degradación mecánica (pintura de labios)
- c) De sabor (emulsión de aceite de hígado de bacalao)

- d) De contacto (crema fría)
- e) De dosificación controlada (medicamentos, aporte energético), etc.

En lo que concierne a la biotecnología es probable que las emulsiones desempeñen un papel particularmente importante en los procesos de separación y de extracción (extracción líquido-líquido, flotación con gota de aceite). Las macroemulsiones son en efecto mucho más fáciles de romper o de separar que las microemulsiones y las micelas. << <http://www.firp.ula.ve/cuadernos/S311A> , Junio 2003. >>

2.1.1.2 Ventajas de las emulsiones

- a) Las emulsiones ofrecen un potencial de diseño de sistemas capaces de asegurar velocidades controladas de liberación de fármaco⁵⁸ y de proteger fármacos susceptibles de oxidación o hidrólisis. << Remington A., 1987, p.445>>
- b) Las emulsiones son buenos acarreadores de fármacos⁵⁹ lipofílicos debido a su biocompatibilidad y a su periodo extenso de estabilidad; además de que pueden ser fácilmente manufacturadas a una escala industrial empleando la tecnología establecida. << Nielloud F., Marti-Mestres G., 2000, p.2>>
- c) Las emulsiones se usan mucho en farmacia y en medicina. Entre éstas pueden encontrarse algunas preparaciones destinadas a la vía oral (emulsiones laxantes o vitamínicas) o la vía cutánea, así como las emulsiones de tipo acuoso utilizado en nutrición parenteral⁶⁰. La utilización de emulsiones semisólidas (cremas, ungüentos) por vía tópica. << Coloma R.B., 2001, p.90>>

⁵⁸ **La liberación del fármaco** es generalmente dependiente sobre la ruta de administración, de las características del fármaco, y del efecto requerido.

⁵⁹ Las consideraciones generales para un buen portador ó acarreador del fármaco son que debe ser biocompatible, biodegradable, de tamaño de partícula fina y uniforme, tener buena estabilidad, sea conveniente para dirigirse, además de ser aceptable farmacéuticamente.

⁶⁰ **Nutrición parenteral:** consiste en el aporte de sustancias nutritivas por vía intravenosa para satisfacer las necesidades nutricionales del paciente: fluidos, hidratos de carbono, grasas, proteínas, electrólitos, vitaminas y elementos traza. La nutrición parenteral tiene bastantes indicaciones en la práctica clínica habitual; se emplea en pacientes que no pueden utilizar su tracto gastrointestinal o cuando se desea que esté en reposo por cuestiones terapéuticas. Con ello se pretende mantener un estado nutricional óptimo en el paciente, previniendo la desnutrición. << Vila J., 2001, p.233>>

- d) Enmascaran los sabores desagradables de ciertos agentes medicinales para su administración oral. (si el fármaco ó principio activo es soluble en aceite)
- e) Pueden ser de uso pediátrico
- f) Son de Fácil administración
- g) Las emulsiones intentan mediante la formulación oral:
 - ◆ Mejorar la biodisponibilidad
 - ◆ Proporcionar una velocidad controlada en la liberación del principio activo.
- h) Las emulsiones intentan mediante la formulación tópica:
 - ◆ Ser fácilmente aplicadas y formuladas para eliminar manchas y oleosidad.
 - ◆ Ser portadoras de agua, lo cual es un excelente amortiguador para la piel. << www.pha.nu.ac.th/Doc/the_hlb_system, Mayo 2003. >>

2.1.1.3 Desventajas de las emulsiones

- a) Limitado a sistemas oleosos y combinados
- b) No se pueden administrar a pacientes inconscientes o cuando se requiere un efecto terapéutico inmediato.

2.1.2 MICROEMULSIONES

2.1.2.1 Definición

Una microemulsion es *"un sistema heterogéneo, que consiste en al menos un líquido inmiscible dispersado en otro. Las microemulsiones ó llamadas también como sistemas micelares hinchables consisten de sistemas transparentes de baja viscosidad el cual contiene un elevado porcentaje de aceite y agua, además de una elevada concentración (15-25%) de mezcla de emulsificantes."* << Florence A. T. and Attwood D., 1988, p.246 >>

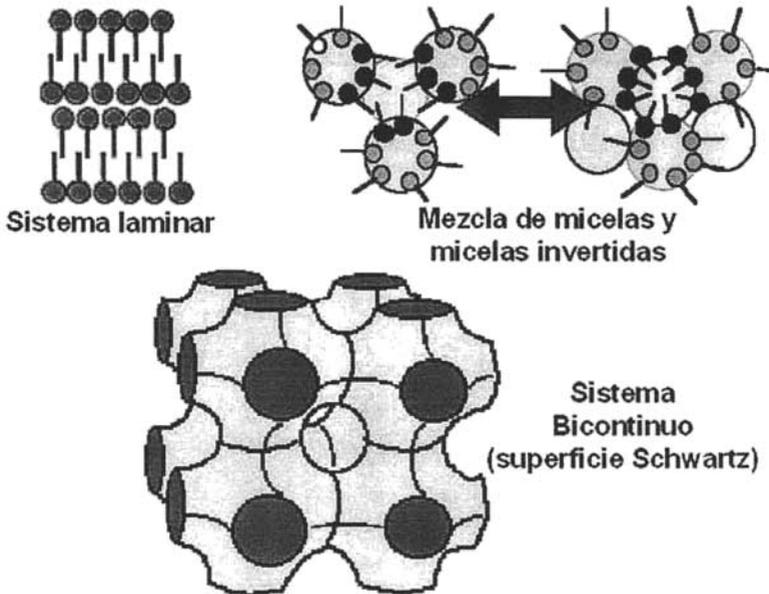


Figura 105.- Esquema de modelos de estructura para microemulsiones

<< www.firp.ula.ve/cuadernos/S201A.pdf, Mayo 2004>>

El término "Microemulsión" fue inventado por Schulman y Montagne para describir las emulsiones transparentes informadas antes por Bowcott. Schulman los describió como sistemas dispersos, con gotitas esféricas o cilíndricas en el rango de tamaño de 8-80nm. El tamaño de gotita en un microemulsión ($<0.15\mu\text{m}$) es generalmente más pequeño que la longitud de onda de la luz visible, y, por lo tanto, las microemulsiones son transparentes o, por lo menos, translúcidas., de manera que no tiende a coalescer. << AAPS/FDA

Workshop Committee, 1995, p.60 >>

Las microemulsiones son estabilizadas por el uso de una mezcla de agentes tensoactivos, uno de los cuales es una cadena de longitud corta (anfífilo), que posee una solubilidad de agua limitada (por ejemplo, el pentanol).

Las Microemulsiones son caracterizadas por la existencia de tensiones interfaciales ultra bajas y con frecuencia, por la presencia de las formas

cristalinas líquidas de la mezcla de agentes tensoactivos en la interfase de aceite-agua. << www.oup-usa.org/sc/0841234965/0841234965_01, Mayo 2003. >>

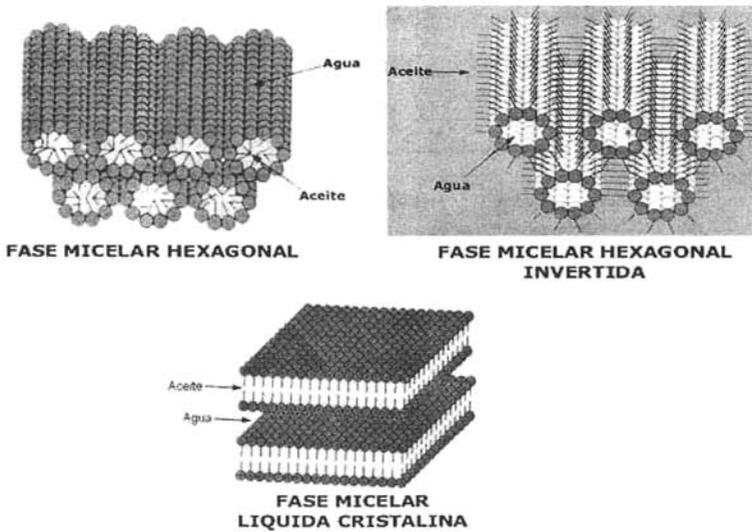


Figura 106.- Esquema de las fases de los agentes tensoactivos

<< Lochhead Y.R., 1994, pp.96-97>>

Las microemulsiones se distinguen claramente de las emulsiones "verdaderas" en que éstas son transparentes u opalescentes, merced a la dispersión extremadamente fina de los glóbulos de agua y aceite (con un tamaño aproximado de 30 - 300 nm). Los preparados son física y termodinámicamente estables y constan igualmente de aceite, agua, sustancias tensoactivas y eventualmente de un alcohol de bajo peso molecular. En general se requieren altas concentraciones de estabilizantes (>15 %) por ejemplo dioctil sulfocinato de sodio (aerosol OT). Sin embargo, estos materiales son generalmente irritantes, lo que pueden limitar su aplicación. El nombre Microemulsión, en ocasiones es restringido a sistemas en los cuales la talla de partícula de la fase dispersa tiene un tamaño lo suficientemente pequeño para que las propiedades físicas de ésta (aceite o agua) sean indistinguibles de aquellas que corresponden al volumen de la fase continua. Esto concuerda con la definición propuesta por Danielson y Lindman (1981) quienes consideraron una Microemulsión como un sistema de agua, aceite y

material activo de superficie el cual es óptimamente isotrópico y termodinámicamente estable como una solución líquida. El concepto de una microemulsión así descrita incluye soluciones micelares, micelas invertidas, núcleos o gotitas de agua y estructuras bicontinuas. (Ver figura 105)

La transparencia de microemulsiones surge de su pequeño diámetro de gota, típicamente menos de 140 nm. Tales diminutos glóbulos producen solamente dispersión de picos de luz visible cuando son comparados con aquellos glóbulos grandes de emulsiones normales (1-10 nm).

Una característica importante de microemulsiones desde el punto de vista de formulación es su estabilidad física y termodinámica.

En su forma simple, las microemulsiones son diminutos glóbulos de un líquido disperso en otro por virtud de la presencia de una combinación de surfactantes (surfactante primario y cosurfactante⁶¹) compatibles, pudiendo ser dispersiones de gotitas de aceite en agua (O/W) o gotitas de agua en aceite (W/O). Un requerimiento esencial para su formación y estabilidad física es la obtención de una bajísima tensión interfacial (γ).

2.1.2.2 Diferencias entre Microemulsiones y Macroemulsiones

- Una Microemulsión no es una emulsión que posee gotas muy pequeñas, sino es como una solución micelar donde las micelas están extremadamente hinchadas y se tocan entre ellas; además de que presentan una muy grande superficie de contacto agua-aceite donde se encuentra el surfactante adsorbido. << <http://www.firp.ula.ve/cuadernos/S311A>. >>
- La diferencia más importante entre emulsiones y microemulsiones es el tamaño de los glóbulos. En una microemulsión el tamaño del glóbulo esta

⁶¹ El **cosurfactante** es la segunda molécula anfifílica adicionada al surfactante primario para alcanzar el área interfacial requerida. La adición de una segunda molécula anfifílica puede tener efecto aditivo, provocando que la adsorción de una no sea desfavorable afectada por la otra y el mezclado no reduzca la disponibilidad de concentración de moléculas de surfactante. <<López O., 2002, p.6 >>

por debajo de $0.15 \mu\text{m}$ y el vehículo entero es transparente. La emulsión con grandes glóbulos, usualmente de varios micrómetros, es lechosa.

- Una diferencia esencial entre microemulsiones y emulsiones es que las primeras se forman espontáneamente durante la preparación (gracias a una cuidadosa selección de la proporción y la naturaleza de los estabilizadores) y, pueden no requerir exhaustivo trabajo mecánico para su formación.
- Otra de las distinciones que se tienen, es en cuanto a la estabilidad que poseen las microemulsiones de las macroemulsiones; ya que las emulsiones normales coalescen por un proceso conocido como maduración de Ostwald (transparencia del material de pequeñas gotitas a las más grandes), puesto que estos procesos llevan a una disminución del área interfacial y por lo tanto de la energía libre superficial del sistema. En las microemulsiones, la tensión interfacial es suficientemente baja para compensar la entropía de dispersión y los sistemas son termodinámicamente estables.

TABLA 13. CARACTERÍSTICAS DE LAS MACROEMULSIONES Y MICROEMULSIONES

<< www.oup-usa.org/sc/0841234965/0841234965_01, Mayo 2003. >>

Características	Macro	Micro
Componentes	Surfactante aceite-agua	Surfactante aceite-agua
Número de Surfactante	Uno ó más	Uno ó más (generalmente al menos dos)
Tipos de surfactante	Todos	Todos
Concentración del Surfactante	Bastante bajo	Bastante alto
Tamaño de gota	Micrómetros	$0.01-0.001 \mu\text{m}$
Estabilidad termodinámica	Inestable	Estable
Estabilidad de Almacenamiento	Depende de la formulación	Infinita

2.1.2.3 Selección de componentes para las Microemulsiones

La selección de componentes para microemulsiones de uso farmacéutico involucra principalmente la consideración de: Su toxicidad, por ejemplo si los sistemas son previstos para su utilización tópica, deben ser consideradas su irritabilidad y propiedades sensibilizantes. Entonces, aunque muchos surfactantes no iónicos presentan alta inocuidad para su uso tópico, su potencial utilización en microemulsiones para administración enteral o parenteral es muy limitado.

Los fosfolípidos, particularmente las fosfatidilcolinas (lecitinas) ofrecen una posible alternativa para su uso parenteral. La inclusión de una cadena de longitud corta o mediana de alcoholes como cosurfactantes limita su potencial uso, debido a su toxicidad y propiedades irritantes, además de que la evaporación de alcohol puede desestabilizar el sistema.

2.1.2.4 Tipos de surfactantes usados en las Microemulsiones

Las microemulsiones han sido clasificadas de acuerdo al surfactante usado en su formulación. Los surfactantes más comunes son:

- Catiónicos
- aniónicos
- no iónicos.

Muchos surfactantes no iónicos pueden producir microemulsiones con la adición de un cosurfactante. Los sistemas que han sido generalmente reportados son los producidos a partir de combinaciones de:

- a) Hidrocarbano
- b) Agua
- c) Un surfactante no iónico como por ejemplo, glicerol monooleato de propilenglicol, polioxietileno 23 lauril éter y polioxietilenglicol alquil éter.

El dioctil sulfosuccinato de sodio es utilizado como surfactante en la preparación de microemulsiones utilizadas como vehículos para la liberación de fármacos. La combinación de estos surfactantes aniónicos con surfactantes no iónicos en una Microemulsion permite la incorporación de grandes cantidades de agua en la preparación.

Es muy interesante la posibilidad de formar microemulsiones usando fosfolípidos en vista de la baja toxicidad de estos compuestos. La lecitina, por ejemplo es un fosfolípido, que es también ligeramente lipofílica para formar espontáneamente la curvatura media cero para microemulsiones balanceadas, sin embargo puede ser necesario ajustar el Balance Hidrófilo - Lipófilo (HLB) para desestabilizar las fases laminares líquido- cristalino, las cuales tienen una fuerte tendencia a formarse en estos sistemas.

La alteración del HLB se puede lograr por la adición de cadenas cortas de alcoholes, las cuales hacen al solvente polar menos hidrofílico. Por otro lado, la incorporación de estos cosolventes débilmente anfifílicos en las partes polares de las capas lipídicas incrementa el área de la cabeza lipídica polar para producir la curvatura espontánea requerida por las capas lipídicas; disminuyendo también la estabilidad de la fase laminar líquido- cristalino.

Un surfactante iónico, tal como dodecilsulfato de sodio, es soluble en agua, y a baja concentración se encuentra ionizado negativamente. Este comportamiento cambia cuando la concentración aumenta más allá de la Concentración Micelar Crítica (CMC). Aproximadamente todo el surfactante en exceso de esta concentración forma estructuras de asociación tipo cristales líquidos. En estos sistemas, las cadenas hidrocarbonadas constituyen la parte interna, mientras que los grupos polares son o están en la superficie. La micela tiene un diámetro de aproximadamente 50 Å. Este valor es aproximadamente 1 % de la longitud de onda de luz visible, y las micelas no pueden ser detectadas ópticamente, la solución es por lo tanto, transparente.

Los hidrocarburos, alcoholes de cadena larga, ésteres, ácidos carboxílicos, y otros compuestos orgánicos, los cuales son poco solubles en el agua, pueden ser incorporados y/o disueltos en la parte interna de la micela. En general, la solubilización micelar es limitada, se puede alcanzar una solubilización máxima del 10% por peso. La solubilización más alta se logra después de cambiar esta solución micelar a una Microemulsión, en la cual la solubilización puede alcanzar valores muy altos.

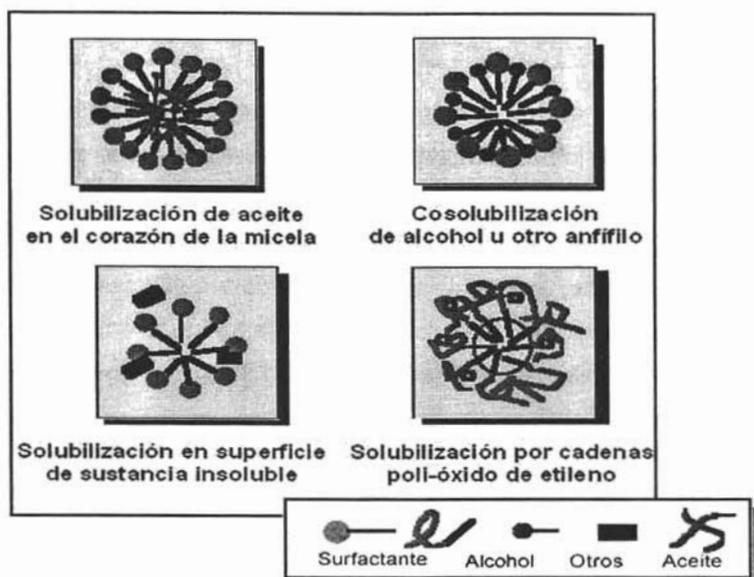


Figura 107.- Esquema de los diferentes tipos de solubilización micelar

<< www.firp.ula.ve/cuadernos/S201A.pdf, Mayo 2004>>

El cambio de la solución micelar a Microemulsión resulta de adicionar un cosurfactante, típicamente un alcohol de cadena media, tal como el pentanol. La presencia pentanol lleva a la formación de gotitas de microemulsión, en las cuales el hidrocarburo se localiza en el centro.

De la misma manera, el agua o solución acuosa de sustancias hidrosolubles pueden ser disueltas en fases de hidrocarburos para formar una microemulsión de agua en aceite (W/O) usando una combinación de surfactante iónico y un cosurfactante.

2.2 POR EL TIPO DE LA FASE EXTERNA E INTERNA

Las emulsiones también se clasifican de acuerdo al tipo de la fase continua y de la fase externa en:

- Emulsiones aceite en agua (o/w)
- Emulsiones agua en aceite (w/o)
- Emulsiones múltiples (o/w/o, w/o/w)

2.2.1 EMULSIONES ACEITE EN AGUA (O/W)

En las emulsiones aceite en agua, la fase interna está constituida por los componentes oleosos de la formulación, mientras que la fase externa por los ingredientes acuosos de la misma. Generalmente, en una emulsión de la fase externa constituye la mayor parte de la emulsión, aunque existen sistemas en los que esto no sucede, lo cual da como resultado emulsiones más inestables. La formación de la emulsión requiere generalmente poca energía, ya que en algunos casos se puede producir en forma espontánea. <<Zamacona A., 2001, p.10>>

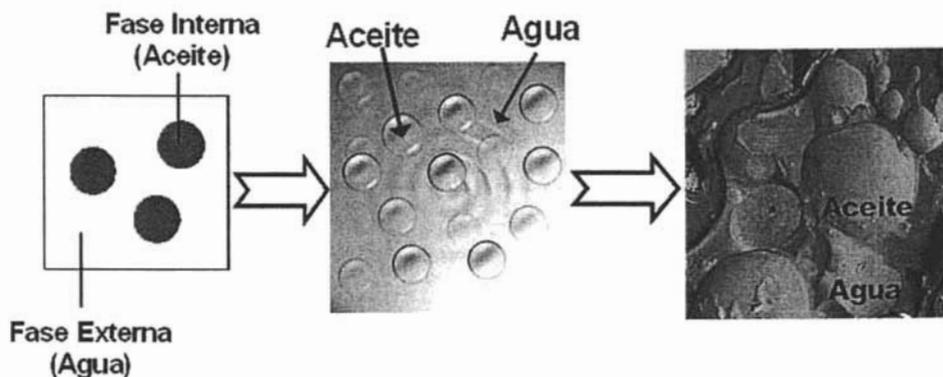


Figura 108. Estructura de una Emulsión Aceite en Agua (O/W)

<< http://www.eucerin.co.uk/product_info/galenics.html, Noviembre 2003>>

2.2.2 EMULSIONES AGUA EN ACEITE (W/O)

Las emulsiones agua en aceite, son gotas de agua (o fase hidrófila) dispersada en aceite (o fase lipófila) que se designan W/O. Un ejemplo de este tipo de emulsión es la mantequilla, cremas comestibles. La formación de las

emulsiones de w/o exige gran cantidad de energía y mucho tiempo. Se puede estabilizar añadiendo pequeñas cantidades de emulgente de o/w o cationes divalentes (magnesio, calcio) que tengan un efecto emulsionante. Este tipo de emulsiones son generalmente termolábiles.

El tipo de la emulsión depende de la naturaleza de los constituyentes, del modo de preparación de la emulsión y de las proporciones relativas de los constituyentes. En muchos casos, se puede transformar una emulsión aceite-agua y agua-aceite, o viceversa, por pequeñas modificaciones en el sistema. Este fenómeno se llama "inversión". La relación de volúmenes respectivos de las dos fases líquidas es una característica importante en una emulsión dada. Se puede a veces realizar la inversión cambiando simplemente esta relación. <<

<http://depa.pquim.unam.mx/~tunda/Emulsificantes>, Julio 2003. >>

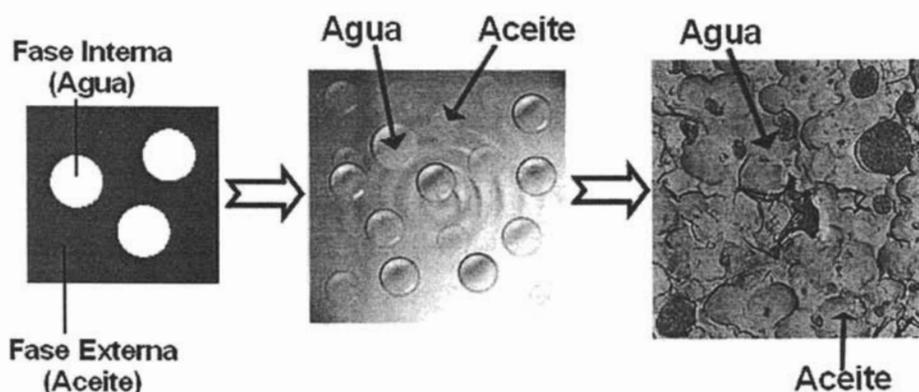


Figura 109.- Estructura de una Emulsión Agua en Aceite (W/O)

<< http://www.eucerin.co.uk/product_info/galenics.html, Noviembre 2003>>

2.2.3 EMULSIONES MULTIPLES

Las emulsiones múltiples son "sistemas complejos en los que la que la fase dispersa contiene a su vez gotas de otra fase". Estos sistemas pueden adquirir estructuras del tipo W/O/W y O/W/O.

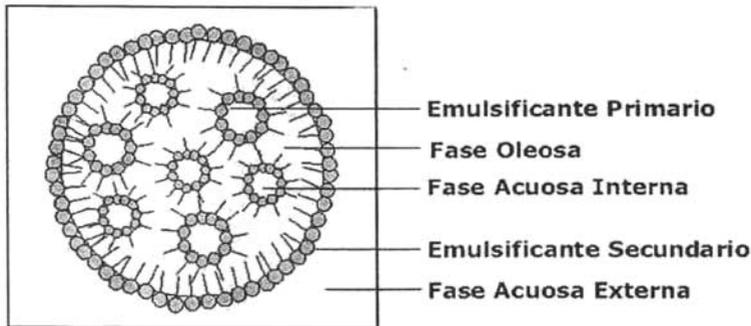


Figura 110.- Estructura de una Emulsión Múltiple W/O/W

<<<http://www.foods.leeds.ac.uk/research/colloid/Makhtar/akhtar.html>, Noviembre 2003>>

En una emulsión múltiple puede existir una emulsión agua en aceite y un aceite en agua simultáneamente. En estas emulsiones lo que se hace es formar una emulsión en la cual en la fase interna tiene dispersa una tercera fase (por ejemplo, una gota de agua incluida en otra de aceite que a su vez esta dispersa en agua (W/O/W). A menudo se utiliza un segundo paso en el procedimiento para la preparación de las emulsiones múltiples. En la primera etapa W/O (ó O/W) la emulsión primaria es formada usando un emulsificante conveniente. Esta etapa es más adelante emulsificada en agua (ó aceite) durante la segunda etapa hasta formar la emulsión W/O/W (ó O/W/O). Como en emulsiones simples, se han identificado una cantidad de factores a medida que la estabilidad está siendo afectada, incluyendo el método de preparación, la naturaleza de los materiales incluidos en particular los electrolitos, fase de volúmenes, concentraciones además del tipo de emulsificante.

2.2.3.1 Ventajas de las emulsiones Múltiples

- ◆ Las emulsiones Múltiples (W/O/W), que fueron una vez considerados simplemente como una investigación inmediata de la temperatura de inversión de fases (TIP)⁶² en emulsiones simples, ahora están siendo

⁶² La TIP (Temperatura de inversión de fases) es aquella a la cual una emulsión cambia de signo, su valor depende de la naturaleza de la fase oleosa, de los tensoactivos y de su

intensamente investigados como vehículos parenterales para la liberación controlada de fármacos. Su formulación y estabilidad se han resumido en recientes revisiones.

- ◆ Suelen utilizarse en productos con efectos de emoliencia prolongada, para la protección de biológicos sensibles, o para evitar la interacción de materiales que son incompatibles entre sí.
- ◆ Las emulsiones múltiples también se utilizan para formas posológicas más eficaces, para preparaciones parenterales. << Swarbrick J. and Boylan J.C., 1992, p.172; Remington A., 1987, p.446>>

2.2.3.2 Desventajas de las emulsiones Múltiples

- ◆ Por la estructura compleja que poseen las emulsiones múltiples, presentan problemas en cuanto a su estabilidad a largo plazo.
- ◆ Las emulsiones múltiples tienden a inestabilizarse con mayor facilidad, y pueden quedar únicamente como una emulsión agua en aceite o viceversa.
- ◆ Los sistemas de emulsiones múltiples son problemáticos al producirlos en escala industrial.

2.2.4 ELECCIÓN DE LAS FORMAS DE EMULSIÓN SEGÚN LA VÍA DE ADMÓN

- ◆ Para administración Oral
 - a) Emulsión tipo O/W
- ◆ Para administración Intravenosa
 - A) Emulsión tipo O/W
 - b) Emulsión tipo W/O
 - c) Emulsiones W/O/W y las microemulsiones
- ◆ Para administración Intramuscular
 - a) Emulsiones O/W/O y W/O/W
- ◆ Para aplicación externa
 - a) Emulsión O/W
 - b) Emulsión tipo W/O

concentración además de otros adyuvantes. Cuando se produce la inversión de fases, se observan cambios en la viscosidad y conductividad eléctrica de la emulsión.

3. PROPIEDADES DE LAS EMULSIONES

3.1 TAMAÑO DE GOTA Y DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑOS

Las partículas que forman la fase interna de las emulsiones son polidispersas y el promedio de sus tamaños son usados a menudo para clasificar a la emulsión. En las emulsiones bien elaboradas, los glóbulos de la fase interna son de una medida idéntica, que en general, varía según la emulsión, de 0.5 a 50 μm . Sin embargo las propiedades de la emulsión no dependen solo del diámetro promedio, sino de la distribución del tamaño de sus gotas, forma que ayuda a describir la geometría de una emulsión. << Coloma R. B., 2001, p.91>>

3.1.1 HISTOGRAMA Y DEFINICIONES

El tamaño promedio de gota $\langle a \rangle$, puede calcularse de diferentes formas según que el fenómeno de interés se relacione con el número de gota, su superficie o su volumen. En cada caso, se usará un algoritmo adecuado. Se divide la escala de diámetro en diferentes clases "i" ($i=1, 2, 3\dots n$) y se cuenta el número de gotas " n_i " correspondientes a la clase "i", cuyo diámetro representativo es " a_i " (en general el centro del intervalo). Un histograma es un gráfico que corresponde a " n_i " ó " $n_i / \sum n_i$ " en función de " a_i ". El gráfico acumulado o integral del anterior se llama histograma acumulativo.

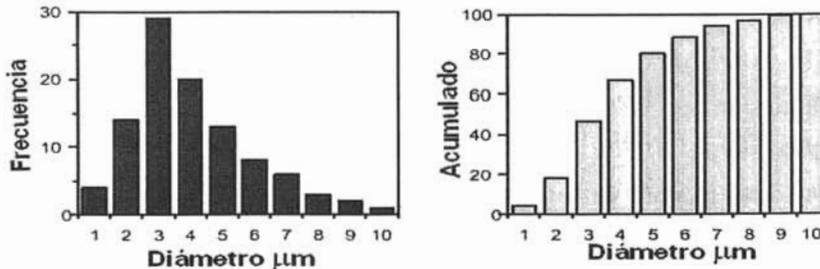


Figura 111.- Histogramas diferencial y acumulativo de una distribución de tamaño de partículas <<www.firp.ula.ve/cuadernos/S747B.pdf, Mayo 2004>>

La frecuencia relativa o fracción de ocurrencia "f i ", se define como el número de gotas perteneciente a la clase "i" dividido por el número total de gotas.

$$f_i = \frac{n_i}{\sum n_i} \quad (8.1)$$

Las distribuciones del tamaño de gota en emulsiones farmacéuticas son importantes a partir de la estabilidad y en consideraciones biofarmacéuticas. Cuanto más grande es el tamaño de partícula, mayor es la tendencia a unirse, generando un aumento en el tamaño de la gota. Así generalmente las finas partículas aumentan la estabilidad. Las distribuciones de tamaño son influenciadas por las características del emulsificante así como por el método de fabricación<< Swarbrick J. and Boylan J. C., 1992, p.153>>

3.1.2 VARIACION DE LA DISTRIBUCION

La experiencia muestra que si la emulsión ha sido producida por un proceso de agitación único, su distribución de tamaño de gota se aproxima a una ley normal o log-normal.

Los diferentes casos indicados en la figura 112 ilustran las tendencias generales. Cuando la agitación aumenta, o cuando la tensión interfacial disminuye, o cuando la viscosidad de la fase dispersa disminuye:

- 1.- La distribución se desplaza hacia más pequeños diámetros: los diámetros medios disminuyen.
- 2.- La distribución se torna más angosta. Se dice que su polidispersidad disminuye, y que tiende a ser más monodispersa.
- 3.- La distribución se torna más asimétrica, pasando típicamente del caso de una ley normal a una ley log-normal. En general las emulsiones finas poseen una distribución log-normal y por tal razón se usa una gráfica especial para representarlas.

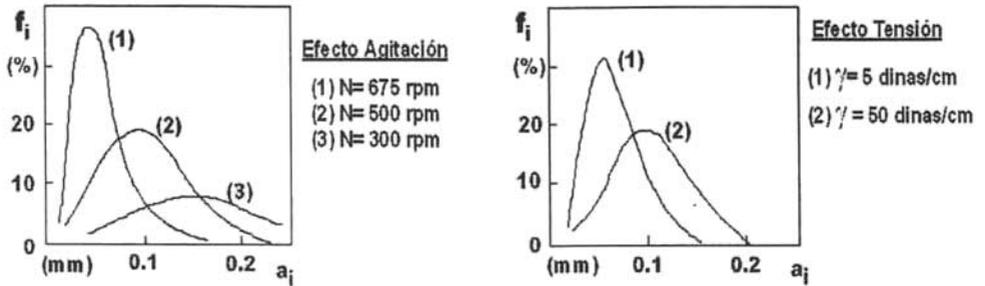


Figura 112.- Distribución de tamaños de gotas en función de la velocidad de agitación y de la tensión interfacial <<www.firp.ula.ve/cuadernos/S747B.pdf, Mayo 2004>>

3.2 PROPIEDADES REOLOGICAS DE LAS EMULSIONES

El comportamiento reológico de las emulsiones es un tema importante, no solo debido a su influencia sobre el tacto y la aceptabilidad para el consumidor, sino también debido a su repercusión en el proceso de fabricación. La ciencia de la reología esta relacionada con la materia que se deforma o fluye por fuerzas aplicadas. Gran parte de las emulsiones se consideran flujos "no newtonianos". Las emulsiones presentan cierto grado de comportamiento tixotrópico, aunque no siempre se logra la recuperación completa de la viscosidad inicial. Aunque también pueden presentar comportamiento Pseudoplástico. << Wilkinson J.B., Moore R.J., 1990, pp.832-834 >>

La viscosidad es otra propiedad importante de las emulsiones. Algunas de sus características importantes son:

1. La viscosidad aumenta con la concentración de la fase dispersa y puede llegar a tener valores tal que el sistema se comporte como un sólido. Para estos sistemas que dan (siguiendo la concentración) emulsiones aceite-agua y agua-aceite la curva de viscosidad en función de la relación de volúmenes podrá presentar un máximo en las cercanías del punto de inversión.
2. La viscosidad de las emulsiones puede ser afectada de manera sorprendente por cambios relativamente mínimos en la naturaleza y en la concentración del emulsificante.

3. La viscosidad de las emulsiones está directamente ligada a la estructura⁶³ y a la relación en volúmenes de las fases dispersa y continua.
4. Una viscosidad elevada disminuye la frecuencia de colisiones entre los glóbulos dispersados y por tanto la energía de colisión por lo que resulta ser favorable a la estabilidad de la emulsión. <<

<http://depa.pquim.unam.mx/~tunda/Emulsificantes.html>, Julio 2003. >>

TABLA 14. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA VISCOSIDAD DE LAS EMULSIONES

<<Remington A., 1987. p. 450 ; Lissant K., 1984, pp.83-94>>

FASE INTERNA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Concentración de volumen (ϕ); interacción hidrodinámica entre glóbulos; floculación que lleva a la formación de agregados de glóbulos. 2. Viscosidad (η_1); deformación de glóbulos en corte 3. Tamaño de los glóbulos y distribución por tamaño, técnica usada para preparar la emulsión; tensión interfacial entre las dos fases líquidas; comportamiento de los glóbulos en corte: interacción con la fase continua; interacción entre glóbulos. 4. Constitución química.
FASE CONTINUA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Viscosidad (η_0) y otras propiedades reológicas 2. Constitución química; polaridad, pH; energía potencial de interacción entre glóbulos 3. Concentración de electrolito si el medio es polar
AGENTE EMULSIONANTE	<ol style="list-style-type: none"> 1. constitución química; energía potencial de interacción entre glóbulos. 2. Concentración y solubilidad en las fases interna y continua; tipo de emulsión; inversión de la emulsión; solubilización de las fases líquidas en micelas. 3. Espesor de la película adsorbida alrededor de los glóbulos y sus propiedades reológicas; deformación de glóbulos en corte; circulación de líquido dentro de los glóbulos. 4. Efecto electroviscoso.
AGENTES ESTABILIZADORES ADICIONALES	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pigmentos; hidrocoloides; óxidos hidratados; efecto sobre las propiedades reológicas de las fases líquidas, y región limitante interfacial.

⁶³ La viscosidad estructural es cuando la emulsión se transforma de tal modo que tiene una consistencia similar a pasta, y el examen al microscopio muestra que la forma esférica habitual de las gotitas de la fase interna se vuelven angulares y se distorsionan. Puede lograrse con emulsiones de cualquier tipo. Debe destacarse que el aire atrapado en la emulsión puede ocasionar un considerable aumento en la viscosidad aparente, particularmente si está muy finamente dividido. << Wilkinson J.B., Moore R.J., 1990, p.822 >>

3.2.1 FACTORES QUE INFLUYEN EN LAS PROPIEDADES REOLÓGICAS DE UNA EMULSIÓN

Los factores que influyen en las propiedades reológicas de una emulsión son:

- a) Concentración del Volumen de la Fase Dispersa
- b) Distribución y tamaño de gotas
- c) Componentes de la emulsión
- d) Envejecimiento

Para emulsiones de bajo volumen de fase interna, la consistencia de la emulsión es generalmente similar a la de la fase continua. Las emulsiones w/o son generalmente más espesas que las emulsiones o/w, y la consistencia de un sistema o/w es incrementada por la adición de gomas y otros agentes de espesamiento que imparten características de flujo plástico o Pseudoplástico. Algunos emulsificantes interactúan en el agua para formar una fase continua viscoelástica que da cremas semisólidas de tipo o/w. << Swarbrick J. and Boylan J.C., 1992, p.153>>

a) Concentración del Volumen de la Fase dispersa

Existe una relación proporcional entre la fracción volúmica de fase interna y la viscosidad aparente. A concentraciones menores de un 74 %, las gotas de una emulsión no están en contacto y no se interfieren en su movimiento. Al aumentar la concentración, se irán produciendo mayores interferencias entre las gotas, con lo que el flujo se hace más difícil.

Un empaquetamiento tan elevado de las gotas que dificulte seriamente el flujo se manifestará en una viscosidad muy elevada, y se requerirán grandes fuerzas de cizalla para vencer la resistencia de flujo que opone esta estructura tan densa. Si se continúa añadiendo fase interna, se produce una inversión de la emulsión, se observa una reducción brusca de la viscosidad, por ejemplo se puede pasar de una consistencia tipo pomada a la de una crema fina.

Las medidas de viscosidad de las emulsiones ilustran, los cambios que se producen en su estructura al incrementarse la concentración de fase interna. La inversión de fases se manifiesta en una discontinuidad del valor de la viscosidad. Sin embargo, si la fase interna supone menos de un 70 % el tamaño de las gotas tiene poca influencia en la viscosidad. El punto de ruptura de una emulsión aumenta de forma brusca con la fracción de volumen de fase interna.

Si se aumenta la concentración de volumen de la fase dispersa



La viscosidad de la Emulsión aumenta

Casi por arriba del 70 %



Inversión de Fases

b) Distribución y tamaño de gotas

La distribución y tamaño de gotas tienen una influencia sobre la viscosidad de las emulsiones. Sin embargo es prácticamente imposible estudiar estos factores independientemente, ya que para variar dicho tamaño o distribución se deben variar otros factores como la tensión interfacial o el tipo y la concentración de surfactante.

Sin embargo el estudio con partículas sólidas de látex de tamaño muy bien definido permite corroborar las tendencias observadas con las emulsiones.

- ◆ La viscosidad de una emulsión se puede aumentar disminuyendo el tamaño de glóbulo, cuando la proporción de fase interna es elevada, una disminución del tamaño del glóbulo produce un incremento de viscosidad, la cual incide sobre la estabilidad del sistema.
- ◆ Si las gotas poseen un tamaño uniforme es fácil que produzca un empaquetamiento ordenado y compacto, en cambio, una gran dispersión de tamaños dificulta el ordenamiento y, por tanto, reduce el grado de

empaquetamiento, lo cual facilita el movimiento de las gotas. Entre más amplia sea la distribución de tamaño de gota, menor será la viscosidad.

- ◆ Una emulsión monodispersa posee una viscosidad mayor que una emulsión polidispersa.
- ◆ En cuanto al punto de ruptura, éste es proporcional a la tensión interfacial existente en el sistema e inversamente proporcional al radio de la gota.

La polidispersidad se refiere, no solo a la amplitud de la distribución, sino también a su forma. Cuando se mezclan dos emulsiones de mismo contenido de fase interna pero de tamaños muy diferentes, la distribución resultante presenta dos picos; se dice que es una emulsión bimodal. Si estos dos picos son suficientemente separados se puede obtener una reducción considerable de la viscosidad, la cual se debe a que las gotas pequeñas se ubican entre las grandes.

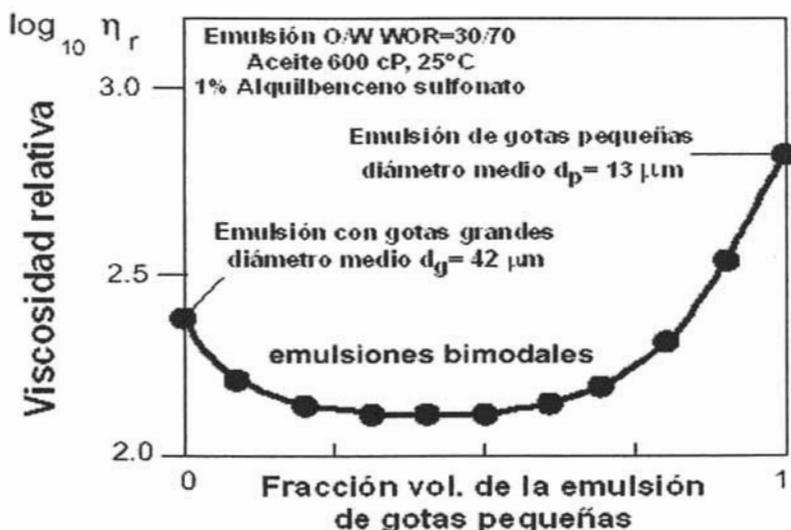


Figura 113.- Viscosidad aparente de una emulsión obtenida al mezclar las dos emulsiones bases de diámetros medios diferentes (d_p y d_g)

<<www.firp.ula.ve/cuadernos/S747B.pdf, Mayo 2004>>

En la figura 113, se ilustra el fenómeno de emulsiones bimodales, donde la emulsión de gotas más finas posee una viscosidad mayor que aquellas de gotas más grandes. La diferencia no es muy grande porque la distribución de tamaño de gotas de una emulsión más fina es más polidispersa que la distribución de tamaño de gotas de la emulsión gruesa. Al mezclar las dos emulsiones (de mismo contenido de fase interna) en diferentes proporciones se puede obtener una emulsión que presenta un mínimo de viscosidad (menor que la viscosidad de cualquiera de las emulsiones de base). Este fenómeno se ha estudiado también en suspensiones sólidas.

c) Componentes de la emulsión

- ◆ La viscosidad de la fase continua tiene una repercusión considerable sobre la emulsión. Es la composición de esta fase la que se suele alterar para modificar las propiedades reológicas de la emulsión, por ejemplo mediante la adición de los hidrocoloides.
- ◆ La viscosidad de la fase interna no suele tener gran influencia sobre la emulsión.
- ◆ La naturaleza y la concentración de los agentes emulsificantes pueden ejercer un efecto sobre la viscosidad por varios mecanismos :
 1. Por su efecto sobre el tamaño y distribución de gotas.
 2. Sobre las fuerzas de interacción entre las gotas
 3. Por su influencia sobre las propiedades reológicas de la interfase y de las otras fases.

La acumulación de agentes emulsificantes en la interfase puede ser en ocasiones tan elevada que desarrollan zonas de emulsión con propiedades reológicas diferentes que en el resto de la misma. Por ejemplo: la interfase puede comportarse como no- newtoniana o plástica, mientras que las fases oleosas y acuosas se comportan como newtonianas. Una interfase plástica, que actúa como un sólido a bajas fuerzas de cizalla proporciona gran estabilidad a una emulsión, ya que previene la coalescencia.

d) Envejecimiento

La viscosidad de las emulsiones suele aumentar con el tiempo de almacenamiento. Como ejemplo, si durante el almacenamiento se ha producido la floculación del sistema se suele observar un aumento en la viscosidad.

3.2.2 IMPORTANCIA DE LAS PROPIEDADES REOLÓGICAS DE UN PRODUCTO TERMINADO

La medida de las propiedades reológicas de las emulsiones tiene interés por varias razones:

- ◆ Es necesario que posean cierta consistencia, de forma que se mantengan en el lugar de aplicación durante el tiempo necesario.
- ◆ Es necesario que puedan fluir en determinadas circunstancias, (para lograr una agitación fácil durante su preparación, proporcionar su extensión sobre una superficie a la formación de cremas).
- ◆ La consistencia y textura de una emulsión farmacéutica o cosmética puede ser un factor crítico en lo relativo a su aceptación por el paciente.
- ◆ Es importante que en una emulsión posea propiedades tixotrópicas. Así obtendrá un producto que podrá fluir sin que se requiera excesivo aporte de energía.
- ◆ El cambio en la viscosidad aparente debe ser rápido y reversible, de forma que se eviten procesos de formación de cremas y de coalescencia durante el almacenamiento.
- ◆ Es importante considerar que a elevadas velocidades de cizalla se puede destruir la estructura de una emulsión.

Se ha observado que una emulsión recién preparada tarda cierto tiempo en alcanzar la viscosidad que le corresponde. Por ello, es mejor esperar algunas horas (24 – 48 h) antes de efectuar los controles reológicos sobre el producto.

4. APLICACIONES DE LAS EMULSIONES EN FARMACIA

4.1 ADMINISTRACIÓN DE EMULSIONES POR DIFERENTES VÍAS

Virtualmente las emulsiones son administradas por diferentes vías de administración, con el fin de poder liberar al fármaco en su sitio de acción. Estas vías incluyen las rutas tópicas, orales, parenterales, pulmonares, y oftálmicas. Los sistemas de emulsión también han sido utilizados extensamente por los farmacéuticos como vehículos o matrices en formulaciones.

4.2 EMULSIONES COMO FORMA DE DOSIFICACION ORAL

La utilidad de las emulsiones administradas oralmente reside en:

- Su eficiencia (en la absorción⁶⁴ y optimización de la biodisponibilidad del fármaco)
- Su aceptabilidad por parte del paciente cuando ingieren agentes medicinales que poseen sabores desagradables. << Cabafias Ma. I., 1999, p.36 >>

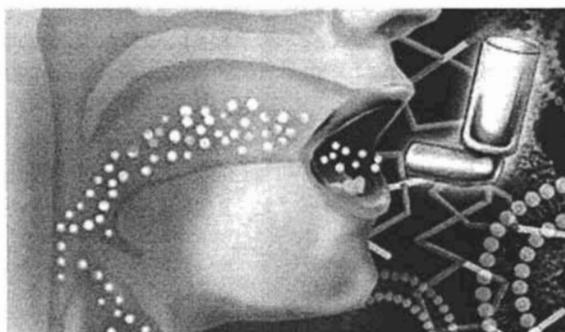


Figura 114.- Imagen de la administración oral de un medicamento en forma de emulsión

<< http://www.dres.dnd.ca/ResearchTech/Products/CB_PRODUCTS/RD2002_2DrugDelSchematic_f.jpg, Noviembre 2003 >>

⁶⁴ Se ha demostrado que algunos fármacos son más fácilmente absorbidos cuando son administrados oralmente en forma de emulsiones. Igualmente ha sido reportado que moléculas normalmente inabsorbibles, tales como la insulina y heparina, son absorbidos cuando son incorporados dentro de emulsiones, por ejemplo cuando son formulados como emulsiones múltiples. Esto implica que también las emulsiones pueden ser capaces de modificar los procesos de absorción aunque los mecanismos para este no sean claros. << Swarbrick J. and Boylan J.C., 1992, p.140 >>

4.3 EMULSIONES COMO FORMA DE DOSIFICACION TÓPICA

- ☑ Las emulsiones farmacéuticas son actualmente usadas externamente como vehículos tópicos para la aplicación a la piel y a las membranas de MUCOSA. << Lieberman H.A., Martin M., Banker G.S., 1996, p.67>>



Figura 115.- Aplicación tópica de algunas emulsiones dermatológicas
 << http://www.eucerin.co.uk/product_info/galenics.html ; <http://www.bmb.psu.edu/courses/biscioo4a/tissues/skin.jpg>>>

Las emulsiones dermatológicas para uso externo son descritas por sus categorías farmacéuticas como:

1. Pomadas ó Ungüentos
 - Pueden ser Medicinales
 - No Medicinales (Bases para Pomadas)
2. Lociones
3. Cremas

TABLA 15. EMULSIONES DERMATOLÓGICAS PARA USO EXTERNO

Emulsiones Dermatológicas	Definición	Características
Pomadas ó Ungüentos	Son sistemas dispersos semisólidos destinados para la aplicación tópica a la piel o ciertas membranas mucosas con el fin de ejercer una acción local o de dar lugar a la penetración cutánea de los medicamentos que contienen.	<p>1. Constan de un excipiente de una sola fase en el que se pueden dispersar sólidos o líquidos.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Hidrófobas (lipófilas) ➤ Absorbentes de agua ➤ Hidrófilas <p>2. Clasificación de los excipientes y Bases para Pomadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇨ Sistemas W/O <ol style="list-style-type: none"> 1.Excipientes hidrófobos[Vaselinas y Parafinas, aceites vegetales, siliconas, diversas ceras] 2.Bases de Absorción (anhidas) [Lanolina anhidra, Petrolatum hidrofillicum USP] 3.Emulsiones W/O[lanolina, Cold-creams] ⇨ Sistemas O/W <ol style="list-style-type: none"> 1.Bases emulgentes O/W (anhidas) 2.Emulsiones O/W 3.Excipientes hidrófilos
Cremas	Son sistemas semisólidos (viscosos), o emulsiones agua en aceite o aceite en agua, y en la mayor parte se usan tópicamente.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Es de fácil esparcimiento y de fácil eliminación que las pomadas <p>Por ejemplo las ventajas que tienen las cremas o/w es que fácilmente se pueden frotar en la piel, se mezclan con exudados acuosos, y son fácilmente quitados de la superficie de la piel por lavamiento. En contraste, las emulsiones w/o aunque no son fácilmente quitados por lavamiento, hidrata la piel por oclusión, un factor importante en la absorción del fármaco y son generalmente más fáciles para extenderse por encima de heridas dolorosas.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Son multifásicas constituidas por dos fases, una lipófila y otra acuosa. <ul style="list-style-type: none"> ⇨ Hidrófobas ⇨ Hidrófilas
Pastas	Contienen elevadas proporciones de sólidos finamente dispersos en el excipiente por lo que generalmente su consistencia es bastante elevada	<ul style="list-style-type: none"> ➤ No son suavizantes después de la aplicación

4.4 EMULSIONES COMO FORMA DE DOSIFICACION PARENTERAL

Las emulsiones parenterales son empleadas en farmacia por su gran variedad de aplicaciones que aporta al bienestar del paciente, como son:

- ☑ La utilización de emulsiones lipídicas estabilizadas por fosfolípidos como fuente de energía (kcal por gramo de grasa) y como fuente de ácidos

grasos esenciales para el tratamiento peroperatorio del paciente quirúrgico desnutrido (cuando éste no puede ser alimentado por vía enteral u oral).

- ☑ Las emulsiones lipídicas estabilizadas por fosfolípidos se han considerado también como vehículos para la liberación del fármaco, especialmente para aquellos fármacos (barbitúricos, anfotericina B, fluorocarbonos, diazepam) con estabilidad ó solubilidad limitada al agua, y, cada vez más, para la liberación controlada del fármaco en los sitios específicos del cuerpo. <<

Lieberman H.A., Martin M., Banker G.S., 1996, p. 71>>

- ☑ Las emulsiones parenterales estériles se utilizan extensivamente para la administración intravenosa de grasas, carbohidratos, y vitaminas en pacientes desnutridos. << Swarbrick J. and Boylan J.C., 1992, p.139>>

- ☑ Las emulsiones de aceite en agua(O/W) y agua en aceite (W/O) son utilizadas como sistemas de liberación de fármaco parenteral al igual que sus correspondientes emulsiones múltiples (W/O/W y O/W/O).

- ☑ Las emulsiones aceite en agua se emplean con mayor frecuencia para la administración parenteral. Estas emulsiones de aceite vegetal en agua se les conoce como emulsiones lipídicas en nutrición artificial y actualmente están disponibles en el comercio con tamaños de gotita (aproximadamente de 0,5-2 μm) similares a los quilomicrones⁶⁵.

- ☑ Las emulsiones submicrónicas⁶⁶; se han utilizado por casi 40 años en la nutrición parenteral y actualmente se han introducido como vehículo para la liberación de fármacos no polares cuya administración intravenosa es obstaculizada por su baja solubilidad en el agua. << Sznitowska M., 2002, p.489; Petersson

T., Siekmann B., Lundquist S., Malmsten M., 2001, p.393>>

⁶⁵ **Los quilomicrones** son partículas de grasa natural encontradas en la sangre. Estos quilomicrones son esferas de 0,08 a 0,50 μm que consisten de un núcleo central de triglicéridos y de una capa externa de fosfolípidos que contienen algunas apolipoproteínas.

⁶⁶ **Las emulsiones submicrónicas** pueden ser definidas como dispersiones finas de tamaños de gota en el rango de 200- 500 nm, estabilizadas con fosfolípidos como el principal agente emulsificante. Existen Varios estudios que están en marcha para desarrollar emulsiones submicrónicas no solamente para la liberación (repartición) parenteral, sino también para ocular, cutánea u oral. Se han diseñado sistemas de liberación de emulsión submicrónica para mejorar la disponibilidad biológica de varios ingredientes activos que están siguiendo la administración oral.



Figura 116.- Administración parenteral de emulsiones lipídicas

<< Enciclopedia Microsoft® Encarta® 2000 >>

4.5 FUTUROS AVANCES EN LA APLICACIÓN DE EMULSIONES

Los avances notables en la aplicación de emulsiones, se han hecho controlando y comprendiendo el comportamiento de una emulsión in vivo. Esto incluye:

- ☑ La retención controlada de fármacos en presencia de líquidos biológicos.
- ☑ Controlando la permanencia de la partícula en la circulación de la sangre u otros compartimientos en el cuerpo.
- ☑ Mejorando la respuesta de los glóbulos de aceite por células blanco.

Esto ha facilitado la aplicación de un amplio rango de fármacos en emulsiones para el tratamiento y prevención de enfermedades clínicas; particularmente en áreas tales como:

- ☑ La quimioterapia de cáncer
- ☑ La terapia antimicrobiana
- ☑ Vacunas

CAPITULO 9. ELABORACIÓN DE EMULSIONES

1. COMPONENTES DE LA FORMULACION

Es importante conocer cuales son los ingredientes que componen a una emulsión así como la función que desempeña cada uno estos dentro de la formulación. Se debe de considerar la toxicidad, el costo y las incompatibilidades químicas de los ingredientes así como los detalles de procesamiento que afectan variables tales como la distribución del tamaño de gota, la reología que controla la estabilidad del producto terminado y la respuesta terapéutica. Se puede elegir la composición de la fase interna y externa de una emulsión para mejorar y conferir solubilidad y/o estabilidad al fármaco incorporado. Esta composición también podría estar diseñada para afectar la biodistribución o el índice terapéutico. Para estos usos, las consideraciones generales referentes a la selección del excipiente y las concentraciones óptimas son presentadas a medida que se relacionan con la fase oleosa, la fase acuosa y los emulsionantes. << Floyd A., 1999, p.136; Swarbrick J. and Boylan J.C., 1992, p.143 >>

Los componentes que conforman a la emulsión son los siguientes:

- a) Principio Activo
- b) Fase Oleosa
- c) Fase Acuosa
- d) Emulsificantes
- e) Otros:
 - Antioxidantes
 - Conservadores
 - Colorantes
 - Cosolvente
 - Saborizantes
 - Esencias

a) Principio activo

Se entiende por principio activo a la sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento. <<NOM-059-SSA1-1993; Arias T., 1999, p.178>>

TABLA 16. EJEMPLOS DE FÁRMACOS INCORPORADOS EN LAS MACRO Y MICROEMULSIONES

<< Lieberman H.A., Rieger M.M., Banker G. S., 1996, pp. 95-96>>

Fármaco	Formulación	Ruta de Administración
Anfotericina B	o/w	Intravenosa
Agentes Antinflamatorios	o/w (emulsiones submicrónicas)	Tópica
Agentes antineoplásticos	o/w	Parenteral
Ácidos barbitúricos	o/w	Intravenosa
Diazepam	o/w o/w emulsión submicrónica	Intravenosa
Estradiol	microemulsión	Tópica
Hidrocortisona	microemulsión	Tópica
Lidocaina	o/w	Intravenosa
Naproxen	o/w emulsión submicrónica	Tópica
Taxol	o/w	Parenteral
Pentobarbital	o/w	Intravenosa

b) Fase oleosa

Esta fase está constituida por compuestos no polares que generalmente no son compatibles con el agua. Los aceites usados en la preparación de emulsiones farmacéuticas son de varias clases de grupos químicos, que incluyen materiales tales como: grasas, aceites, ceras y todos sus derivados, incluyendo alcoholes y ácidos grasos, ésteres, hidrocarburos, y glicéridos. <<

Schueler R. and Romanowski P., 1998, p. 40>>

¿CUÁLES SON LOS ASPECTOS QUE SE DEBEN CONSIDERAR EN LA COMPOSICIÓN DE LA FASE OLEOSA?

- La fase oleosa, puede estar constituida por el principio activo, en cuyo caso está determinado tanto el componente como su concentración. Algunas veces el aceite es simplemente un portador del principio activo.
- El aceite se escogerá de acuerdo a la vía de administración y teniendo en cuenta las modificaciones que puede ocasionar la viscosidad, consistencia, liberación de principio activo y otras propiedades de la emulsión.
- Cuando se propone una formulación, es necesario considerar la pureza y el costo del aceite. Los aceites deberán ser estables y no tóxicos
- Cuando se formulan emulsiones lipídicas, la fase oleosa deberá de estar constituida por triglicéridos⁶⁷ de cadena larga (LCT) o de una mezcla de estos con triglicéridos de cadena media (MCT). Por ejemplo en emulsiones parenterales estos son los únicos aceites que han demostrado la aceptabilidad comercial a largo plazo y son establecidos en varios productos aprobados por la FDA.
- Se debe de eliminar o reducir la oxidación durante el proceso y almacenaje de aceites (en particular los de origen vegetal); debido a que están expuestos a la autooxidación con una subsecuente rancidez. Por ejemplo:
 1. El uso de Antioxidantes (como es el caso del α -tocoferol), se puede incorporar para prevenir la oxidación del aceite o inhibir este proceso de degradación.
 2. Deben de evitarse los envases de plástico, puesto que son permeables al oxígeno.

⁶⁷ **Triglicéridos:** Los triglicéridos de cadena larga (LCT) se derivan de las fuentes vegetales tales como aceite de soja o aceite de alazor, mientras que los triglicéridos de cadena media (MCT) son obtenidos por la reesterificación de los ácidos grasos fraccionados del aceite de coco con la glicerina. En algunas emulsiones lipídicas, los MTC se utilizan conjuntamente con los LCT [Lipofundin MCT / LCT 10% y 20 %], porque proporcionan una mayor fuente de energía. Para la solubilización del fármaco, está reportado que los MTC son 100 veces más solubles en agua que los LTC y pueden tener una capacidad mejorada a la solubilización<< Floyd A., 1999, p. 136>>

TABLA 17. ACEITES MÁ S COMÚNMENTE ENCONTRADOS EN LA LITERATURA EMPLEADOS EN LOS DIFERENTES TIPOS DE EMULSIÓN DE ACUERDO A SU VÍA DE ADMINISTRACIÓN << Floyd A., 1999, p. 136 >>

Aceites Farmacéuticos integrados en emulsiones	Vía de administración
Aceite mineral, aceite de castor, aceite de Hígado de Bacalao	Oral
Aceite de Semilla de Girasol u otros de elevado poder Calorífico	Intravenosa
Aceite de soya, Aceite de Maíz, Aceite de Sésamo, Aceite de Castor, Aceite de Coco, Mezcla de MCTs/ LCTs.	Parenteral

c) Fase acuosa

La fase acuosa está formada de agua y de otros materiales hidrofílicos en el sistema. Estos pueden ser materiales humectantes semejantes a la glicerina o propilenglicol⁶⁸, polímeros solubles en agua que espesan o que proporcionan acondicionamiento, conservadores, colorantes, electrolitos ó ingredientes con características tales como las proteínas hidrolizadas. Además la fase acuosa tiene la ventaja de reducir la sensación grasienta en la fase oleosa y reducir el costo de la formulación. << Schueller R. and Romanowski P., 1998, p.40 >>

d) Emulsificantes

Un emulsificante es una molécula que reduce la tensión interfacial estabilizando la dispersión de la fase dispersa en la fase dispersante de una emulsión y concomitantemente forma una película tenaz alrededor de los glóbulos dispersados.

Los emulsificantes típicos son moléculas que tienen una porción hidrofílica y una porción lipofílica. Cuando la emulsión se forma, (emulsión aceite en agua) el emulsificante se coloca en la interfase entre el agua y el aceite con su cadena hidrófoba orientada hacia el aceite y el grupo hidrófilo orientado hacia

⁶⁸ El glicerol y el propilenglicol contribuyen a la tonicidad, además de que conjuntamente se ha demostrado la reducción del tamaño del glóbulo y han permitido mejorar la estabilidad de cremación en emulsiones O/W.

el agua. Para el caso de una emulsión agua en aceite, el grupo hidrófilo está dirigido hacia el interior de los glóbulos acuosos mientras que la parte hidrófoba hacia la fase continua.

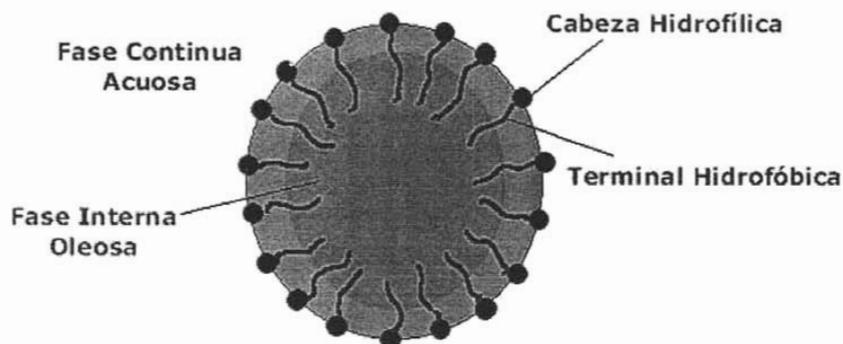


Figura 117.- Imagen de un Emulsificante colocado en la interfaz para formar una emulsión aceite en agua <<<http://www.physics.emory.edu/~weeks/lab/emulsion/>, Mayo 2003>>

Una regla general es que la fase donde el emulsificante es más soluble constituirá la fase continua, externa ó medio de dispersión. (regla de Bancroft⁶⁹) <<<http://depa.pquim.unam.mx/~tunda/Emulsificantes.html>, Julio 2003>>

Los emulsificantes, actúan por medio de los siguientes mecanismos:

1. Estabilización-termodinámica: reducción de la tensión interfacial.

⁶⁹ **Regla de Bancroft:** Según Bancroft, el tipo de emulsión que se origina depende de la naturaleza del agente emulsificante. Basándose en sus experimentos formuló la denominada regla de Bancroft que dice "Al preparar una emulsión, aquel líquido en el que el agente emulsificante sea más soluble formará la fase continua". Así por ejemplo, el oleato sódico es soluble en agua y emulsifica el aceite en agua, sin embargo, el oleato cálcico, soluble en aceite, emulsifica el agua en aceite. Esta regla es totalmente empírica y Bancroft nunca pudo proporcionar una justificación racional de la misma. Pese a ello, casi siempre se cumple. Las excepciones a esta regla suelen aparecer cuando se emulsifican grandes cantidades de fase interna. Las diferencias de viscosidad, densidades y los medios técnicos usados para preparar la emulsión pueden quitar validez a la regla de Bancroft. Las emulsiones del tipo W/O tienen exteriormente carácter oleoso y las emulsiones del tipo inverso carácter acuoso. Las propiedades físicas de la fase externa determinan hasta un cierto grado las propiedades del sistema. Las emulsiones relativamente acuosas O/W pueden mezclarse por ello con agua, y las relativamente oleosas W/O con aceite. <<Darr A., 1981, p.155>>

2. Formación de una película interfacial⁷⁰ que actúe como una barrera mecánica a la coalescencia.
3. Modificación de la doble capa eléctrica creando una barrera de acercamiento de las gotas: estabilización electrostática.
4. Creación de una barrera estérica: estabilización estérica.
5. Modificación de las propiedades reológicas con el fin de evitar la formación de cremas.

¿CUÁLES SON LAS CONSIDERACIONES PARA QUE UN EMULSIFICANTE SEA ACEPTABLE FARMACÉUTICAMENTE?

- La elección de un emulsificante se basa en su eficacia⁷¹
- Se debe de considerar la vía de administración⁷²
- Debe ser no tóxico
- Compatible con otros ingredientes
- No interfiera con la estabilidad o eficacia del agente terapéutico
- Promueva la Emulsificación y mantenga la estabilidad
- Que sea efectivo razonablemente a una baja concentración
- Que pueda aumentar la viscosidad de la emulsión

⁷⁰ **La Formación de la película interfacial** puede ser en manera de *Películas monomoleculares* (monocapa de moléculas o iones adsorbidos a la interfase de las dos fases); *Películas multimoleculares* (Los coloides liófilos hidratados forman películas multimoleculares alrededor de las gotitas de aceite disperso) y *Películas de partículas sólidas* (partículas sólidas pequeñas humectadas hasta cierto punto por fases líquidas acuosas y no acuosas obran como agente emulsionantes, si las partículas son demasiado hidrófilas permanecen en la fase acuosa; si son demasiado hidrófobas se dispersan completamente en la fase oleosa. Las Partículas deberán ser pequeñas con relación a las gotitas de la fase dispersa.)

⁷¹ **La eficacia** de un emulsificante depende, entre otros factores del modo de agitación y de su intensidad y la forma en que el emulsificantes ha sido introducido. La eficacia de un agente emulsificante puede determinarse por un ensayo sobre un mezcla patrón, agua-aceite siguiendo una técnica definida y observando las propiedades de la emulsión formada. Normalmente se mide la estabilidad y se determina la dimensión de partícula y su repartición; esta última característica puede ser determinada indirectamente midiendo la turbidez de la emulsión.

⁷² **Vía de administración en Emulsiones:** En el caso de las *emulsiones destinadas a la vía parenteral* en las que se pueden utilizar únicamente tensoactivos no iónicos y anfóteros como la lecitina, la albúmina sérica, el polisorbato 80, la metilcelulosa y la gelatina. En cuanto a *la vía oral* se admiten aquellos agentes permitidos en productos alimenticios. Entre estos se encuentran ésteres del glicerol, éteres de la celulosa, ésteres de Sorbitan, polisorbatos y sus derivados. <<<http://depa.pquim.unam.mx/~tunda/Emulsificantes.html>, Julio 2003>>

- Que imparta a las gotitas un potencial eléctrico adecuado de tal manera que ocurra una repulsión mutua. <<<http://www.cop.ufl.edu/safezone/prokai/pha5100/Eagents.htm>, Octubre 2003>>

¿CÓMO SE CLASIFICAN LOS EMULSIFICANTES?

Los emulsificantes se pueden clasificar como agentes naturales derivados de fuentes de tipo animal, mineral o vegetal y como emulsificantes sintéticos. Los agentes sintéticos son convenientemente clasificados como agentes aniónicos, catiónicos y no iónicos o anfotéricos, dependiendo sobre la naturaleza de su grupo que dirige la cabeza en su estructura que es soluble al agua. Los agentes tensoactivos catiónico no se usan como agentes emulsionantes. << Parrot E., 1970, p.358; Schueller R. and Romanowski P., 1998, p.40>>

Por conveniencia, la mayoría de los textos de farmacia clasifican a los emulsificantes en tres grupos:

1. Tensoactivos⁷³
2. Materiales de origen natural (macromoleculares)
3. Los sólidos finalmente divididos

Todos ellos poseen una característica común el formar una película de adsorción alrededor de las gotas dispersas que previene la coagulación y coalescencia.

¿CUÁLES SON LOS MATERIALES DE ORIGEN NATURAL?

Los materiales de origen natural provenientes de origen animal o vegetal, son productos susceptibles a la degradación. El empleo de estos materiales se limita a la formulación de preparados extemporáneos, debido a que constituyen el crecimiento microbiano. De esta manera, las formulaciones que requieren una estabilidad prolongada utilizan derivados sintéticos. Se pueden considerar dos grupos como son:<< Swarbrick J. and Boylan J.C., 1992, p.144>>

⁷³ Remitirse al tema de Tensoactivos Capítulo 3

- Los derivados de esteroles (son la cera de abeja [más frecuente en cosmética], la lanolina anhidra⁷⁴ y los alcoholes de la lana.
- Los coloides hidrofílicos (son polímeros que se usan principalmente como agentes emulsificantes auxiliares y espesantes, por ejemplo los hidrocoloides)

¿QUE SON LOS SÓLIDOS FINAMENTE DIVIDIDOS?

Los sólidos finamente divididos son aquellos que se adsorben en la interfaz para estabilizar a las emulsiones. Entre los compuestos utilizados se encuentran los hidróxidos de metales pesados, arcillas y pigmentos.

Algunas arcillas (bentonita y silicato de aluminio y magnesio) y el dióxido de sílice coloide se usan para estabilizar emulsiones de aplicación externa. Por vía oral se prefieren los hidróxidos de aluminio y de magnesio. Suelen usarse en combinación con otros tensoactivos o con macromoléculas que aumentan la viscosidad del sistema. Algunos sólidos finamente divididos son capaces de proporcionar gran resistencia a la coalescencia a las gotas de una emulsión.

Las condiciones en que debe de encontrarse el sólido son:

- a) El sólido debe encontrarse finamente dividido para que no le afecte la gravedad.
- b) Debe de poseer un carácter anfipático: humectarse preferentemente por una de las dos fases pero a la vez, poseer suficiente adhesión por la otra. Así se sitúa formando una película entre ambas y no se sumerge totalmente en una de ellas.

⁷⁴ **Lanolina anhidra:** es una mezcla de alcoholes grasos con ésteres del colesterol y otros esteroides con ácidos grasos. No es muy frecuente su empleo por que requiere la presencia de antioxidantes y por las reacciones alérgicas que sean observado en algunas personas. Se suele encontrar en ciertas pomadas y cremas a bajas concentraciones por sus propiedades emolientes. Se han obtenido algunos derivados que mejoran sus características, éstos son de carácter no iónico, emulsificantes O/W y emolientes. La acción emulsificante de la lanolina anhidra se debe a los alcoholes de la lana, es decir, a los esteroides y colesterol presentes. Estos también se han usado como emulsificantes W/O eficaces.

Se puede predecir qué tipo de emulsión O/W ó W/O se formará simplemente sabiendo el ángulo de contacto del sólido con estos dos líquidos. El líquido que humecte mejor el sólido, es decir aquel cuyo ángulo de contacto con el mismo sea menor (< 90 grados) formará la fase continua y el líquido que peor lo humecte formará la fase dispersa. Esta disposición de la emulsión con el empaquetamiento de las partículas de sólido en la interfaz curva hace que se exponga el máximo posible de sólido al líquido que mejor lo humecte.

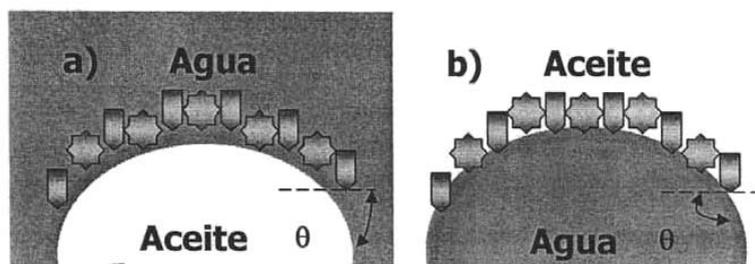


Figura 118.- Estabilización de emulsiones mediante sólidos antipáticos finamente divididos. a) Un sólido mejor humectado por el agua que por el aceite lleva a la obtención de emulsiones O/W. b) Una mejor humectación por el aceite lleva a emulsiones W/O.

TABLA 18. CLASIFICACIÓN DE LOS EMULSIFICANTES

<<Wade A. and Weller P., 1994, pp. 375-377 y 473-475 >>

Actividad del Emulsionante	Nombre del emulsionante	Ejemplo	Tipo de emulsión
Aniónica	Jabones Alcalinos	Estearato sódico	O/W
	Jabones de metales alcalinotérreos y metales pesados	Oleato cálcico, Estearato de Zinc	W/O
	Jabones amínicos	Estearato de trietanolamina	O/W
	Alquil sulfatos	Estearil Sulfato sódico	O/W
	Alquil Sulfonatos	Cetil sulfonato sódico	O/W
	Sales del ácido poliarabínico	Goma arábiga	O/W
Catiónica	Compuestos de amonio cuaternario	Cloruro de Benzalconio	O/W

No iónicos	Esteres grasos parciales de polialcoholes	Monoestearato de glicerol (ácido graso saturado) Monooleato de glicerol (ácido graso no saturado)	W/O
	Alcoholes grasos de cadena lineal	Alcohol laurílico, cetílico y estearílico	W/O
	Alcoholes grasos de cadena ramificada	Fealan SP ®	W/O
	Esteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitano	Oleato de polietilenglicol sorbitan (Tween 80)	O/W
Anfóteros	Lecitina (Fosfolípidos)		O/W ó W/O
	Gelatina		O/W

e) Antioxidantes

Un antioxidante retarda la oxidación; no evitándola; sino inhibiendo los procesos de oxidación. Estos antioxidantes reciben el nombre de inhibidores. Los inhibidores de la oxidación⁷⁵ actúan al ceder electrones y átomos de los cuales pueden ser tomados por radicales libres⁷⁶ impidiendo o rompiendo la reacción en cadena. Casi todas las grasas poseen una capacidad de conservación limitada, atribuible a una alteración de origen biológico⁷⁷ o debido a una autooxidación química.⁷⁸ << Sarabia M., 2001, p.73>>

⁷⁵ **Los inhibidores de la oxidación** inducen o prolongan un período de tardanza antes de comenzar la oxidación. <<Lieberman H.A., Martin M., Banker G.S., 1996, p.66>>

⁷⁶ **Radicales Libres:** Especies intermedias inestables con un electrón no compartido. Los radicales libres son producidos por ruptura homolítica de un enlace covalente. Son especies muy reactivas que fácilmente se combinan entre sí y con moléculas neutras.

⁷⁷ **Alteración de origen biológico:** El deterioro de las grasa de origen biológico puede ser debido a microorganismos en presencia de la humedad (grasa emulsionadas) producen aldehídos y cetonas a partir, de los ácidos grasos liberados, compuestos aquellos que hacen ostensibles por su olor desagradable. Por eso para evitar esto se emplean sustancias conservantes contra los gérmenes.

Las enzimas lipolíticas (lipasas) desdoblan las grasa en glicerol y ácidos grasos en un medio húmedo (lipólisis). Las lipasas se inactivan en general mediante calentamiento a 70 °C en presencia de la humedad.

⁷⁸ **Autooxidación química:** La alteración química causada por la autooxidación tiene lugar en el almacenamiento prolongado en ambiente con luz y aire, por descomposición oxidativa de los ácidos grasos en sustancias de olor desagradable, casi siempre metilcetonas (rancidez). Esta

La acción de los antioxidantes obedece a dos mecanismos:

1. Captan los radicales libres que se forman durante la autooxidación.
2. Reducen una parte importante de los hidroperóxidos formados para convertirlos en compuestos hidroxilados.

Los antioxidantes se emplean a menudo combinados con sinergistas⁷⁹ y/o estabilizadores (por ejemplo, formadores de complejos) para aumentar la estabilidad de almacenamiento, además de emplearse en concentraciones bajas; por ejemplo:

- ◆ Para el butilhidroxianisol (BHA) es de 0.01 a 0.02 %
- ◆ Para los galatos, es de 0.005- 0.01%
- ◆ Para el ácido ascórbico, es de 0.05%

Si las concentraciones son demasiado altas, se puede invertir el efecto antioxidante. La adición de un antioxidante en una formulación farmacéutica como es el caso de una emulsión, es necesaria no solamente para proteger la oxidación del principio activo sino de los demás componentes que integran la formulación, por ejemplo cuando se almacenan los aceites, se previene la peroxidación de los ácidos grasos no saturados ó cuando se tienen emulsificantes como es el caso del surfactante de polioxietileno. Estos componentes son lábiles al oxígeno, y pueden deteriorarse impartiendo un olor desagradable de manera que tienda a desestabilizar la formulación. El α -

autooxidación es propia de los ácidos grasos insaturados y sus derivados y pueden acelerarla diversos factores, como la luz y el calor, así como vestigios de metales pesados. Los procesos de autooxidación iniciados en las grasas se catalizan a sí mismos y cursan con velocidad creciente en una reacción en cadena, que empieza con la formación de radicales libres y puede prolongarse hasta que esté oxidado el sustrato o mientras exista oxígeno disponible.

⁷⁹ Los **sinergistas** son sustancias que potencian la acción de los antioxidantes, sin que ellos la ejerzan por sí solos o bien la desempeñan únicamente de forma limitada. Por regla general, regeneran los antioxidantes consumidos, los cuales vuelven a intervenir en la reacción. Son buenos sinergistas los ácidos orgánicos o inorgánicos dibásicos o polibásicos, como el cítrico, el fosfórico, el citracónico, el fumárico, etc. A este grupo pertenecen también los compuestos que forman complejos con los metales pesados (agentes secuestrantes, quelantes o de quelación).

<< Charlet E., 1996, p.93 >>

Tocoferol es el antioxidante que generalmente se emplea en emulsiones comerciales lipídicas (Lipofundin® y Trivé 1000®). << Charlet E., 1996, pp.92-93>>

Cada fase de un sistema de emulsión puede requerir un diferente antioxidante.

TABLA 19. ANTIOXIDANTES SELECCIONADOS PARA FORMULAR EMULSIONES

<< Lieberman H.A., Martín M., Banker G.S., 1996, p.67>>

ANTIOXIDANTES		
Agentes Quelantes	1. Ácido cítrico 2. EDTA 3. Fenilalanina 4. Ácido fosfórico 5. Ácido tartárico 6. Triptófano	
Compuestos preferencialmente oxidados	1. Ácido ascórbico 2. Bisulfito sódico 3. Sulfito sódico	
Cadena terminal	Solubles en Agua	Tioles (ejemplo clorhidrato de Cisteína, tioglicerol, ácido tioglicólico, tiosorbitol)
	Solubles en grasas	1. Propilgalato, octilgalato y dodecilgalato 2. Palmitato de ascórbilo 3. tert-Butil hidroquinona (TBHQ) 4. Butilhidroxianisol (BHA) 5. Butilhidroxitolueno (BHT) 6. Hidroquinona 7. Ácido nordihidroguayarático (NDGA) 8. α - Tocoferol

Muchos antioxidantes de procedencia natural (como son los tocoferoles, carotenoides, Ácido nordihidroguayarático (NDGA); ácido ascórbico, Lecitina): son difíciles de aislar, están disponibles sólo en cantidades limitadas, son de empleo costoso y con frecuencia tienen una eficacia sólo específica o escasa. Sin embargo, los antioxidantes sintéticos despliegan en parte una actividad considerable y tienen muchas aplicaciones.

¿CUÁLES SON LAS CONSIDERACIONES PARA SELECCIONAR UN ANTIOXIDANTE ÓPTIMO?

Para la selección del antioxidante se habrá de tener en cuenta:

1. Que su uso esté autorizado a la concentración requerida por la vía de administración correspondiente
2. Se habrá de seguir un criterio de eficacia, hay que determinar que antioxidante y a que concentración se obtienen resultados adecuados, ensayos que se habrán de realizar sobre el producto final ya envasado. La eficacia de un antioxidante puede variar según su compatibilidad con los otros componentes de la emulsión, su coeficiente de reparto y el grado de inclusión en micelas de tensoactivo y de adsorción a las paredes del envase. Asimismo, la presencia de otros compuestos puede modificar la capacidad antioxidante de un compuesto determinado.
3. La elección de un antioxidante dependerá no solamente de su solubilidad sino también de su seguridad, de la estabilidad, y de otras características.

f) Conservadores

Un conservador es aquel que previene el crecimiento microbiano dentro de la emulsión. Las emulsiones deben de ser formuladas de tal manera que puedan resistir al ataque microbiano (debido a que están expuestas a la contaminación y a la degradación microbiana), ya que puede afectar las características fisicoquímicas de la formulación, causando la descoloración, el mal olor, y cambios de pH e incluso la separación de fases (inestabilidad a partir del emulsionante), además de que también constituyen un peligro para la salud.

Las fuentes potenciales de la contaminación pueden ser:

- ✦ Las materias primas (especialmente productos naturales)
- ✦ Agua
- ✦ Instalaciones de procesamiento
- ✦ El equipo de la fabricación
- ✦ Personal de fabricación
- ✦ Empaquetamiento

Los contaminantes bacterianos más comunes incluyen la: Enterobacteria aerógenas, bacillus subtilis, Flavobacterium, pseudomonas, salmonelas, estafilococos aureus, entre otros; así como los contaminantes fungicidas (Penicillum, Aspergillus niger, el Rhizopus, Candida Albicans, etc.) <<Lieberman H.A.,

Martin M., Banker G.S.,1996, pp. 63-65>>

Las emulsiones w/o son menos susceptibles que las emulsiones de o/w, donde la fase continua puede producir las condiciones ideales para el crecimiento de bacterias y de hongos. << Swarbrick J. and Boylan J.C., 1992, p.149>>

TABLA 20. CONSERVADORES EMPLEADOS EN PREPARADOS FARMACÉUTICOS SEGÚN LA VIA DE ADMINISTRACIÓN

<<Parrot E., 1970, p.363>>

Conservador	Concentración (%)	Usos Generales
Alcohol	15	Oral, Tópico
Cloruro de Benzalconio	0.002-0.01	Oftálmico, Oral, tópico
Ácido Benzoico	0.1-0.2	Oral; Tópico
Clorobutanol	0.5	Oftálmico, Parenteral
Metilparebena	0.2	Oral, Oftálmico, Parenteral, Tópico
Fenol	0.5	Parenteral
Ácido Sórbico	0.2	Oral

Las emulsiones propensas a la contaminación microbiana incluyen aquellas que son empacadas en envases con boca ancha o en botellas flexibles que arrastran el aire dentro de ellos, luego de su utilización.

¿CÚALES SON LOS COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN QUE INDUCEN A LA CONTAMINACIÓN MICROBIANA?

La contaminación microbiana se puede presentar debido a que muchos de los materiales que se emplean para formular una emulsión, interactúan con los conservadores, de tal manera que disminuyen su actividad. Las proteínas, los

carbohidratos y los esteroides son medios que favorecen el crecimiento microbiano, debido a que son fácilmente metabolizados por hongos y bacterias. Los hidrocoloides naturales, incluyendo los derivados de celulosa, los surfactantes aniónicos y no iónicos, son a menudo contaminados fuertemente debido a su metabolismo microbiano. A excepción de los surfactantes catiónicos, que a menudo inhiben el crecimiento microbiano. La interacción de los conservadores con los componentes de la formulación puede afectar el aspecto, la solubilidad, la repartición, la adsorción, o los fenómenos de precipitación. La eficacia preservativa puede ser afectada por el pH de la fase acuosa o por su fuerza iónica.

¿EN QUE CASOS SE DEBERÁ AÑADIR EL CONSERVADOR A UNA EMULSIÓN?

- Se deberá añadir un conservador aun cuando se empleen componentes estériles que sean procesados bajo condiciones asépticas por el fabricante.
- Se deberá de añadir conservadores químicos en aquellos productos que no sean sellados herméticamente debido a que son capaces de sostener el crecimiento microorgánico bajo una vida de anaquel normal.
- Se deberá añadir conservadores en la fase acuosa antes de la Emulsificación, debido a que esta fase es un medio que favorece el crecimiento de microorganismos. <<Parrot E., 1970, pp.361-363>>

¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE DEBE REUNIR UN CONSERVADOR IDEAL?

La selección de un conservador se basa en criterios de toxicidad y eficacia, además de considerar la susceptibilidad del producto a la contaminación y al crecimiento microbiano, a la compatibilidad preservativa con los componentes de la formulación, al empaquetamiento, a los efectos estéticos (por ejemplo, en color, gusto, u olor), y a la seguridad.

Entre los requisitos más importantes se tienen:

- Deberá de ser efectivo a bajas concentraciones además de poseer un amplio espectro de actividad contra las bacterias, hongos y levaduras.
- Deberá de actuar preferentemente como bactericida⁸⁰ en vez de bacteriostático⁸¹.
- El conservador deberá estar libre de actividad tóxica. No deberá de ser irritante o producir reacciones de alergia.
- El conservador deberá de carecer de color, olor, sabor.
- Deberá de tener una elevada hidrosolubilidad, ya que en esta fase se produce preferentemente el crecimiento.
- Ser compatible con los otros componentes de la emulsión.
- Ser estable y efectivo en un intervalo amplio de temperatura y de pH.
- Mantener su actividad incluso en presencia de concentraciones elevadas de microorganismos. En algunas ocasiones, se utilizan mezclas de agentes antibacterianos, por ejemplo, en el caso de fases oleosas en las que se puede producir crecimiento bacteriano, se utilizan dos agentes Antimicrobianos: uno lipófilo y otro hidrófilo.<< Swarbrick J. and Boylan J.C., 1992, p.149>>

2. FORMACION DE LAS EMULSIONES

La formación de una emulsión no es, un proceso espontáneo, sino que requiere un aporte de energía. Este aporte se realiza en forma de calor, agitación mecánica, ultrasonidos o electricidad. El aporte de trabajo al sistema también depende del tiempo durante el cual se realiza este aporte de energía, por lo que éste será también un factor crítico. En la Emulsificación⁸² se forma

⁸⁰ **Bactericida:** Capaces de eliminar o matar a las bacterias

⁸¹ **Bacteriostático:** Bloquean el crecimiento y multiplicación celular

⁸² **Emulsificación:** Es un proceso en que dos fases inmiscibles son mezcladas para generar una mezcla estable. Una emulsión existe como el resultado de dos procesos competidores, que son la dispersión de un líquido a través de otro en forma de glóbulos y el otro es la resistencia del mismo a formar y permanecer formados los glóbulos (pequeñas gotitas de la fase dispersada). Dependiendo de las condiciones prevalentes es como una de las fases se divide en gotitas (debido a la fuerza de cizalla) y se distribuye en la totalidad de la otra fase mayoritaria (continua), las gotitas se dividen hasta que llegan a un tamaño en el cual la energía de agitación aplicada al sistema no puede suministrar la fuerza de cizalla necesaria para reducir aún más el tamaño de la partícula. En toda esta fase existe una emulsión que contiene gotitas de un cierto

una emulsión o/w, w/o, o múltiple (w/o/w) con las distribuciones requeridas del tamaño de gotita. Las gotitas dispersadas a medida que son formadas deberán de ser estabilizadas. Las distribuciones de tamaño están relacionadas a las fuerzas implicadas durante la agitación; el número de gotitas de cada líquido depende de los volúmenes relativos. Si el proceso de agitación y el proceso de coalescencia dominan, las cuales tienen una vida media en orden de segundos, da por resultado la rápida separación de fases.

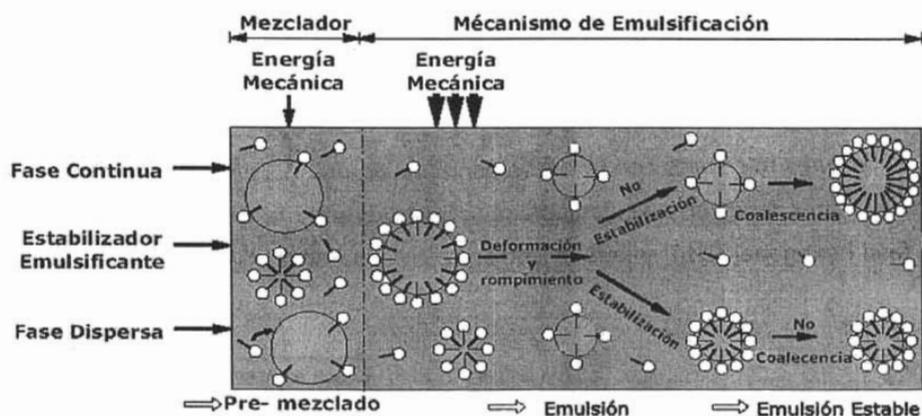


Figura 119.- Esquema del Proceso de Emulsificación Continua: Ruptura y Estabilización de gotitas en la formación de emulsiones

<< <http://www.mixing.net/namf/conferences/2000-AIChE-Fall/follen.pdf>, Noviembre 2003>>

2.1 INTERACCIONES DE LOS COMPONENTES DE UNA EMULSIÓN

2.1.1 PARÁMETROS DE LA FORMULACIÓN

2.1.1.1 Diagrama ternario

Los diagramas ternarios están constituidos por tres regiones de los cuales cada uno representa el 100% de cada componente que forma a la mezcla

diámetro medio, pero dentro de un intervalo d_{\min} a d_{\max} . En éste proceso se ve incrementada la energía libre del sistema. La combinación de los glóbulos para volver a formar los líquidos en su volumen inicial, es un proceso que disminuye la energía libre del sistema es decir, el sistema se vuelve más estable, el proceso continua hasta la ruptura total de la dispersión, o sea hasta que las fases vuelvan a formarse en su volumen original a menos que se haya seleccionado correcta y adecuadamente el agente emulsionador, previniendo la coalescencia rápida de los glóbulos formándose una emulsión estable. Para lograr una buena dispersión se requiere de equipo bien diseñado, que sea capaz de producir glóbulos con cierta uniformidad en un tiempo relativamente corto (5 - 10 minutos). <<Zamacona A., 2001, p.7; AAPS/FDA 1995.p.60>>

(surfactante, agua y aceite). La construcción de los diagramas ternarios, es un método útil para identificar las interacciones complejas que pueden ocurrir con los diferentes componentes de una mezcla, impartiendo una comprensión más completa de dichos sistemas.

Un diagrama ternario, identifica algunas de las fases que se pueden presentar cuando se tienen diferentes proporciones con respecto a los componentes que constituyen a una mezcla. Por ejemplo cuando se tienen diferentes concentraciones con respecto al surfactante se tienen las siguientes fases:

- ☑ Soluciones micelares con una fase continua acuosa (L_1) o aceitosa (L_2)
- ☑ Diferentes fases cristalinas líquidas (LC) incluyendo la fase laminar ($L\alpha$), la fase hexagonal (H_1), y la fase isotrópica transparente (G).

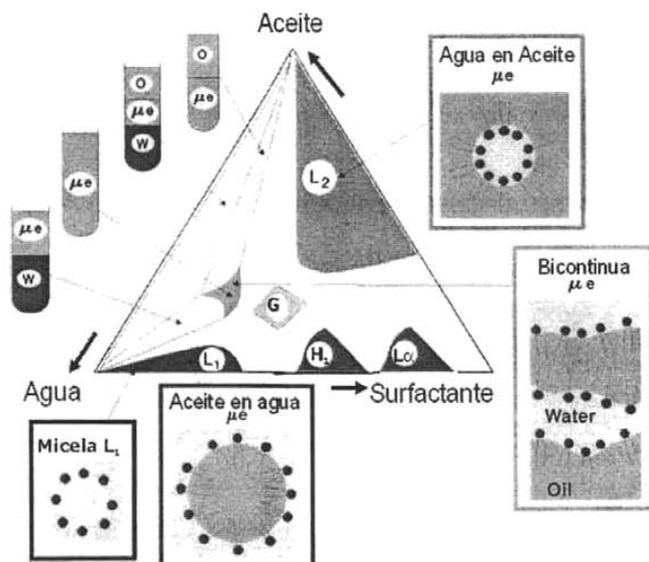


Figura 120.- Esquema del Diagrama Ternario. Donde las regiones de una fase se identifican como: L_1 = Fase Continua Acuosa Isotrópica; L_2 = Fase Continua Oleosa Isotrópica; G = Fase Gel isotrópica transparente; H_1 = Fase Hexagonal; $L\alpha$ = Fase Laminar. Para las regiones Multifase se tienen: a las emulsiones de estabilidades variantes, regiones de 2 fases de productos oleosos y varios geles anisotrópicos.

<< http://www.abo.fi/fak/mnf/phys.chem/se_f1.html, Agosto 2003>>

Las microemulsiones, están generalmente en el centro del diagrama ternario. El diagrama ternario es utilizado cuando se formula la emulsión para indicar el comportamiento de cada uno de los componentes de la mezcla (cuando se modifican sus concentraciones), buscando de esta manera las combinaciones posibles para saber donde es más estable una emulsión. <<

Swarbrick J. and Boylan J.C., 1992, p.151>>

2.1.1.2 Balance Lipofílico e Hidrofílico (HLB)

2.1.1.2.1 Definición e Historia

El sistema HLB está basado sobre el concepto que cualquier molécula de un emulsificante contiene ambos grupos hidrofóbico e hidrofílico y el cociente de sus respectivos porcentajes en peso, deberá afectar el comportamiento de la Emulsificación. De esta manera el sistema HLB fue desarrollado para determinar el cociente verdadero y poder emulsionar el sistema bajo consideración. << Lochhead Y. R., 1994, p.97>>

El concepto del HLB surgió de los experimentos realizados por Griffin. El trabajaba en una compañía que comercializaba una serie de agentes tensoactivos no iónicos como emulsificantes. Algunos de éstos eran solubles en agua y servían como estabilizadores en emulsiones O/W, y otros eran solubles en aceite y estabilizaban emulsiones W/O.

Griffin creó una serie de mezclas que contenían desde un 100 % de ácido oleico, muy lipofílico, hasta un 100 % de oleato sódico hidrofílico. Estas mezclas tenían una proporción conocida de cada tensoactivo y, consecuentemente las proporciones relativas de cada uno determinaban el balance entre la parte hidrofília y lipofília de la mezcla. A esta característica de la mezcla la denominó "HLB". De forma arbitraria, Griffin asignó, un valor de HLB 1 al ácido oleico puro y un valor de HLB 20 al oleato sódico puro. Los valores intermedios de HLB correspondientes a cada mezcla, los calculó en función de las cantidades relativas de cada componente:

$$HLB = IW_1 + 20W_2 \quad (9.1)$$

En esta expresión, W_1 es la fracción en peso de ácido oleico, y W_2 , la fracción en peso del oleato sódico. Posteriormente, Griffin comprobó la eficiencia del emulsificante de cada mezcla añadiendo 1 g de la misma a 50 ml de agua y 50 ml de aceite y verificando el tipo de emulsión (W/O u O/W) formado. << Vila J., 2001, p. 274>>

Griffin; en 1949 propuso una escala de medidas de la fuerza relativa de la parte hidrófila y lipófila de un tensoactivo llamada "balance hidrófilo-lipófilo". Este nombre empírico puede ser ligado a la naturaleza química del emulsificante dándole un valor a los grupos funcionales de los tensoactivos.

<<<http://depa.pquim.unam.mx/~tunda/Emulsificantes.html>, Julio 2003>>

¿QUÉ ES LA ESCALA HLB?

La escala HLB, es una escala basada en el equilibrio entre dos tendencias opuestas, donde a cada emulsificante se le ha asignado un valor numérico el cual es una expresión de su Balance Lipofílico e Hidrofílico, es decir, un balance entre el tamaño y fuerza de los grupos hidrófilos (afinidad hacia el agua o polares), y los lipófilos (afinidad hacia el aceite o no polares), del emulsificante. El valor del balance lipofílico e Hidrofílico (HLB) se ha utilizado por más de 20 años para seleccionar los emulsificantes convenientes para sistemas dados. El HLB de un emulsificante está relacionado con su solubilidad, por lo que un emulsificante que tenga un HLB bajo (menor de 9) tenderá a ser oleosoluble o lipófilo, y uno con un HLB alto (mayor de 11) tenderá a ser acuosoluble o hidrófilo. Cuando el emulsificante tiene HLB bajo produce emulsiones agua en aceite, y si el HLB es alto es usado para emulsiones aceite en agua. << Cabañas Ma. I., 1999, p.35>>.

El valor de HLB nos informa sobre que tipo de emulsión se formará, pero no sobre su estabilidad. (La estabilidad es el resultado de una compleja

interacción de distintas propiedades: tamaño de gota, viscosidad interfacial, magnitud de la repulsión estérica y electrostática, volumen interno, etc.).

Las hidrosolubilidades y liposolubilidades de un tensoactivo varían con la temperatura. Consecuentemente, también el HLB de un tensoactivo determinado se modifica con ella. El cambio de solubilidad con la temperatura es más usado para tensoactivos no iónicos, ya que su solubilidad en el agua depende fundamentalmente de los enlaces de hidrógeno que puedan establecer. A altas temperaturas, los enlaces de hidrógeno son debilitados por las fuerzas térmicas y las solubilidades del tensoactivo en agua disminuyen.

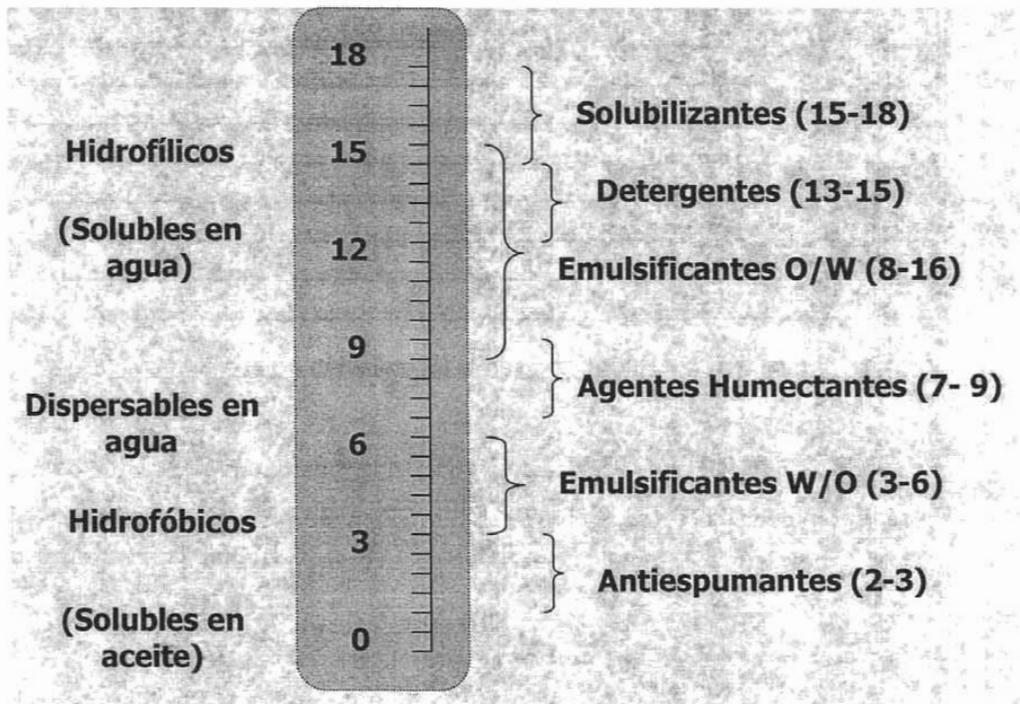


Figura 121.- Escala de HLB que muestra la solubilidad y aplicación de los agentes tensoactivos.

TABLA 21. VALORES DE HLB PARA ALGUNOS TENSOACTIVOS DE UTILIZACIÓN FARMACÉUTICA.

TENSOACTIVO	VALOR HLB
Trioleato de Sorbitán (Span 85)	1.8
Triestearato de Sorbitán (Span 65)	2.1
Sesquioleato de Sorbitán (Arlacel 83)	3.7
Monoestearato de glicerina N.F	3.8
Monooleato de Sorbitán , N.F (Span 80)	4.3
Ácido Oleico	4.3
Monoestearato de Sorbitán, N.F (Span 60)	4.7
Monopalmitato de Sorbitán, N.F. (Span 40)	6.7
Monolaurato de Sorbitán, N.F. (Span 20)	8.6
Triestearato de polioxietileno Sorbitán (Tween 65)	10.5
Trioleato de Polioxietileno Sorbitán (Tween 85)	11.0
Monoestearato de Polietilenglicol 400	11.6
Polisorbato 60, N.F (Tween 60)	14.9
Polisorbato 80 (Tween 80)	15.0
Polisorbato 20 (Tween 20)	16.7
Oleato potásico	20.0
Dodecil (lauril) sulfato sódico	40.0

2.1.1.2.2 Cálculo del HLB requerido en la formulación de una Emulsión

La mezcla de varios tensoactivos permite estabilizar mejor una emulsión. En este caso, el HLB de la mezcla se considera la medida algebraica de los HLB de cada tensoactivo. Por ejemplo: si el tensoactivo A de HLB_A supone la fracción x de la mezcla y B de HLB_B la fracción $(1-x)$, el HLB de la mezcla será:

$$HLB_{mezcla} = xHLB_A + (1-x)HLB_B \quad (9.2)$$

El HLB crítico de una fase lipófila es el valor de HLB de la mezcla de agentes emulsificantes que, fijadas unas determinadas condiciones de preparación, permite obtener la emulsión más estable entre dicha fase lipófila y el agua. A este HLB también se le conoce como "requerimiento de HLB de una emulsión"

ó "HLB óptimo"⁸³". Para cada emulsión en particular existe, un HLB óptimo con el cual se obtiene el tamaño mínimo de gota posible y una mayor estabilidad. Existen una serie de tablas donde se encuentran recogidos los valores de HLB requeridos para obtener emulsiones O/W y W/O con los aceites, ácidos grasos, parafinas y componentes de emulsiones más usuales.

TABLA 22. REQUERIMIENTOS DE HLB DE ALGUNOS COMPONENTES HABITUALES EN LA ELABORACIÓN DE EMULSIONES.

COMPONENTE	TIPO DE EMULSION	
	W/O	O/W
Ácido Estearico	6	15
Alcohol cetílico	-	15
Alcohol estearico	-	14
Lanolina anhidra	8	10
Aceite de algodón	5	10
Aceite mineral	5	12
Parafina	5-4	12-11
Cera de abeja	5-4	12

Para determinar el HLB requerido de una emulsión se deberá de considerar los siguientes pasos:

1. Cuando la fase oleosa de una emulsión contiene un solo componente, simplemente habrá que consultar dichas tablas para saber el HLB que debe poseer la mezcla emulsificante.
2. Cuando la fase oleosa es multicomponente, el HLB requerido por la emulsión depende del HLB de cada uno de ellos y de la proporción en que se encuentren: Según Griffin, los HLB óptimos son valores aditivos(al igual que los HLB de los tensoactivos). De acuerdo con esta aditividad, el HLB requerido por la emulsión es "la sumatoria de los productos de los

⁸³ El valor de HLB óptimo o requerido de una composición dada de materiales oleosos a formular en una emulsión proporciona el punto de partida inicial para la selección de los emulsificantes que darán una buena estabilidad. La determinación del valor HLB óptimo se basa en una serie de experimentos prácticos en los se elaboran emulsiones idénticas en todos los aspectos excepto por la variación en la relación de un par de emulsificantes (deben de ser un par contrastado esto es uno lipofílico y otro hidrofílico de valores de HLB extremos conocidos).

HLB requeridos por cada componente de la fase oleosa por su porcentaje en dicha fase”.

3. Una vez calculado el HLB requerido por la emulsión, habrá que determinar la composición de la mezcla emulsificante que permita satisfacer tal requerimiento.

Por ejemplo, en el caso de que dispongamos de dos tensoactivos, *A* y *B*, pueden calcularse el porcentaje de ambos en la mezcla emulsificante mediante la siguiente ecuación:

$$\%A = \frac{100 \left(HLB_{\text{requerido}} - HLB_B \right)}{HLB_A - HLB_B} \quad (9.3)$$

Ejercicio:

Determine el HLB requerido para la siguiente formulación:

Parafina líquida.....	33.0 g
Aceite mineral.....	2.0 g
Lanolina anhidra.....	1.0 g
Alcohol cetílico.....	1.0 g
Mezcla de emulsificantes...	5.0 g
Agua c.s.p.....	100.0 g

1. Primeramente se identifica la fase oleosa y acuosa de la emulsión.
En este caso la fase oleosa está integrada por la parafina líquida, el aceite mineral, lanolina anhidra y el alcohol cetílico. La fase acuosa esta formada por el agua.
2. Expresar la fórmula en porcentajes.
3. Sumar los porcentajes de los ingredientes que conforman a la fase oleosa (en este caso es de 37 %) y determinar la composición porcentual exclusivamente de cada componente de esta fase. Por ejemplo:

$$37\% \text{-----} 100\%$$

$$33\% \text{-----} X$$

$$X = 89.2\%$$

TABLA 23. EJEMPLO DEL CÁLCULO DE REQUERIMIENTO DE HLB DE UNA EMULSIÓN Y DE LA MEZCLA DE TENSOACTIVOS ADECUADOS.

COMPOSICIÓN DE LA EMULSIÓN		% FASE OLEOSA	PROPORCIÓN DE LA FASE OLEOSA (TOTAL 37%)
Ingredientes	%		
Parafina líquida	33.0	33.0	89.2 %
Aceite mineral	2.0	2.0	5.4 %
Lanolina anhidra	1.0	1.0	2.7 %
Alcohol cetílico	1.0	1.0	2.7 %
Mezcla de emulsificantes	5.0	37.0	100 %
Agua	c.s.p 100		

4. Especificar el HLB requerido de cada componente de la fase oleosa y obtener la contribución de HLB en la mezcla:

TABLA 24. CALCULO DEL REQUERIMIENTO DE HLB DE LA MEZCLA

COMPUESTO	REQUERIMIENTO HLB	CONTRIBUCIÓN AL HLB EN LA MEZCLA
Parafina líquida	12	$89.2/100 \times 12 = 10.70$
Aceite mineral	12	$5.4/100 \times 12 = 0.70$
Lanolina anhidra	10	$2.7/100 \times 10 = 0.30$
Alcohol cetílico	15	$2.7/100 \times 15 = 0.40$
TOTAL		$\Sigma = 12.10$

4. Se determina la proporción en que deben de mezclarse los emulsificantes. Por ejemplo, para este caso se dispone del Tween® 80 (HLB 15.0) y Span® 80 (HLB 4.3). Substituyendo la Ecuación 9.3 se tiene:

$$\% \text{Tween } 80 = \frac{100(12.10 - 4.3)}{(15 - 4.3)} = 72.90\%$$

$$\% \text{ Span80} = 100 - 72.90 = 27.10\%$$

5. Finalmente se calcula % de cada tensoactivo en la emulsión.

$$\begin{aligned} 100\% & \text{-----} 5\% \\ 72.90 & \text{-----} X \\ X & = 3.64\% \text{ de Tween 80} \end{aligned}$$

TABLA 25. PORCENTAJES CORRESPONDIENTES EN LA MEZCLA DE EMULSIFICANTES Y EN LA EMULSION

TENSOACTIVO	% EN LA MEZCLA DE EMULSIFICANTES	% EN LA EMULSION
Tween 80	72.90	3.64
Span 80	27.10	1.36

Sin embargo en la práctica el valor de HLB requerido por una emulsión puede ser distinto al teórico. Ello se debe a distintas razones:

- El Efecto de aditivos, si algún otro componente de la emulsión puede sufrir algún reparto hacia la fase oleosa o si no se cumple la regla de la aditividad en el caso concreto considerado.
- También puede darse el caso de que no se disponga del HLB requerido por alguno de los componentes. Por ello, la formulación de emulsiones y la determinación del HLB requerido se hace en parte de forma empírica.

2.1.1.3 Temperatura de Inversión de Fases (TIP)

Shinoda introdujo la temperatura de inversión de fases, como medio complementario en la selección del emulsificante que emplea una característica propia de la emulsión.

El método de PIT se basa en la relación próxima de las estabilidades en las emulsiones aceite en agua que contienen surfactantes no iónicos hasta el grado de hidratación de las películas interfaciales. Por lo tanto, la adición de

sales o un aumento en la temperatura, disminuyen el grado de hidratación de la película interfacial y también disminuyen la estabilidad de la emulsión. La Temperatura de inversión de fases es también una medida del balance hidrófilo-lipófilo de los agentes emulsificantes. Principalmente se utiliza para clasificar los agentes tensoactivos no iónicos.

A medida que es elevada la temperatura, tales surfactantes no iónicos eventualmente alcanzan un punto crítico, llamado "punto de enturbiamiento". Por debajo del punto de enturbiamiento estos surfactantes son solubles en agua, por lo que estabilizan O/W y por arriba del punto de enturbiamiento los surfactantes son solubles en aceite, por lo que estabilizan emulsiones W/O. Por esta razón el punto de enturbiamiento se ha designado como Temperatura inversión de fase (TIP) por Shinoda. El método TIP es útil para proyectar preliminarmente el potencial de los emulsificantes, y proporciona un rápido método para determinar la estabilidad de una emulsión, se enfatiza que este método no indica qué emulsificante o mezcla de emulsificantes proporcionará una máxima estabilidad a largo plazo, especialmente en sistemas complejos donde los cambios de fase pueden ocurrir con el calentamiento. << Lochhead R., 1994, pp.97-98; Miller D., Henning T., Grünbein W.; 2001, p.681>>

2.2 PREPARACION DE EMULSIONES

Existen diferentes factores que en el procesamiento de emulsiones, tienen un efecto considerable sobre la distribución del tamaño de las gotas, la viscosidad, y la estabilidad final de la emulsión. Entre estos factores se incluyen:

- El método, la velocidad de adición de las fases y la Emulsificación.
- El control de la temperatura
- La cantidad y tipo de emulsificante(s)
- La velocidad de enfriamiento después del mezclado << López O., 2002, p.3>>

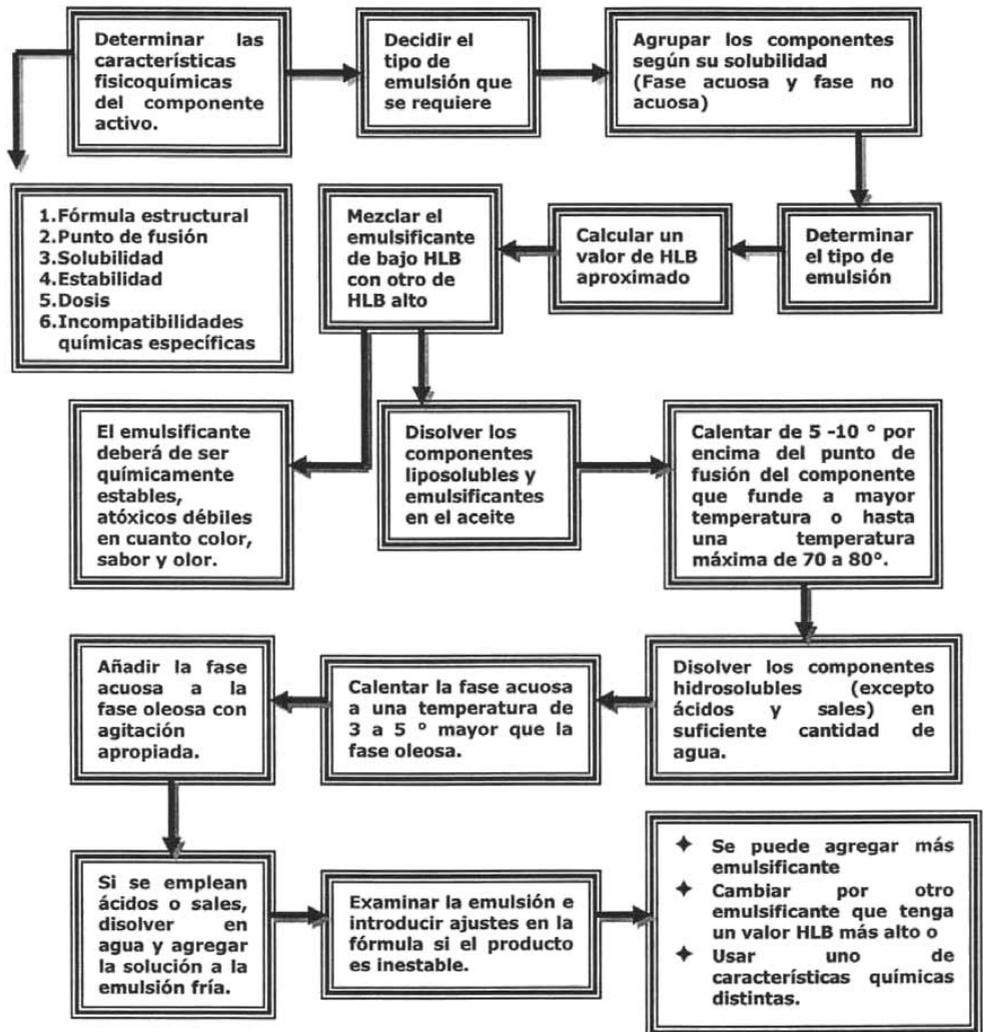


Figura 122.- Diagrama de flujo de los Procedimientos sugeridos por Griffin y colaboradores

<< Remington A., 1985, pp.2043-2044 >>

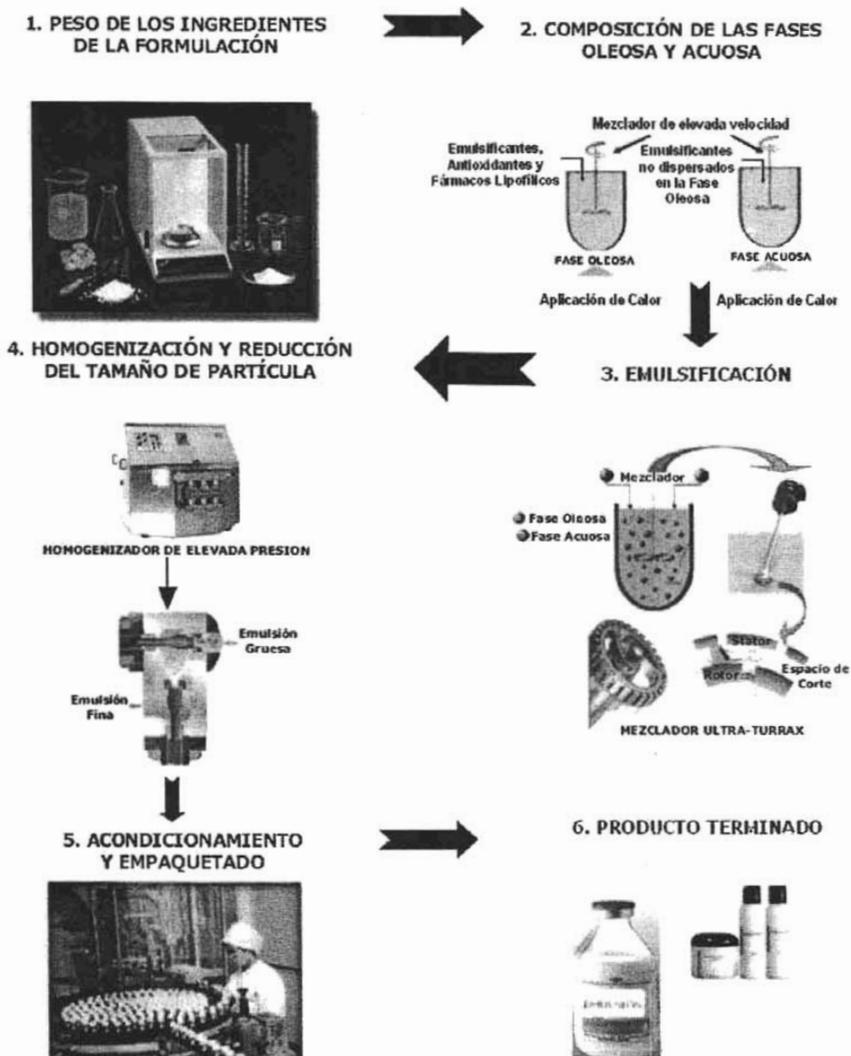


Figura 123.- Diagrama de Flujo que ejemplifica el desarrollo general para la preparación de una emulsión

Los métodos que se emplean para formar a las emulsiones, se clasifican de la siguiente manera:

- Método mediante dispersión
- Método por inversión de fases
- Método de agitación intermitente

- d) Método de disolución
- f) Método de suspensión

2.2.1 MÉTODO MEDIANTE DISPERSIÓN

El método para formar una emulsión mediante dispersión consiste de los siguientes pasos:

1. Se procede a la rotura de la fase dispersa en gotas, estabilizadas luego, en la fase dispersante. Para que la emulsión se forme, hay que estabilizar estas gotas antes de que se produzca la coalescencia.
2. La ruptura en gotas es un proceso bastante rápido, así que la formación de la emulsión depende fundamentalmente de las velocidades relativas de los procesos de estabilización y coalescencia.
3. Para optimizar la Emulsificación, se habrá de fijar cuidadosamente las condiciones de preparación⁸⁴.

2.2.2 MÉTODO POR INVERSIÓN DE FASES

La inversión de fases es un proceso espontáneo y, por tanto, puede estar acompañado de una disminución del contenido de energía total del sistema. No parece cambiar el aporte de energía en la inversión y, como consecuencia, la emulsión debe examinarse como un cambio de energía dentro del propio sistema. << Wilkinson J. B., Moore R.J., 1990, p.828 >>

Este procedimiento aprovecha el fenómeno de la tensión interfacial para obtener gotas pequeñas a partir de películas de líquidos. Se prepara una emulsión muy concentrada de signo contrario al que se pretende obtener. Al ser la concentración de fase dispersa tan elevada, la fase dispersante se

⁸⁴ **Condiciones de preparación:** El calor y los cambios de temperatura existentes durante el proceso ejercen una acción compleja sobre el proceso. Un aumento en la temperatura disminuye la tensión interfacial y la viscosidad, lo cual favorece la Emulsificación. Sin embargo, también un incremento en la energía cinética de las gotas, lo que propicia la coalescencia. Por ello es difícil predecir si un aumento de la temperatura va a reanudar en una mejor Emulsificación o en coalescencia. Los cambios de temperatura también pueden alterar el coeficiente de reparto de los agentes emulgentes y producir su migración entre las fases. Debido a los cambios que se producen simultáneamente en la viscosidad y tensión interfacial, es difícil también establecer una relación directa entre Emulsificación y coeficiente de reparto.

reduce a una fina película continua de líquido. Seleccionando bien el tipo de emulsificante, se puede obtener un sistema en el que la fina película sea inestable y se rompa en pequeñas gotas a medida que la fase dispersa sufre coalescencia. Las gotas de la nueva emulsión así formada son mucho más pequeñas que la emulsión de origen. Para aplicar esta técnica hay que disponer de un tensoactivo capaz de estabilizar, por lo menos temporalmente, una emulsión de signo opuesto a la emulsión final. La ventaja de esta técnica es que se requiere muy poco aporte de energía mecánica, calor y un tamaño de gota uniforme. El principal cambio observable en el punto de inversión es una disminución marcada en la viscosidad del sistema conforme las gotitas de la fase dispersa se van empaquetando firmemente y de repente se transforman en la fase dispersante.

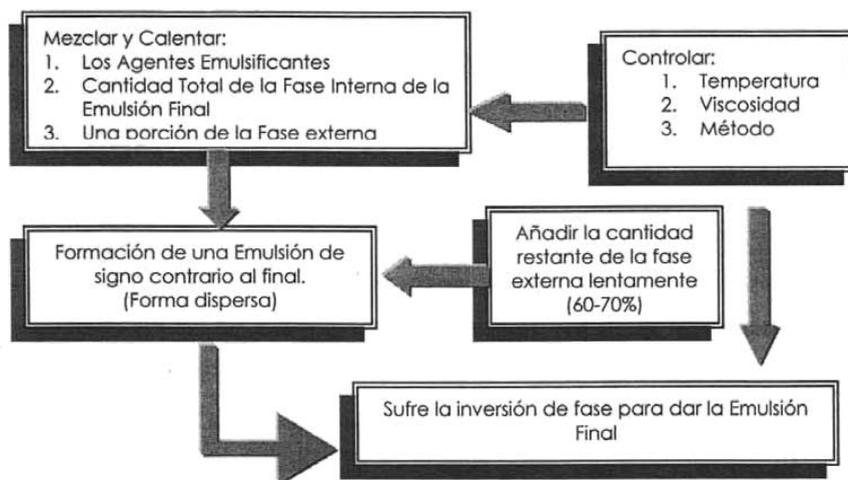


Figura 124.- Diagrama de Flujo por el Método de Inversión de Fases

2.2.3 MÉTODO DE AGITACIÓN INTERMITENTE

Este método se utiliza muy frecuentemente en la industria. Utiliza sistemas de recirculación que disponen de comportamientos de gran volumen sin agitación y compartimentos de menor volumen dotados de agitación. Mediante la recirculación de la mezcla se produce una agitación intermitente de forma eficaz y económica. El tiempo de agitación desempeña un papel crítico en la

Emulsificación. Por una parte se necesita cierto tiempo para que se formen la gotas de fase dispersa y; por otra, la agitación favorece la colisión entre las mismas y su coalescencia. Las condiciones y el tiempo de agitación se determinan de forma empírica para cada sistema. Se ha demostrado que la Emulsificación del sistema es mucho más eficaz si la agitación se interrumpe con períodos de descanso. Estos períodos de reposo permiten que el emulsificante difunda hasta la interfaz recién creada. Si no hay periodos de reposo, las gotas no se estabilizan y se produce su coalescencia.

2.2.4 MÉTODO DE DISOLUCIÓN

El emulsionante ha de disolverse en un líquido en el cual sea soluble. Sobre esta mezcla se añade poco a poco el líquido que constituirá la fase dispersa al formarse la emulsión. Este método se conoce en la farmacia como método inglés. La preparación de una emulsión estable por este método sólo es posible con auxilio de homogeneizadores. Los medicamentos se añadirán mejor a la correspondiente fase antes de la Emulsificación.

2.2.5 MÉTODO DE SUSPENSIÓN

Conocido también como método continental. El emulsionante se suspende en el líquido que constituirá la fase interna en la formación de la emulsión. Un buen grado de finura del emulsionante comporta una buena consecución de la emulsión. A esta suspensión se añade después una parte de la fase dispersante y se prepara una llamada "emulsión básica". Esta debe poseer una viscosidad relativamente alta y su elaboración no debe proseguir hasta que transcurra un tiempo de reposo preestablecido. Este tiempo se hace necesario porque el emulsionante necesita llegar de la fase dispersa a la dispersante y allí solvatarse. Además se necesita tiempo para la formación completa de la película y con ello para la estabilización de la emulsión. Finalmente la emulsión se diluye con el resto del líquido (fase externa). Para la preparación de emulsiones del tipo O/W se utilizan los aspectos principales de esta técnica.

CAPITULO 10. EQUIPOS EMPLEADOS EN EL PROCESAMIENTO DE EMULSIONES

1. INTRODUCCIÓN

A nivel industrial se emplean una variedad de equipos con la finalidad de emulsificar y dispersar las gotitas en el procesamiento de emulsiones. Las consideraciones que se deben de tener para elegir el equipo de Emulsificación están dadas por:

- ☑ La aplicación resultante de las emulsiones.
- ☑ El rendimiento de procesamiento requerido.

El equipo de Emulsificación (si es simple o complejo), sirve para disociar o para dispersar la fase interna en la fase externa de modo que el tamaño de la gotita de la emulsión resultante sea suficientemente pequeño para prevenir la coalescencia y la inestabilidad resultante.

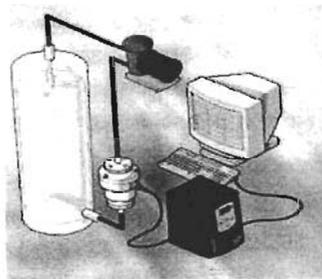


Figura 125.- Esquema de un analizador de dispersiones (Turbiscan on-line) para la optimización y control de Emulsificación y floculación

<< <http://www.atasci.com.au/TurbiOnline.htm>, Noviembre 2003>>

Los métodos de procesamiento de las emulsiones implican generalmente cualquier corte⁸⁵ o fractura para alcanzar la dispersión de la gota en la fase

⁸⁵ El corte es causado por la elongación y rompimiento subsecuente de gotitas, debido a la aceleración de un líquido.

continua, aunque las fuerzas de turbulencia y de cavitación⁸⁶ pueden ser también una parte del proceso. Las elevadas fuerzas de corte son alcanzadas a través del uso de aberturas angostas y/o de altas velocidades de flujo; la fractura es alcanzada por el impacto, a menudo implicando substancialmente una energía más alta.

Es importante recordar que la consistencia y la estabilidad del producto son afectadas por la operación y la elección del equipo. Algunos factores que pueden influenciar marcadamente en el resultado de un producto farmacéutico (en este caso de una emulsión) son:

- ☑ En las condiciones de funcionamiento (Por ejemplo, las velocidades de rotación, la separación entre un rotor y un stator, etc.)
- ☑ Los aumentos de temperatura en emulsiones durante el proceso pueden ser substanciales, especialmente si están implicados los procesos de energía intensiva. (Por ejemplo., los homogenizadores, los molinos coloides entre otros).

2. EQUIPOS DE DISPERSION Y REDUCCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA

2.1 HOMOGENIZACION

El primer paso en el proceso de Emulsificación involucra la aplicación de energía mecánica (homogenización) para la ruptura de la fase dispersa y formar una emulsión estable. <<Swarbrick J. and Boylan J.C., 2002, p.1479>>

⁸⁶ **La cavitación** es causada por una intensa presión de caída, conduciendo a la formación de burbujas de vapor en el líquido. Es causado por el choque eléctrico de ondas en el líquido. Esto conduce al rompimiento de gotitas, partículas y membranas celulares. <<Swarbrick J. and Boylan J.C., 2002, p. 1479 >>

La homogenización (conocida en la industria farmacéutica como micronización) "es el proceso de reducir el tamaño de las partículas de los productos farmacéuticos, mediante elevadas presiones, fragmentación, turbulencia, aceleración e impacto, a manera de hacerlos más estables y efectivos clínicamente". La biodisponibilidad del producto aumenta y por otra parte se puede mejorar la tolerancia de algunos fármacos inestables.

<<<http://www.niroinc.com/html/soavi/svhp.html>, Octubre 2003. >>

En la homogenización; la fase mezclada es forzada a través de una válvula de orificio fino bajo presión alta. El impacto de la mezcla a medida que golpea la cabeza de la válvula da lugar a la atomización de las gotitas, produciendo una emulsión estable (Ver figura 127). Reológicamente, la homogenización frecuentemente incrementa la consistencia de una emulsión semisólida debido al aumento del número de partículas emulsificadas. Esto puede también tener un efecto contrario disminuyendo la viscosidad del producto debido al efecto del electrolito. <<López O., 2002, p.4>>

La homogenización abarca técnicas de Emulsificación de un líquido a otro, dispersando uniformemente partículas sólidas en un producto mejorando la emulsión existente preparada por otros medios. También la homogenización es empleada para la reducción del tamaño de partícula en suspensiones farmacéuticas. <<Swarbrick J. and Boylan J.C., 1992, p.361; Swarbrick J. and Boylan J.C., 2002, p.1479; >>

2.2 HOMOGENIZADORES

Tradicionalmente, los homogenizadores se han usado en la industria farmacéutica para la Emulsificación. Las emulsiones farmacéuticas que requieren del tratamiento adicional para incrementar la dispersión son transferidas a través de un homogenizador. Un homogenizador consiste generalmente de una bomba que fuerza a la mezcla a través de una válvula de orificio pequeño bajo presión elevada. Mientras que la presión se acumula, el

resorte se comprime y algo de la dispersión es forzada entre la válvula y el asentamiento de la válvula. Se libera la energía almacenada en el líquido bajo presión, dando por resultado una intensa turbulencia y corte. Esta operación se repite con cada compresión y lanzamiento del resorte, produciendo una serie de golpes.

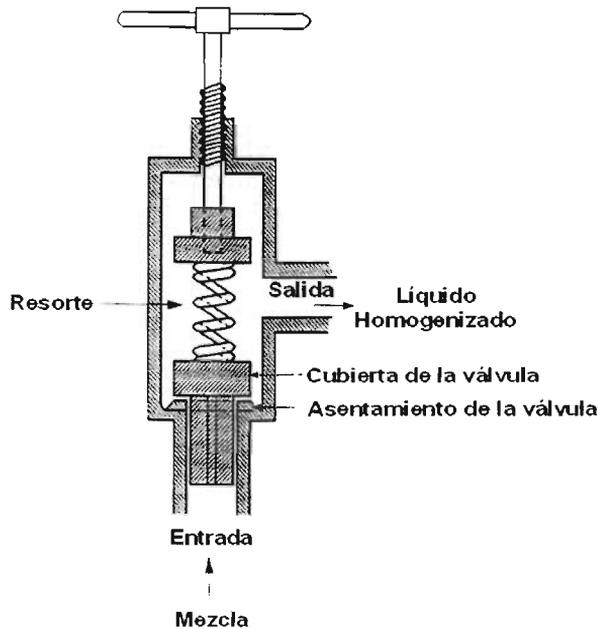


Figura 126.- Esquema de un homogenizador Single-stage
<< Swarbrick J. and Boylan J. C., 1992, p.362>>

Los homogenizadores permiten el paso de la emulsión a través de dos o más ciclos de homogenización de modo que ayudan a incrementar la dispersión. El rendimiento en el procesamiento del producto es poco afectado por la viscosidad. La homogenización eleva la temperatura, y por lo tanto requiere de una chaqueta de agua para enfriamiento. La homogenización contribuye al aspecto y a la estabilidad del producto. << Swarbrick J. and Boylan J.C., 1992, pp.291-292>>

Los homogenizadores pueden ser utilizados en dos formas:

1. Los ingredientes de la emulsión son mezclados y transferidos al homogenizador para obtener el producto final.
2. La emulsión es previamente preparada y después se transfiere a un homogenizador con el propósito de disminuir el tamaño de partícula., con mayor uniformidad y estabilidad.

El uso de un homogenizador es recomendado cuando se requiere obtener una emulsión monodispersa de bajo tamaño de partícula (en general de $1\mu\text{m}$ ó menos). La consistencia de una emulsión es afectada por el número de pasos a través del homogenizador. <<López O., 2002, p.4 >>

Las fuerzas mecánicas durante la homogenización causan la reducción del tamaño de partícula por corte, turbulencia, impacto y cavitación. Diferentes fabricantes han diseñado homogenizadores que operan utilizando una combinación de estas fuerzas. Algunos de estos equipos incluyen: Los homogenizadores de elevada presión, homogenizadores rotor-stator, homogenizadores ultrasónicos y los microfluidizadores.

2.2.1 HOMOGENIZADOR DE ELEVADA PRESIÓN

Auguste Gaulin introdujo el primer homogenizador de elevada presión en 1900 para homogenizar la leche. El homogenizador de elevada presión consiste de una bomba de desplazamiento positivo unida a un montaje de válvula homogenizante. La bomba fuerza al líquido en el área de la válvula a una elevada presión (hasta 1500 bar / 21750 PSI). Como el producto es forzado a través del boquete, su velocidad aumenta enormemente con una correspondiente disminución en la presión. El producto emergido entonces, choca con el anillo de impacto.

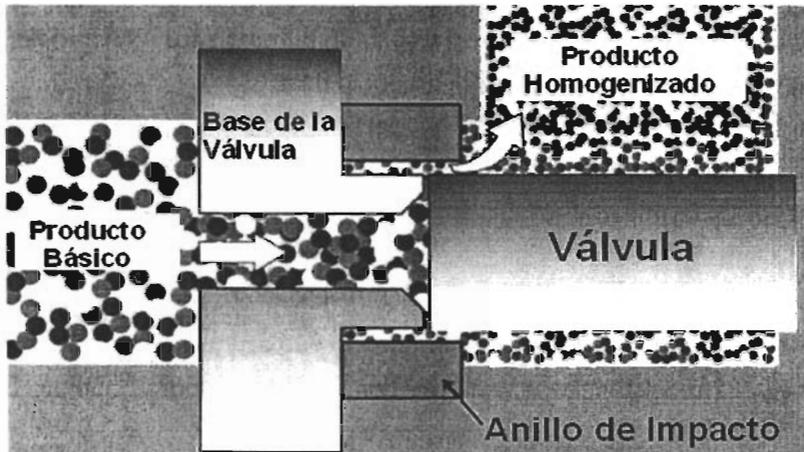


Figura 127.- Esquema de una válvula ensamblada en un homogenizador de elevada presión. <<http://www.apv.com/Homogenisers/Homogeniser_Valves/ProductRange.htm, Noviembre 2003>>

Este repentino cambio en la energía provoca el aumento de turbulencia, corte, y/o cavitación, dando por resultado una reducción en el tamaño de gota y una dispersión uniforme de partículas. Las partículas que entran en el homogenizador poseen tamaños máximos de 500 μm , después del tratamiento estas partículas se encuentran dispersadas y reducidas, típicamente con un tamaño de partícula de 0.4 hasta 1 μm dependiendo de la aplicación específica. <<<http://www.niroinc.com/html/soavi/syhp.html>, Octubre 2003; Swarbrick J. and Boylan J.C., 2002, p.1479>>

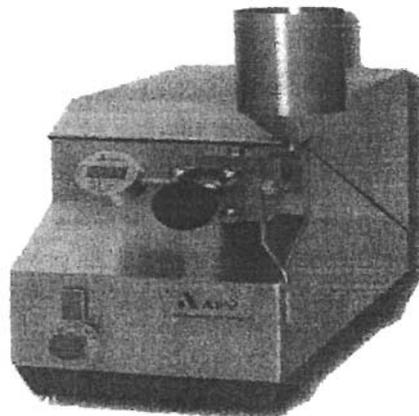


Figura 128.- Homogenizador de elevada presión modelo Gaulin

<<Swarbrick J. and Boylan J.C., 2002, p.1480>>

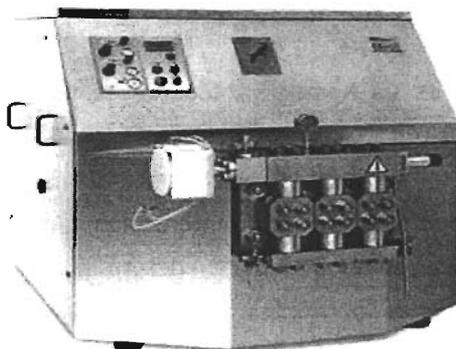


Figura 129.- Homogenizador de elevada presión (Niro Soavi)

<<<http://www.niroinc.com/html/soavi/syhp.html>, Octubre 2003>>

Los Homogenizadores de elevada presión son usados en:

- ◆ La preparación de emulsiones lipídicas parenterales, debido a su eficiente reducción en el tamaño de gota. (El límite del tamaño de partículas deberá de ser entre $1 \mu\text{m}$ - $5 \mu\text{m}$)
- ◆ La homogenización de elevada presión, se emplea con éxito para preparar nanosuspensiones de fármacos pobremente solubles, así como micropartículas.
- ◆ Los homogenizadores de elevada presión son favorablemente adaptados para una producción industrial bajo condiciones asépticas, para la realización de liposomas a gran escala. <<Swarbrick J. and Boylan J.C., 2002, p.1481>>

2.2.2 MICROFLUIDIZADOR

La Microfluidización es el proceso que se basa en dos corrientes que fluyen interactuando a velocidades ultraelevadas en microconductos dentro de un compartimiento de interacción. La presión del proceso puede extenderse a partir de 500 a 20,000 psi mientras que la corriente del proceso se acelera a velocidades de hasta 1500ft s^{-1} . La combinación de fuerzas mecánicas

(resistencia, turbulencia y cavitación) es el resultado de la eficiente energía en la producción de gotas con una distribución de tamaño, aproximadamente de 40- 200 nm. <<Floyd A., 1999, pp.134-143>>

El Microfluidizador es un homogenizador de elevada presión que funciona, en base al principio de microfluidización. El líquido prehomogenizado es forzado a través de un compartimiento de interacción usando una bomba de elevada presión. El compartimiento de interacción consiste en microconductos de cerámica, que acarrea el suministro del líquido al rompimiento en dos corrientes ó flujos. Estas corrientes son recombinadas a velocidades muy elevadas produciendo fuerzas de corte, impacto, y cavitación, que causa la reducción del tamaño de partícula en emulsiones y suspensiones.

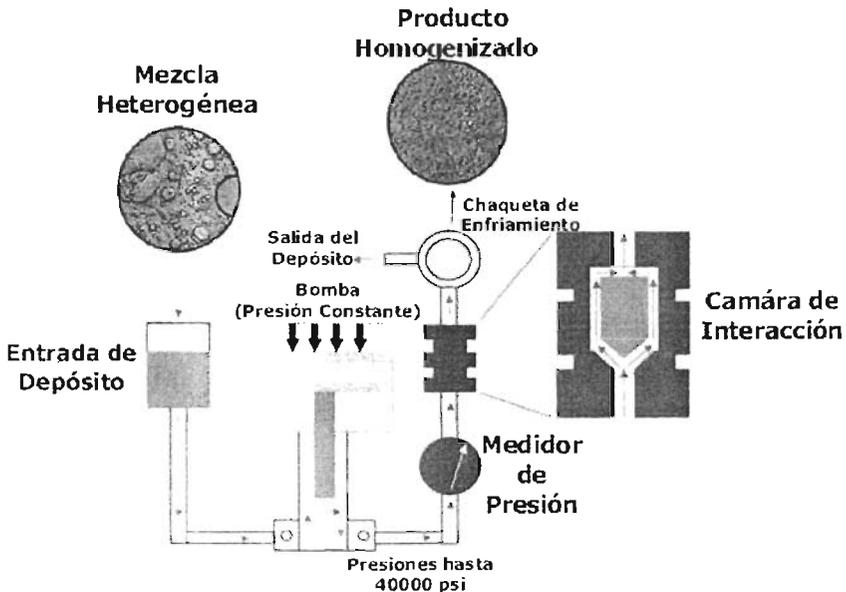


Figura 130.- Diagrama de flujo de un procesador (Microfluidics Corporation, Newton, MA.)

<<Swarbrick J. and Boylan J.C., 2002, p.1483>>

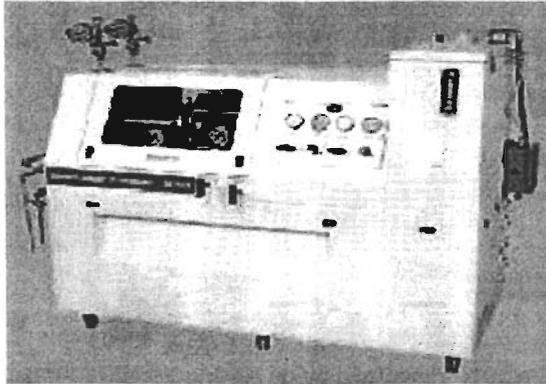


Figura 131.-Fotografía de un Microfluidizador M-700 (Microfluidics Corporation)
<< <http://www.northlandengineering.net/microfluidics/page4.html> , Abril 2004>>

Las ventajas que ofrece un Microfluidizador son:

- ☑ El Microfluidizador ofrece distintas ventajas sobre los procesos de molienda convencional en la reducción del tamaño de partícula de suspensiones así como en emulsiones farmacéuticas.
- ☑ El Microfluidizador es empleado para la producción a gran escala de liposomas, además de ser utilizado frecuentemente para preparar emulsiones de nutricional parenteral, debido a su eficiente reducción en el tamaño de gota y su fácil medida a gran escala.
- ☑ El Microfluidizador esta limitado en su manipulación en líquidos de elevada viscosidad. <<Swarbrick J. and Boylan J.C., 2002, pp.1482-1484>>

2.2.3 HOMOGENIZADOR ULTRASÓNICO

La homogenización puede también ser realizada por el uso de energía ultrasónica. Estos homogenizadores sónicos usan la fuerza de fluido dinámico de los líquidos para producir ondas de sonido por ellas mismas, las cuales son útiles para la preparación de emulsiones fluidas con moderada viscosidad y tamaño de partícula extremadamente bajo.

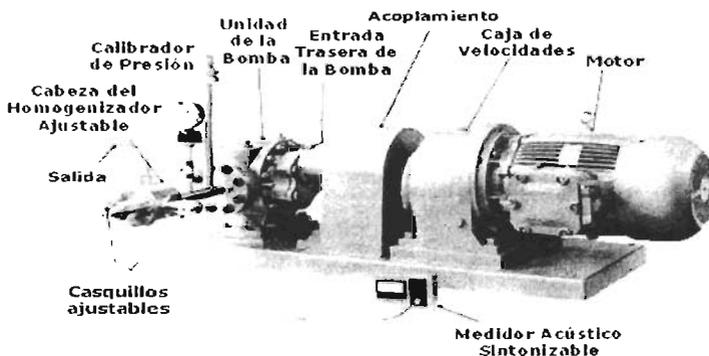


Figura 132.- Fotografía de un Homogenizador Ultrasónico

<< Swarbrick J. and Boylan J. C., 1992, p.367>>

Un homogenizador ultrasónico consiste de un generador, de un transductor y de una puntilla de bocina. El transductor⁸⁷ consiste de un cristal de cuarzo piezoeléctrico, que transforma la energía eléctrica en vibraciones de elevada intensidad y los transmite a la puntilla de bocina sumergida en el líquido. La reducción del tamaño de gota ocurre principalmente por el sacudimiento del intenso choque generado cerca de la puntilla. <<Swarbrick J. and Boylan J.C., 2002, pp.1484, 1486>>

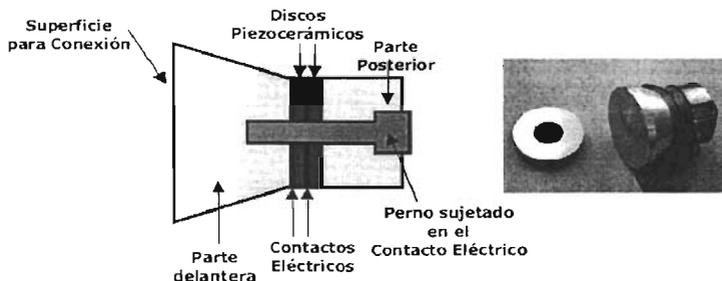


Figura 133.- Esquema de un Transductor Piezoeléctrico

<< <http://users.ox.ac.uk/~masondr/Sonochemistry/Introduction/intro3.htm>, Octubre 2003. >>

⁸⁷ Un **transductor de cristal de cuarzo piezoeléctrico** se contrae debidamente y se dilata cuando se somete a un campo eléctrico variable (fenómeno inverso del efecto piezoeléctrico). Si se suministra a este cristal (es decir a la placa cortada de cristal) corriente alterna de alta frecuencia, la placa comienza a oscilar de manera sincronizada con las vibraciones eléctricas. Cuando la frecuencia de estas vibraciones coincide con la autofrecuencia de las vibraciones de la placa de cuarzo, esta se intensifican mucho. La placa de cuarzo se coloca en un líquido no conductor (un aceite no polar) que transmite las vibraciones. El recipiente con la suspensión que va a dispersarse se introduce en este líquido.

También el transductor puede ser de magnetoestricción⁸⁸

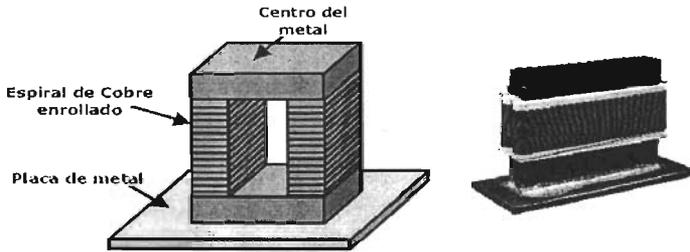


Figura 134.- Esquema de un Transductor Magnetoestricción
<< <http://users.ox.ac.uk/~masondr/Sonochemistry/Introduction/intro3.htm>, Octubre 2003>>

En la operación mecánica, la bomba del homogenizador obliga a la mezcla heterogénea atravesar un orificio especial, el cual emerge como un fluido chocando sobre el propulsor a elevada velocidad y produciendo una intensa cavitación dentro del material. La mezcla en la zona de cavitación ocurre debido a la vibración del propulsor, generando así una eficiente homogenización. Las presiones se extienden a partir de 1 a 3,5 MPa (145-500 Psi) en el compartimiento que rodea al propulsor. << Swarbrick J. and Boylan J.C., 1992, pp.366-368>>

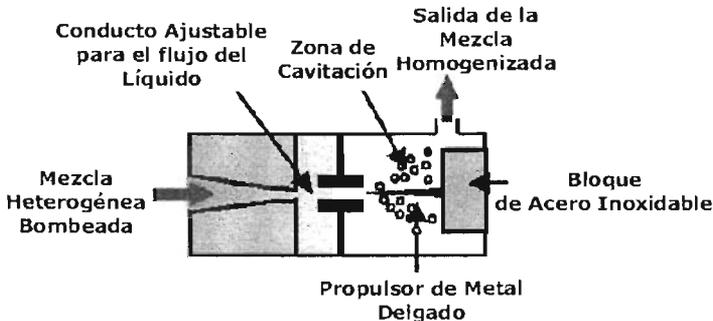


Figura 135.- Esquema de la operación mecánica generando una zona de cavitación
<< <http://users.ox.ac.uk/~masondr/Sonochemistry/Introduction/intro3.htm>, Octubre 2003>>

⁸⁸ **Transductor de magnetoestricción. Transductor de magnetoestricción.** Históricamente los transductores magnetoestricción fueron los primeros en usarse a nivel industrial para generar un elevado poder ultrasónico. En la mezcla que ha de dispersarse se introduce una barra (o un tubo) de níquel o de aleación de níquel y cobalto, de dimensiones específicas, y se expone la barra a un campo magnético variable de cierta frecuencia, el cual genera vibraciones en la barra. El mecanismo del ultrasonido, por el cual se ejerce a través del efecto de dispersión esta fundamentado en la producción de cavitación. << *Total Ma. T.*, 1973, p.143 >>

La reducción del tamaño de gota en homogenizadores ultrasónicos es afectada por la intensidad y el tiempo de Sonificación, la viscosidad de la mezcla y la concentración del emulsificante.

Las ventajas de los homogenizadores ultrasónicos son los siguientes:

- ☑ No se aprecia incremento de la temperatura debido al homogeneizado
- ☑ Ausencia de aire
- ☑ El homogeneizado ultrasónico se puede realizar a 45° C
- ☑ Productos que contengan pigmentos pueden también homogeneizarse ultrasónicamente.

2.2.4 HOMOGENIZADOR ROTOR-STATOR

La homogenización rotor-stator es el proceso de mezclado más empleado con mayor frecuencia en la elaboración de emulsiones. El material para que sea homogeneizado es movido con la ayuda de una pieza giratoria (rotor) a través de una pieza estacionaria fija ó inmóvil (stator) que puede consistir de cortadores, láminas ó paletas etc., de modo que sea forzada a través de boquetes de anchura variable, hasta fragmentarse en pequeñas gotitas. <<Nowak

G. A., 1985, p.18>>

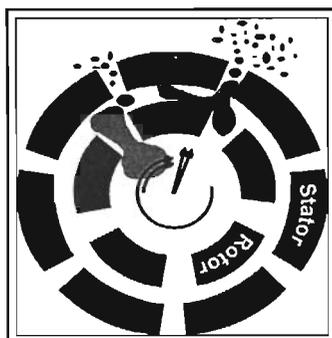


Figura 136.- Esquema del Principio de homogenización rotor- stator

<< <http://www.spxprocesssequipment.com/>, Abril 2004>>

El homogenizador rotor-stator es uno de los equipos comúnmente empleados en la industria farmacéutica. Aunque tienen una capacidad limitada en alcanzar partículas o gotitas muy finas, los homogenizadores rotor-stator son capaces de manipular líquidos a viscosidades muy elevadas, en

comparación a los homogenizadores de elevada presión y los homogenizadores Microfluidizer.

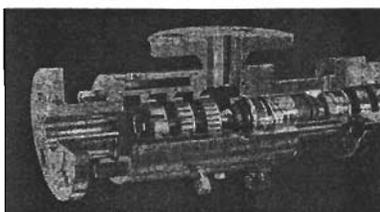


Figura 137.- Fotografía de un Homogenizador rotor/estator usado "in line"

<< Swarbrick J., and Boylan J. C., 2002, p. 1484>>

El molino coloidal es un ejemplo extremo del homogenizador rotor-stator, donde el boquete se ajusta entre el cono rotativo (rotor) y su almacenamiento estacionario (stator). Es un molino que tiene discos concéntricos, que están situados a pequeña distancia y giran a gran velocidad en sentido opuesto. El medio dispersante junto con la sustancia a dispersar se pasan a través del molino, obteniéndose la dispersión coloidal. En este tipo de molino se obtiene una dispersión mucho más fina. Su capacidad de procesamiento es muy alta, sin embargo sufre desventajas tal como la generación excesiva de calentamiento y la incorporación de aire en el producto terminado. <<Swarbrick J. and

Boylan J.C., 2002, pp.1479-1486>>

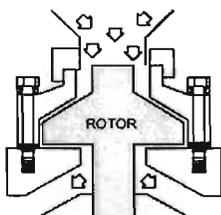


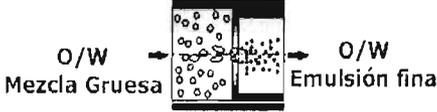
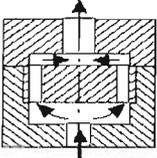
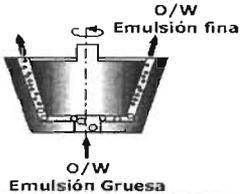
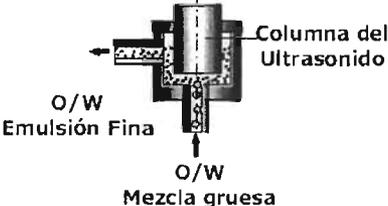
Figura 138.- Esquema del molino Coloidal

<< <http://www.firp.ula.ve/cuadernos/S747B.pdf>, Abril 2004>>

Los parámetros que afectan la calidad del producto final en una homogenización rotor/stator son la intensidad de homogenización, el tiempo de residencia del producto en el campo de ruptura o fragmentación, la viscosidad de la fase dispersa y continua, la concentración del surfactante, el diseño del rotor/ stator, y la proporción de volumen de las dos fases.

TABLA 26. LISTA DE VARIOS HOMOGENIZADORES DISPONIBLES POR DIFERENTES FABRICANTES

<<Swarbrick J. and Boylan J.C., 2002, p.1485; www.mixing.net/namf/conferences/ 2000-AIChE-Fall/folien.pdf, Agosto 2003>>

Tipo de Homogenizador	Modelo (fabricante)	Parámetros de Operación	Aplicaciones
<p>Elevada – Presión</p> 	<p>AVP Modelo 2000 (Homogenizadores APV)</p> <p>Gaulin and Rannie Modelos (APV Homogenizadores)</p> <p>Modelo Ariete NS8315 (Niro Soavi)</p>	<p>Presión Máxima: 30000 psi</p> <p>Presión Máxima: 21750 psi</p> <p>Rango de Presión: 2000-15000 psi</p>	<p>Emulsiones</p> <p>Nanodispersiones, Ungüentos , Vacunas, Emulsiones Parenterales</p>
<p>Microfluidizador</p> 	<p>M-110Y (Microfluidics)</p> <p>M-140K (Microfluidics)</p> <p>M-210EH (Microfluidics)</p>	<p>Rango de Presión: 3000-23000 psi</p> <p>Rango de Presión: 8000-40000 psi</p> <p>Rango de Presión: 2500-30000 psi</p>	<p>Dispersiones, Emulsiones, Encapsulación, Liposomas, Vacunas, Emulsiones parenterales</p>
<p>Rotor- Stator</p> 	<p>Modelo Silverson GX25</p>	<p>Rpm Máximo: 3600</p>	<p>Emulsiones, Dispersiones, pastas, cremas, Lociones</p>
<p>Ultrasónico</p> 	<p>Mcroson XL2007 (Misonix; Inc.)</p> <p>Flocell 800D (Misonix; Inc.)</p>	<p>Potencia:100 W Frecuencia: 22.5 kHz</p> <p>Potencia:475 W Frecuencia:20 kHz</p>	<p>Emulsiones, Dispersiones</p>

2.3 SISTEMA DE EMULSIFICACION A TRAVÉS DE MEMBRANA

El sistema de Emulsificación a través de membrana es una técnica potencial que ha recibido en los últimos años demasiado interés, con respecto a la preparación de emulsiones con distribuciones de tamaño reducido. Esta técnica consiste en formar una emulsión forzando a la fase dispersa a la fase continua a través de los poros de una membrana. Es importante para la optimización del proceso de Emulsificación a través de membrana entender cómo las gotas de una emulsión crecen y se separan de los poros de la membrana. Por medio de esta técnica se puede preparar emulsiones aceite en agua (O/W) y agua en aceite (W/O), dependiendo de las características superficiales de la membrana empleada. El sistema de Emulsificación a través de membrana se puede combinar con un sistema de video por microscopio que permite observar visualmente el proceso de formación de las gotas de la emulsión a partir de una membrana porosa en tiempo real.

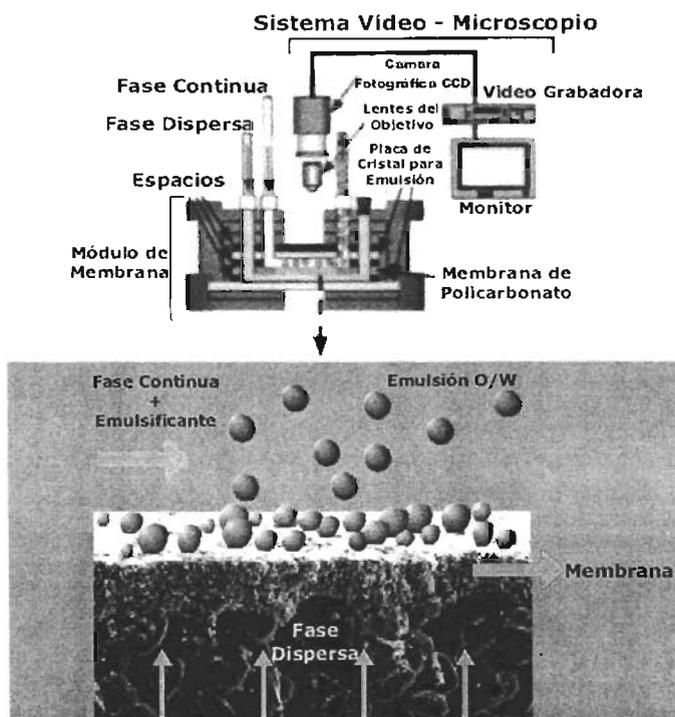


Figura 139.- Montaje experimental de Emulsificación a través de membrana.

<< Novales B., 2003, p. 82; Kobayashi I., 2002, p.186-187 >>

Las membranas que se emplean a nivel laboratorio e industrial son de cristal y cerámica con poros uniformes. El resultado del tamaño de partícula depende sobre todo del tamaño del poro de la membrana. Estas membranas porosas producen emulsiones relativamente uniformes con tamaños de gota de 0.3 – 30 μm bajo condiciones de operación.

Las ventajas del sistema de Emulsificación a través de membrana son:

- ☑ Varios campos industriales que producen emulsiones, son atraídos por esta técnica por sus ventajas que ofrece en la aplicación de microesferas funcionales y en emulsiones múltiples.
- ☑ La membrana de Emulsificación esta disponible para preparar emulsiones, en aquellas que contengan materiales sensibles al corte, debido a que dicha membrana aplica una pequeña fuerza de corte y una mínima entrada de energía.

2.4 MEZCLADORES

Los mezcladores, también son convenientes para la homogenización de emulsiones. Las máquinas modernas de mezclado vienen equipadas con agitadores planetarios o agitadores de áncora más un homogenizador formado por un molino dentado o dentado-cruzado, para lograr una intensa dispersión y desaglomeración, que opera según el principio rotor-stator. Estos mezcladores se pueden clasificar en mezclador planetario, mezclador de áncora y mezclador Turbo.

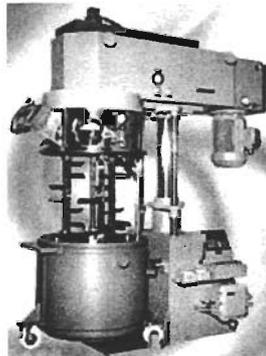


Figura 140.-Fotografía de un mezclador Planetario

<< <http://spxprocessequipment.com/> . Abril 2004 >>

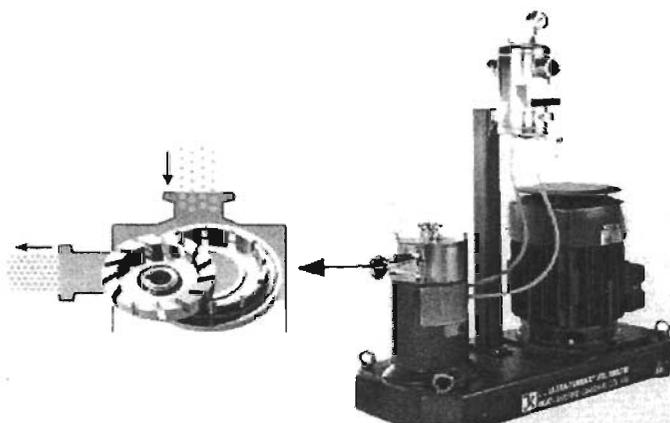


Figura 141.- Fotografía de un mezclador Ultra Turrax UTL (IKA Works, Inc.)

<< www.ikaprocess.com/new/pdf/Process-Technology.pdf, Agosto 2003>>

TABLA 27. COMPARACION DE LOS EQUIPOS EMPLEADOS PARA EL PROCESAMIENTO DE EMULSIONES

Características	Mezcladores	Molino Coloidal	Homogenizadores
Material Abrasivo	Apropiado	Apropiado	Apropiado
Capacidad	Fijo	Depende del espacio y la viscosidad	Indiferente a la constante de presión y viscosidad
Aire ó Espuma	Incorpora aire y espumas	Incorpora aire y espumas	Incorpora poco aire o espuma
Velocidad Mecánica	Elevada	Elevada	Baja
Radio de Tamaño de Partícula	12	3	1
Aumento de Temperatura ^a	Baja	Alta	Baja
Viscosidad	Conveniente únicamente para una baja viscosidad	Conveniente para bajas y elevadas viscosidades	Conveniente para viscosidades bajas hasta viscosidades moderadas.

^a El aumento de la temperatura durante la homogenización no es muy grande pero la temperatura influye mucho en el proceso de Emulsificación. El aumento térmico reduce la viscosidad, y en ciertos casos, la tensión interfacial entre el aceite y el agua. Sin embargo, en muchos casos, en particular en la elaboración de cremas y ungüentos cosméticos, los componentes no se emulsionan debidamente si se los procesa a temperatura demasiado alta. Las emulsiones de este tipo se procesan primero a temperatura alta y después se les homogeniza a no más de 40°. << Remington A., 1987, p.457>>

CAPITULO 11. EVALUACIONES DE EMULSIONES FARMACÉUTICAS

1. CARACTERIZACIÓN Y CONTROL DE EMULSIONES

Entre las numerosas técnicas de caracterización y control de emulsiones, pueden distinguirse tres grupos:

1. Aquellas que son propias de las emulsiones; como son:
 - La medida del tamaño de glóbulo.
 - La determinación del signo de la emulsión.
 - La temperatura de inversión de fases.
 - La velocidad de formación de cremas o de sedimentación por centrifugación.
2. Otros tipos de controles son aquellos comunes a todo tipo de formulaciones semisólidas y pastosas (pomadas anhidras, geles, suspensiones, etc.), como es la caracterización de las propiedades reológicas (establecer el reograma).
3. Un tercer grupo fundamental lo constituyen aquellos ensayos destinados a establecer la estabilidad de la emulsión formulada. En estos ensayos se suele someter a la emulsión a condiciones drásticas de temperatura, ciclos de temperatura, y centrifugación. Tienen como finalidad evaluar la estabilidad del sistema y con ello se comprueba si se produce separación de fases, modificación del tamaño de gota, viscosidad, etc.

Por último, existen otros ensayos que son comunes en las formulaciones farmacéuticas; como son: los microbiológicos, los organolépticos, controles de envasado, etc.

2. PARÁMETROS DE PRUEBA PARA EMULSIONES

2.1 EXAMEN MACROSCÓPICO

El examen macroscópico y las características organolépticas de una emulsión se realizan sobre la formulación recién preparada y tras su almacenamiento en condiciones drásticas. Es indispensable que se tengan buenas propiedades organolépticas para lograr la aceptación por parte del paciente.

2.2 DETERMINACION DEL SIGNO DE LA EMULSION

Para determinar el signo de una emulsión, se emplean diferentes métodos cuyo propósito es comprobar el tipo de emulsión que se obtiene, ya sea W/O ó O/W. Las pruebas para identificar los tipos de Emulsión son:

a) Prueba de dilución

Este método depende del hecho de que la emulsión es solamente miscible con el líquido que forma su fase continua. Por lo tanto una emulsión aceite/agua puede diluirse con agua y una emulsión agua/aceite con aceite. Cuando se agrega aceite a una emulsión aceite/agua o agua a una emulsión agua/aceite el aditivo no se incorpora a la emulsión y la separación es visible. La prueba mejora mucho si la adición de agua o aceite se observa microscópicamente.

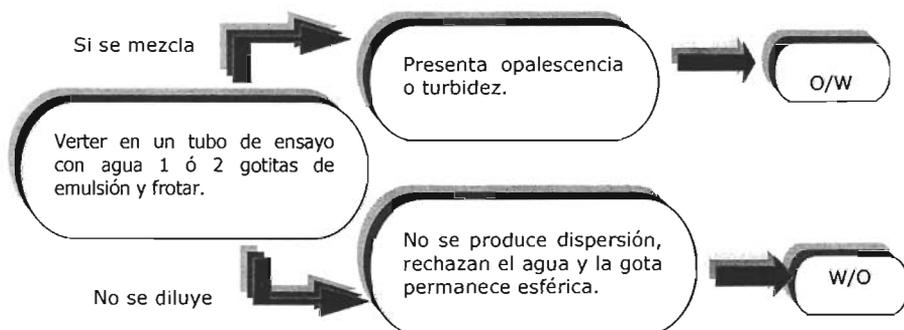


Figura142.- Diagrama de Flujo de la Prueba de Dilución para emulsiones o/w y o/w

<< Charlet E., 1996, pp.68-69>>

b) Prueba de Conductividad Eléctrica

Una emulsión cuya fase continua es acuosa debe poseer una conductividad mucho mayor que una emulsión cuya fase continua es un aceite. Cuando un par de electrodos unidos a una lámpara y a una fuente de electricidad se sumergen en una emulsión aceite/agua la lámpara se enciende debido al paso de corriente entre los dos electrodos. Si la lámpara no se enciende se supone que el sistema es agua/aceite. Las mediciones de la conductividad confían en la pobre conductividad del aceite comparada al agua. Es muy baja en emulsiones w/o donde el aceite es la fase continua.

c) Prueba Colorimétricas (Método de Indicadores)

En este método se trata a la emulsión con colorantes para ver la posibilidad de su tinsión. En esta clase de prueba se identifica la fase continua de la emulsión. Un colorante hidrosoluble se disuelve en la fase acuosa de una emulsión y un colorante soluble en aceite es captado por la fase oleosa. Si el examen microscópico muestra que un colorante hidrosoluble ha sido captado por la fase continua, la emulsión será aceite/agua. Si el colorante no ha teñido la fase continua se repite la prueba usando una pequeña cantidad de un colorante soluble en aceite, la coloración de la fase continua confirma que la emulsión es de tipo agua/aceite. Clásicamente se han utilizado para esta finalidad los siguientes colorantes:

Soluble en aceite: Sudan III (colorante rojo liposoluble ⇒ color rojo intenso)

Hidrosoluble: el azul de metileno(Catiónico) ⇒ azul oscuro.

De esta manera se identifican al microscopio, aunque a menudo con dificultad, las emulsiones múltiples. << Remington A. 1987, p.446 >>

d) Método de Papel Filtro

Se adiciona una gota de emulsión a un pedazo de papel filtro. Dependiendo del líquido que se evapora, se puede deducir el tipo de emulsión (si prácticamente toda la gota se evapora se trata de aceite en agua). <<

<http://depa.pquim.unam.mx/~tunda/Emulsificantes> >>

Las emulsiones aceite en agua muestran un borde pálido ancho (debido al flujo del agua), mientras que las emulsiones agua en aceite muestran una mancha translúcida de grasa. Puede hacerse otro examen añadiendo las soluciones de colorantes mencionadas a la zona marginal.

Cuando el papel filtro está empapado con cloruro de cobalto (II) y secado a 105°C, se coloca una gota de emulsión. Si aparece una mancha de color rosa que aumenta progresivamente indica que es una emulsión O/W, pero si se forma al borde de la mancha un anillo de aceite de color azul transparente indica que es una emulsión W/O. Este método fue descrito por Katona, basado en que el papel filtro es capaz de absorber tanto aceite como agua de la fase externa. << Därr A., 1981, p.172 >>

e) Fluorescencia

Cuando los aceites se les hace incidir un rayo de luz ultravioleta (λ); se observa una fluorescencia. Por lo tanto; una emulsión agua/aceite se identifica por la fluorescencia que presenta la fase continua (en este caso es el aceite).

2.3 DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE GLÓBULO

La determinación del tamaño del glóbulo se realiza sobre el producto acabado y tras su almacenamiento. Un aumento del tamaño de gota indica la existencia de procesos de coalescencia, crecimiento de los glóbulos y, por tanto, la inestabilidad de la emulsión durante un periodo de tiempo. Así, determinando la evolución del tamaño de gota y a partir de éste, el área de la interfaz⁸⁹, es posible evaluar la estabilidad de una emulsión.

Para la determinación del tamaño se pueden usar varias técnicas:

⁸⁹ El área interfacial se expresa en cm^2 de área interfacial por cm^3 de líquido emulsificado. Por ejemplo, si se considera un diámetro medio de $2\mu\text{m}$, al que le corresponde un área interfacial de $30.000 \text{ cm}^2/\text{cm}^3$, un aumento en $1\mu\text{m}$ del diámetro medio durante el almacenamiento supondría una disminución del área interfacial de $10.000 \text{ cm}^2 / \text{cm}^3$ (a un diámetro medio de $3\mu\text{m}$ le corresponde un área interfacial de $20.000 \text{ cm}^2/ \text{cm}^3$).

1. Estimación por el aspecto.

La medida de las gotículas de una emulsión puede estimarse por el aspecto.

TABLA 28. TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS Y ASPECTO DE UNA EMULSION

<< Coloma R. B.,2001, p.95>>

TAMAÑO DE LA GOTICULA	ASPECTO DE LA EMULSION
>1 μm	Blanco Lechoso
De 0.1 a 1 μm	Blanco Azulado
De 0.05 a 0.1 μm	Gris semitransparente
< 0.05 μm	Transparente

2. Examen Directo al Microscopio.

La microscopia es un método directo poco caro, pero que proporciona la distribución de tamaños y el valor de área interfacial. Se suele emplear el SEM para proporcionar imágenes apreciables que demuestran el tamaño de gotícula de una emulsión. Con los microprocesadores, la imagen es analizada por un detector fotoeléctrico de barrido, semejante a una filmadora de televisión, que transforma la información óptica en una señal de video. Dicha señal, está luego manipulada por un sistema computarizado, cuyo análisis está limitado solo por la sofisticación del programa y la capacidad de computación del aparato. Es conveniente recordar que el análisis de imagen está siempre limitada por la precisión del microscopio que se usó para tomar la foto o el video. El costo de adquisición de tales equipos es elevado, y se justifican solo si se le va a dar un uso intensivo y sistemático. << Coupland J. N., Palanuwech J., 2003, p.4>>

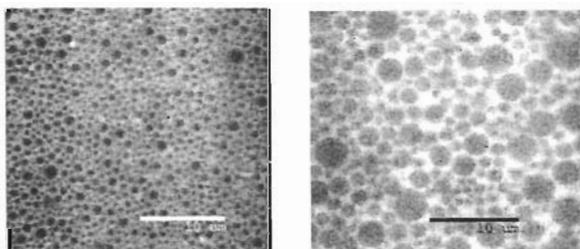


Figura 143.- Fotografías de una emulsión agua en aceite observadas por microscopio electrónico. En estas imágenes se observa que el tamaño de las gotas depende en gran manera de la concentración del surfactante.

<< <http://www.deas.harvard.edu/projects/weitzlab/research/emulsion2.html>, Noviembre 2003>>

3. Contador Coulter

El contador Coulter, es una técnica sofisticada, que se emplea en emulsiones de fase externa acuosa. El inconveniente de este método reside en la necesidad de diluir la muestra en un electrolito, con lo que no se trata de la emulsión original. Sin embargo, se ha demostrado que en la mayoría de los casos las modificaciones de tamaño introducidas por la dilución son poco importantes y reproducibles. << Sontum P.C., Kolderup E. M., Veldt D., 1997, p.1641>>

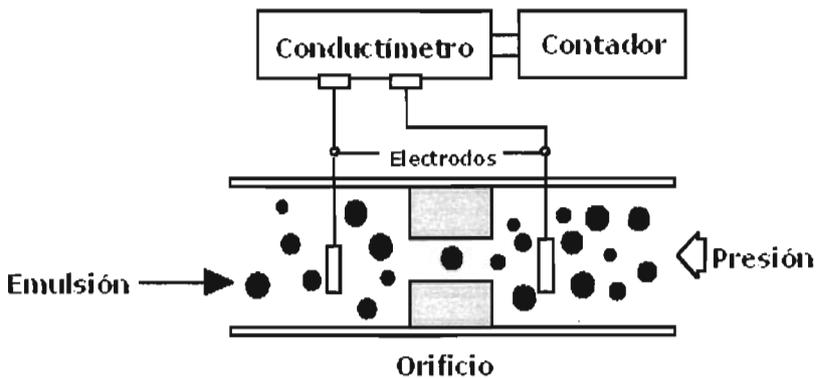


Figura 144.- Esquema del dispositivo contador Coulter
<<<http://www.firp.ula.ve/cuadernos/S747B.pdf>, Mayo 2004>>

4. Difracción de Luz Láser

Estos se utilizan principalmente cuando las emulsiones poseen tamaños de gota no visibles al microscopio, por ejemplo en el caso de emulsiones preparadas por inversión de fases. Estos métodos suelen requerir la dilución de la muestra, por lo que se ha de considerar la posibilidad de la inestabilización de la misma y el cambio de las propiedades iniciales. Siempre que sea posible, es mejor utilizar la misma fase externa como disolvente. A partir de la información detectada de intensidad de luz difractada en función del ángulo de difracción, se puede calcular (con un algoritmo que exige el uso de una computadora) la distribución de tamaño de partículas presentes en la dispersión. << Coupland, J. N., Palanuwech J., 2003, p.3>>

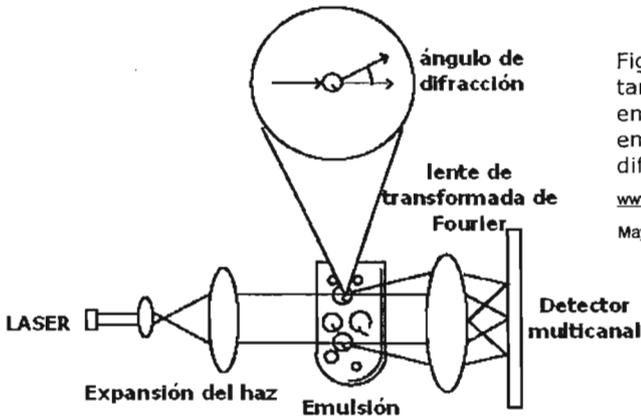


Figura 145.- Medición del tamaño de glóbulos en emulsiones mediante el empleo del equipo de difracción de luz láser. << www.firp.uia.ve/cuadernos/S747B.pdf. Mayo 2004>>

Otros investigadores han empleado la espectroscopia ultrasónica, para la medición de la distribución del tamaño de gota en las emulsiones. << McClements D.J., 1996, p.161; Wang Y., 1999, p.417>>

2.4 GRAVEDAD ESPECÍFICA

La gravedad específica o la densidad específica de un sistema disperso es un parámetro importante. Con excepción de los aerosoles que contienen propulsor, la mayoría de las dispersiones tienen una densidad cercana a 1g/cm^3 o menos. Una disminución en la densidad de cremas, a menudo indica la presencia de aire atrapado dentro de la estructura del sistema disperso. La medición de la densidad se debe de hacer a una temperatura dada usando mezclas –mixtas y dispersiones uniformes. Los Hidrómetros de precisión deben ser convenientemente usados para medir la densidad de dispersiones líquidas.

2.5 VALOR DE PH

Cuando se trata de emulsiones fluidas acuosas pueden medirse directamente con un microprocesador de pH (Hanna instruments) equipado con un electrodo especial para esta aplicación. Si son consistentes, es necesario preparar una suspensión del producto al 10 % en agua destilada.

El pH⁹⁰ de dispersiones acuosas se debe de tomar a una temperatura dada y sólo después que se ha alcanzado el equilibrio para aminorar la "deriva del pH" y la posibilidad de que el revestimiento de la superficie del electrodo se disperse en la fase. Electrolitos, tales como el cloruro de potasio, se pueden añadir a la fase externa acuosa o dispersiones para estabilizar las lecturas de pH. Electrolitos neutros, sin embargo, pueden tener efectos adversos en la estabilidad física de las dispersiones acuosas.

2.6 UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

Uno de los más importantes parámetros que gobiernan la estabilidad del producto y el control de proceso de sistemas dispersos es la uniformidad y/o homogeneidad de contenido. En el caso de dispersiones sólidas (por ejemplo, las cremas, los ungüentos), los efectos de gravedad son menos importantes. A través de las operaciones unitarias críticas del proceso de manufactura de sistemas dispersos, mezclas, homogenización, y llenado es importante obtener y mantener la uniformidad y /o homogeneidad de contenido y el control significado del sistema.

La velocidad de sedimentación de sistemas dispersos, está gobernada por uno o por más de los factores de la Ley de Stokes:

- * El tamaño de Partícula de la Fase interna
- * La densidad de la Partícula de la Fase Interna
- * La Densidad de la Fase externa
- * La viscosidad y la estructura de la fase externa

El control apropiado de estos cuatro factores esenciales durante estudios de validación y series rutinarias de producción asegura alcanzar el éxito en la uniformidad y homogeneidad de contenido de los sistemas dispersos. El tamaño neto de cremas, ungüentos para el contenido de la potencia y prueba

⁹⁰ El pH es una medida de la actividad del ion hidrógeno en un medio acuoso. La medida del pH de las emulsiones se aplica cuando la fase continua es agua. En ninguna circunstancia se puede aplicar el concepto de pH cuando es aceite la fase continua

de uniformidad de contenido se encuentra generalmente entre 0.5 y 1.5g por muestra de ensayo. <<Mariano C., 2002. p.252>>

2.7 DETERMINACIÓN DE LA ESTABILIDAD

Una emulsión nunca debe de lanzarse al mercado hasta que se halla garantizado la completa compatibilidad de producto y envase, por lo que el químico necesitará información acerca de la estabilidad relativa de la emulsión para guiarle en las fases iniciales de formulación y fabricación piloto. Se han diseñado y utilizado en laboratorios de formulación; los procedimientos para llevar a cabo los ensayos de estabilidad acelerada.

Estos ensayos toman dos formas complementarias:

1. Las que se diseñan para acelerar el proceso de envejecimiento de las emulsiones
2. Las diseñadas para detectar el envejecimiento y medirlo de un modo objetivo.

Puesto que ninguna emulsión puede ser separada de su medio, no se pueden ignorar, en toda evaluación de estabilidad, la influencia de tales factores, como variación de temperatura, luz, vibración mecánica, oxígeno atmosférico y contaminación microbiológica. Para determinar cuánto tiempo tomara para que en una emulsión le ocurran ciertos cambios (se observa si se ha producido separación de fases, cambios en la viscosidad, conductividad eléctrica, distribución de tamaño, características organolépticas o alteraciones de tipo químico) durante su almacenamiento; a un grado en que la emulsión no pueda ser utilizada, se hace uso de los procedimientos que permitan detectar estos cambios inicialmente insignificantes; a través de una prueba acelerada en la vida de anaquel de los productos (para ello se almacenan las emulsiones durante distintos períodos de tiempo y a temperatura generalmente mayores que las habituales). Entre estos se pueden mencionar los siguientes: <<Wilkinson J. B., Moore R.J., 1990, pp. 828-831>

a) Temperatura

En la selección de las temperaturas se ha de considerar que una emulsión puede ser perfectamente estable durante largos tiempos a 40-50 ° C, sin embargo, no tolera temperaturas mayores de 55° C en pocas horas. Por ello, se tiene que ser cuidadoso en la interpretación de los resultados de estos estudios. No es recomendable utilizar temperaturas mayores de 50 °C excepto en el caso de emulsiones que vayan a ser sometidas a las mismas (por ejemplo, en emulsiones parenterales). Un tipo de estudios de mayor interés son los cíclicos. En éstos, una emulsión se somete a ciclos en los que la temperatura se varía desde 4 - 45 °C. En otros casos se somete a un almacenamiento a 4° C en el que se incluye ciclos en los que la temperatura se varía de -20 hasta +25 ° C. De esta forma se somete a la emulsión a las distintas temperaturas que podría encontrarse durante su almacenamiento. Las altas temperaturas favorecen la coalescencia, la formación de cremas y disminuyen la viscosidad, por otra parte, las emulsiones se hacen más viscosas al enfriar hasta temperatura ambiente. Los cambios de temperatura modifican la solubilidad de los agentes emulsificantes y la velocidad de cristalización de los componentes. Así pues, con estos estudios se obtiene una mejor información sobre la estabilidad de la emulsión en la práctica que con aquellos que utilizan una sola temperatura. << Rieger M., 1991, p. 60>>

b) Centrifugación

Este ensayo se utiliza principalmente para evaluar la estabilidad de las emulsiones durante la etapa de preformulación, aunque también puede utilizarse para detectar alteraciones durante el almacenamiento. << Vila J., 2001, p.296>> La centrifugación acelera la velocidad de sedimentación al aumentar el valor de g según la ecuación de Stokes. No es seguro que tenga un efecto medible en la probabilidad de cohesión una vez que se hayan aproximado mucho las partículas unas a otras. No obstante, la centrifugación proporciona un método simple y rápido para evaluar la estabilidad potencial de varias fórmulas emulsionadas. Cada laboratorio tiene su propia metodología

detallada, una buena emulsión debe ser capaz de resistir hasta 5000- 10000 rpm en una centrífuga estándar de laboratorio durante treinta minutos sin mostrar signos de separación.

Por otra parte existen diversos métodos que se pueden utilizar para detectar y determinar el grado de desestabilización de una emulsión por envejecimiento, como son: la inspección visual, viscosidad, el pH y análisis térmico.

a) Inspección Visual

La inspección visual, se realiza algunas veces con la ayuda de una lente u objetivo con ampliación especial. Es un método obvio para la detección de la separación o inestabilidad de las emulsiones. Las observaciones y el registro de los datos obtenidos durante la inspección visual son altamente subjetivas y las diferencias inexplicadas entre los observadores no se han resuelto.

b) Viscosidad

La viscosidad aparente de una emulsión depende parcialmente de la distribución del tamaño de gotas de la fase interna. De manera que el cambio de viscosidad es un parámetro que puede monitorizar los cambios probables que afectan a la estabilidad de las emulsiones. << Wilkinson J. B., Moore R.J., 1990, p. 822 >>

Las medidas de viscosidad se deben hacer con cuidado además de que la metodología (o la instrumentación) no se debe de seleccionar simplemente en base a la disponibilidad. Para construir un reograma de una macroemulsión, pueden ser utilizados los viscosímetros coaxiales de cilindro, y los viscosímetros placa-cono. Las emulsiones muy viscosas son ensayadas algunas veces con la ayuda de un penetrómetro del tipo cono o aguja. Por otra parte, las emulsiones viscosas y fluidas se pueden también estudiar por la reometría capilar.

c) Determinación del pH

En las emulsiones es importante determinar si se producen alteraciones de pH con el tiempo. Estas alteraciones pueden, por una parte, llevar a un pH poco adecuado al lugar de aplicación, a la inestabilidad de algún componente de la formulación o del propio sistema como tal. Por ejemplo, los emulsificantes no iónicos pueden contener en algunos casos impurezas de jabones alcalinos que originen problemas si se produce una acidificación durante el almacenamiento. Según la viscosidad de la emulsión, se requerirá un tipo u otro de electrodo para la realización de la medida.

d) Análisis Térmico

El análisis térmico, es una prueba que se utiliza en las evaluaciones de estabilidad en emulsiones que permite demostrar la descomposición térmica y la pureza de las muestras de una emulsión. Para la realización del análisis Térmico en emulsiones, se emplean el DSC y TGA.

1. DSC

El análisis diferencial de barrido(DSC) es una técnica basada en la medición de la diferencia de energía suministrada a una muestra y un material de referencia que es térmicamente inerte, mientras que la muestra y el material de referencia están sujetos a un programa de temperatura controlada. Una curva del DSC permite una mejor identificación de los pasos de descomposición térmica.

2. TGA

El análisis termogravimétrico reporta la variación de masa en función del tiempo y/o temperatura. Las curvas obtenidas proporcionan una información relativa en cuanto a la composición, estabilidad térmica de la muestra, los productos intermedios y residuos formados. Este método se puede usar para evaluar la estabilidad térmica y los pasos termo-descomposición de emulsiones. (Principalmente aquellos que contienen filtros solares). << Rocha Ma. I.,

Franco F.,R. Erlika. 2002, p. 56>>

TABLA 29. EVALUACIONES REALIZADAS PARA UNA EMULSION PARENTERAL

<< Floyd A., 1999, pp.141-142; Cejudo U., 1993, pp. 50-52>>

CONTROL DE PRUEBA	DESCRIPCIÓN
Examinación Física	Observación visual para detectar si existe cremación, coalescencia, separación de fases y cambio de color.
Análisis químico	Determinación de los cambios químicos que son característicos para las emulsiones inyectables incluyen la oxidación y la hidrólisis del aceite y/o emulsificante. La hidrólisis puede limitar la vida de anaquel de las preparaciones.
Determinación del pH	El pH es ajustado con una cantidad pequeña de Hidróxido de Sodio. El pH óptimo de la emulsión final está en el rango general de 6-7. Este rango de pH proporciona dos ventajas. Primeramente permite la ionización de los grupos fosfatos en la superficie de la película del emulsificante (por ejemplo la Lecitina); conduciendo a una carga superficial óptima para los glóbulos. Se debe de evitar pH bajos (valores más bajos de 5) debido a que la repulsión electrostática entre los glóbulos disminuye, dando por resultado un tamaño creciente del glóbulo provocando coalescencia. En segundo lugar reduce la hidrólisis de Lecitina. El cambio del pH en la emulsión es resultado de un aumento en el contenido de ácidos grasos libres, y de la rancidez del aceite.
Tamaño del glóbulo y la carga de superficie	Para la determinación del tamaño del glóbulo se emplean por lo menos dos técnicas complementarias; debido a que generalmente; los rangos de tamaño se extienden más allá del límite de detección de cualquier instrumento simple y también por la parcialidad del resultado en la preparación de la muestra. Los equipos que se emplean para determinar el tamaño de glóbulo (menor que 1 μ m) son la espectroscopia de correlación fotónica. Para glóbulos más grandes que 1 μ m, se pueden usar el Contador Coulter, el microscopio electrónico de barrido o el de transmisión. Las medidas del potencial zeta se realizan usando un aparato de electroforesis tal como el Zetasizer (Instrumentos Malvern, UK)
Pruebas de esterilidad	Las pruebas de esterilidad tal como están descritas en la farmacopea, son adecuadas para revelar la presencia de formas viables de bacterias, hongos y levaduras. Cuando se realiza la prueba de esterilidad a un número discreto de unidades de un lote, los resultados obtenidos, si son negativos, indican que la probabilidad de encontrar unidades contaminadas en la parte no analizada, es menor al nivel detectable señalado en los planes de muestreo analizado. Ningún plan de muestreo puede asegurar que todas las unidades de lote se encuentren libres de microorganismos, por lo que la garantía de que el producto sea estéril, se logra mediante la validación del proceso de esterilización.
Prueba de Pirógenos	La prueba de pirógenos oficial esta diseñada para mantener un nivel aceptable de riesgo de reacción febril en los productos farmacéuticos; se realiza en conejos y consiste en valorar la elevación de temperatura corporal, después que se lea ha administrado por vía intravenosa, la dosis especificada en la norma de cada producto. Esta prueba está sujeta a algunas variaciones e idiosincrasias, debido probablemente a la actividad endócrina del animal.

^a Los pirógenos son productos del metabolismo celular presentes en artículos farmacéuticos que han estado en contacto con algún tipo de contaminación microbiana, los cuales al entrar al torrente sanguíneo puede provocar reacciones febriles.

Discusión

DISCUSIÓN

El libro electrónico con el tema de "Fundamentos de los sistemas Dispersos", es un trabajo que abarca los aspectos generales desde el surgimiento del coloide hasta las aplicaciones actuales que se le puedan dar como sistemas heterogéneos, aplicados en forma de dosificación farmacéutica de liberación modificada.

Diversos sistemas y técnicas de enseñanza educativa a nivel superior, han servido para apoyar y reforzar los conocimientos que van adquiriendo los estudiantes durante la trayectoria de su profesión. La elaboración de libros electrónicos es una herramienta que puede apoyar la enseñanza de la Tecnología Farmacéutica, dado que la mayoría de información que corresponde a este tema se encuentra en idioma inglés, limitando el acceso de esta información al alumnado. El contenido de esta información en formato PDF, se presenta en español, procurando describir de una forma sencilla, amena y atractiva los fundamentos de los sistemas dispersos, a través de la integración de imágenes, objetos gráficos, diagramas y tablas, con el fin de que tanto profesores como alumnos puedan utilizarlo; además de que pueda servir como capacitación del personal en la industria farmacéutica.

El libro electrónico fue desarrollado siguiendo un procedimiento sistematizado y ordenado. Para lograrlo se buscó en diversas fuentes mediante artículos publicados, revistas especializadas, libros, memorias de cursos, documentos en Internet y enciclopedias, toda la información necesaria acerca de los fundamentos de los sistemas dispersos. Posteriormente toda esta información recopilada fue analizada, sintetizada, organizada, depurada y capturada para obtener un trabajo escrito sobre el tema. Fue importante llevar a cabo este tipo de metodología para que los temas seleccionados tengan una

secuencia lógica con el propósito de que se pueda comprender mejor el trabajo presentado.

Para enriquecer el trabajo escrito (además del texto desarrollado), se recopiló imágenes, juntamente con la elaboración de diagramas, gráficos y tablas. Las imágenes fueron ajustadas con ayuda del programa Corel Draw 9.

De esta manera se hizo un diseño del trabajo de tal forma que la información presentada fuera breve, concisa, pertinente y comprensible, que junto con las imágenes, gráficos, diagramas y tablas se lograra una mayor comprensión y retención de la información.

Una vez determinado el diseño, se elaboró el libro electrónico integrando todos los elementos que tendría (texto, imágenes, diagramas, gráficos y tablas), presentándolo en formato PDF. El formato digital puede estar almacenado en un disquete o en un disco compacto o puede estar disponible para su consulta en línea. Su lectura es posible a través de una computadora.

El libro electrónico cuenta con una gran variedad de aplicaciones como insertar anotaciones, colocar marcadores en pasajes o párrafos concretos para volver a encontrarlos con facilidad, subrayar o destacar en varios colores el texto que se desee y ajustar el tamaño de la letra o su presentación además de ser una herramienta de apoyo fácil que contribuye a la cultura, educación y conocimiento. Las ventajas de emplear un libro electrónico es evitar reimpressiones, almacenamientos, gastos de papel evitando de esta manera la tala de árboles y obtener grandes ahorros. El trabajo realizado en formato digital sobre los fundamentos de los Sistemas Dispersos, esta diseñado para que pueda ser utilizado por estudiantes relacionados no solo a las ciencias farmacéuticas, sino también a estudiantes de otras áreas como la ingeniería química, biológica, química, cosmetología, etc.

El libro se desarrollo en 11 capítulos. El primer capítulo se relaciona con todo lo referente al libro electrónico; 6 capítulos están dirigidos a temas que corresponden a las generalidades, a los fenómenos interfaciales, a las propiedades fisicoquímicas, a la estabilidad, a la reología así como las aplicaciones de los sistemas dispersos y los últimos capítulos están diseñados específicamente para emulsiones en donde se mencionan los procesos de formulación, los equipos empleados para su elaboración, así como su evaluación y control de calidad.

Las generalidades abarcan una variedad de conceptos, comenzando con la definición de un sistema disperso, una breve historia del surgimiento de los sistemas coloidales, la clasificación de los sistemas dispersos y los diferentes sistemas dispersos heterogéneos que existen. En la mayoría de las referencias consultadas se encontró una variedad de definiciones para los sistemas dispersos, pero todas enfocadas como sistemas en los cuales una o más sustancias (la fase interna, la fase dispersa, o fase discontinua) son distribuidas ó dispersadas a través de otra, generalmente la fase continua (la fase externa o el medio de dispersión). A partir de esta definición se pudieron mencionar las diferentes clasificaciones que se le dan a los sistemas dispersos., encontrando que su clasificación depende del tamaño, de la afinidad al medio de dispersión y al estado de sus fases. Es importante señalar que por el tamaño de la partícula dispersa se encuentran una variedad de sistemas que van desde una dispersión coloidal (10 \AA a 0.5 \mu m) hasta una dispersión gruesa ($> 0.5 \text{ \mu m}$). Las dispersiones gruesas pueden ser las emulsiones cuando se refiere al tamaño de glóbulo ó suspensiones cuando se refiere al tamaño de partícula. En las dispersiones coloidales también se incluyen las suspensiones cuando poseen está dimensión coloidal.

Las propiedades fisicoquímicas de los sistemas dispersos incluyen aquellas propiedades cinéticas, ópticas y eléctricas que en conjunto, cumplen una función importante para poder estimar el peso molecular, el tamaño y la

forma de las partículas así como sus interacciones. Este tamaño de partícula es determinado, mediante el empleo de diferentes métodos, como son: los métodos ópticos, los medidores de pulso electrónico, la microscopía entre otros.

Como se sabe un sistema disperso puede manifestar fenómenos interfaciales (límite entre dos fases inmiscibles) por tanto es importante que se cumpla la función del tensoactivo disminuyendo su tensión interfacial para aumentar la estabilidad y su consistencia cuando se refiere a formulaciones farmacéuticas líquidas o semisólidas (emulsiones, suspensiones, ungüentos, cremas). Las propiedades de adsorción y agregación de los surfactantes como forma micelar en su fase cristal líquido es la que proporciona mayor estabilidad a un sistema disperso.

En este trabajo también se desglosa una breve definición de reología, definiéndola como: ciencia que estudia la deformación y el flujo de la materia sometida a una presión. Los parámetros reológicos implicados en la geometría de la deformación de un fluido son: el esfuerzo de corte, la velocidad de corte y viscosidad. A partir de estos parámetros se puede establecer el comportamiento de los sistemas dispersos. En algunos artículos se mencionan los estudios experimentales que se han realizado en base al comportamiento de fluido de los sistemas heterogéneos y han llegado a la conclusión de que todos se encuentran dentro del comportamiento no newtoniano. (Pseudoplásticos, dilatantes, tixotrópicos). Con ayuda de los reómetros capilares y los reómetros rotatorios como el es de placa-cono ó el Brookfield es posible determinar sus viscosidades.

Otro de los aspectos que se mencionan en este libro electrónico son los métodos de estabilización que permiten a un sistema mantenerse estable por tiempos apreciables. Estos métodos pueden ser por medio de la teoría del DLVO (fuerzas de repulsión electrostática, estérica), por emulsificantes o

jabones y detergentes; impidiendo de esta manera que se lleven a cabo los fenómenos de inestabilidad como son: los procesos de floculación-coagulación, coalescencia, cremación, sedimentación, y crecimiento de Ostwald. Se busca de una manera práctica ilustrar estos fenómenos para su fácil comprensión, sobre todo cuando se hace mención acerca de las fuerzas de repulsión y atracción intermolecular que existen entre las partículas de un sistema disperso.

En cuanto al tema que abarca las aplicaciones de los sistemas dispersos como dispersiones coloidales, se indican los avances que se han logrado en el campo de la tecnología farmacéutica, en la creación de nuevas formas farmacéuticas de dosificación además de las convencionales que ya existen en el mercado farmacéutico. Estos sistemas pueden ser los de liberación modificada y los sistemas de vectorización. En el campo de la investigación se han estado realizando muchos experimentos para vectorizar a los fármacos a su sitio específico en el organismo. Muchas de estas formulaciones ya están siendo comercializadas algunas de estas son: los liposomas, microcápsulas, nanopartículas y microesferas. Como en el caso de los liposomas, su aplicación terapéutica se ha desarrollado en el tratamiento de procesos patológicos asociados a las células del sistema reticuloendotelial o a los órganos donde éstas se acumulan mayoritariamente, pero los investigadores están haciendo un intento para que sean aplicados también en terapias antiinfecciosas, en tratamientos de tumores y metástasis entre otros.

Actualmente existen muchos sistemas heterogéneos que se elaboran en la industria farmacéutica. Es importante conocer como se lleva a cabo su elaboración así como los equipos que se emplean en su procesamiento y la aplicación que se le da farmacéuticamente. En este trabajo, se enfatizó específicamente sobre las dispersiones líquido- líquido (emulsiones) abarcando todos estos aspectos.

Las emulsiones tienen algunas ventajas principales que ofrecer: el de asegurar velocidades controladas de liberación de fármaco, poder enmascarar los sabores desagradables de ciertos agentes medicinales para su administración oral y ser de uso pediátrico. Se clasificó en base a su apariencia y tamaño de partícula (microemulsiones) o por el tipo de fase externa e interna (emulsiones O/W, W/O y emulsiones múltiples). En varias referencias consultadas mencionan a las microemulsiones como soluciones micelares que pueden solubilizar sustancias apolares (hormonas esteroides, vitaminas liposolubles, antibióticos, sulfamidas, barbitúricos y aceites esenciales) o anfífilas en cantidades considerables dentro o en la superficie de las micelas.

Los factores que influyen en las propiedades reológicas de una emulsión son: la concentración de la fase dispersa y el volumen de la fase dispersante, la distribución y tamaño de gotas, los componentes de la emulsión y el envejecimiento, de estos factores depende del aumento de la viscosidad en la emulsión.

Las emulsiones son aplicadas por diferentes vías de administración como son a través de la ruta tópica, oral, parenteral, pulmonar, y oftálmica. Además de estos sistemas de emulsión también se han empleado extensamente como vehículos o matrices en formulaciones. Los científicos están realizando futuros avances en cuanto al tratamiento y prevención de enfermedades clínicas; particularmente en áreas tales como: la quimioterapia, terapia antimicrobiana y vacunas. Para esto es recomendable que se considere la retención controlada de fármacos en presencia de líquidos biológicos, la permanencia de la partícula en la circulación de la sangre u otros compartimientos en el cuerpo y mejorando la respuesta de los glóbulos de grasa por células blanco.

Para la elaboración de las emulsiones es importante considerar la toxicidad, el costo y las incompatibilidades químicas de los ingredientes así como los

detalles de procesamiento que afectan variables tales como la distribución del tamaño de gota, la reología que controla la estabilidad del producto terminado y la respuesta terapéutica. Para formular una emulsión destinada a la nutrición parenteral es recomendable emplear para la fase oleosa una mezcla de triglicéridos de cadena larga (LCT) con triglicéridos de cadena media (MCT) ya que se ha demostrado comercialmente su aceptabilidad a largo plazo además de que son establecidos en varios productos aprobados por la FDA. Como emulsificante se emplea a la lecitina natural (lecitina de huevo, lecitina de soya). La Fase acuosa está integrada por la incorporación de agentes osmóticos ó iónicos (glicerol en combinación con propilenglicol), antioxidantes (α - Tocoferol) y conservadores (metil y butil derivados de ácido p -hidroxibenzoico).

Las interacciones de los componentes de una emulsión se explican a través de la construcción de un diagrama ternario. Este esquema esta integrado por tres regiones (agua, aceite y surfactante) de los cuales cada uno representa el 100 % de concentración. El esquema es utilizado para buscar en que zona es más estable una emulsión, además de que se identifican las diferentes fases que llegan a presentarse cuando se varían las proporciones de estos componentes.

Para seleccionar el agente tensoactivo adecuado de una formulación, fue necesario explicarlo a través del balance lipofílico e Hidrofílico (HLB). Se incorporo un ejercicio práctico el cual permite conocer cual es el HLB requerido de una formulación.

De los métodos empleados para la fabricación de emulsiones en la industria farmacéutica incluyen: el método mediante dispersión, método por inversión de fases, método de agitación intermitente, método de disolución y el método de Suspensión.

Comúnmente se sabe que para fabricar a las emulsiones se emplean homogenizadores (que reducen el tamaño de gotícula de una emulsión) y los mezcladores. En revistas referentes al campo de la tecnología Farmacéutica, reportan otros equipos más especializados para llevar a cabo una mejor dispersión y homogenización de las emulsiones como es el caso de un analizador de dispersiones ó empleando una membrana de Emulsificación, especialmente cuando se requiere obtener una emulsión submicrónica. El campo de aplicación de estos equipos empleados en la elaboración de emulsiones es muy extenso, en este trabajo se exponen los más principales y que actualmente tienen uso en la industria Farmacéutica.

Antes de que una emulsión sea comercializada necesita pasar por una serie de pruebas para garantizar su completa seguridad. Las pruebas más importantes que se le debe realizar a una emulsión farmacéutica son el examen macroscópico, determinación del signo de la emulsión, determinación del tamaño de glóbulo, gravedad específica, valor de pH, uniformidad de contenido y determinación de la estabilidad.

En general, la utilización de libros electrónicos en la educación, se concibe en la actualidad como un medio análogo al libro impreso, aunque con elementos que le añaden cualidades distintas (como son la incorporación elementos de multimedia como video o audio e incluso contar con enlaces a sitios en Internet), de manera que permite su fácil difusión. Es un libro que no ocupa espacio físico y no se deteriora por el paso del tiempo o por las anotaciones. En este sentido el desarrollo del libro electrónico sobre los fundamentos de los sistemas dispersos es una herramienta de transmisión de información que posibilita tanto a profesores como a estudiantes a la consulta y navegación a otras fuentes de información.

Conclusiones

CONCLUSIONES

El libro electrónico presentado en formato PDF (Formato de Documento Portátil), es una forma sencilla, amena y atractiva para presentar la información acerca de los fundamentos de los sistemas dispersos, de manera que pueda ser utilizada por investigadores, profesores, alumnos o en la capacitación de estos, aunque la orientación es hacia la industria farmacéutica.

El libro electrónico es formalmente un compendio de Sistemas Dispersos de mucha utilidad en la ingeniería, el área cosmética, farmacéutica, química y biológica.

El libro electrónico fue realizado después de capturar, sintetizar y reorganizar la información necesaria para obtener un trabajo escrito sobre los conceptos fundamentales de los sistemas dispersos.

La elaboración del libro electrónico fue posible gracias al trabajo multidisciplinario del personal académico integrado por especialistas en el área fisicoquímica y farmacéutica, que verifican la información transmitida y por especialistas en el área computacional que apoyan la capacitación de los diferentes softwares utilizados (Adobe Acrobat y Corel Draw).

El libro electrónico de acuerdo a su diseño, permite una fácil consulta y navegación, además de que a través de la integración de textos, imágenes, diagramas, objetos gráficos y tablas se logra una buena construcción y visualización de las ideas a transmitir.

El libro electrónico es una herramienta de transmisión de información y consulta, útil para cualquier rama de estudio.

El libro electrónico en cuestión se presenta actualizado bibliográficamente y sobretodo haciendo hincapié en los métodos modernos utilizados por la tecnología farmacéutica.

El libro electrónico presenta nuevas formas de dosificación farmacéutica que contemplan la liberación modificada así como la vectorización de fármacos, como son los liposomas, nanopartículas, microcápsulas y microesferas.

Se fundamenta ampliamente la importancia de los sistemas dispersos en términos de su estabilidad. El estudio de la estabilidad de los sistemas dispersos permite el control de una mejor calidad en la elaboración y producción de todas las presentaciones farmacéuticas asegurando su utilidad terapéutica.

Indice de Tablas

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA	DESCRIPCION	PÁGINA
1	Comparación entre algunas propiedades de las soluciones electrolíticas, coloidales y soluciones gruesas o groseras.	16
2	Clasificación de los Sistemas Dispersos como función de la naturaleza de la fase dispersa y dispersante	35
3	Ejemplos de surfactantes no iónicos	58
4	Áreas superficiales para algunos sólidos adsorbentes	79
5	Diferencias fundamentales entre adsorción física y química	80
6	Comparación de los métodos de estabilización estérica y electrostática en sistemas dispersos	168
7	Clasificación de las aglomeraciones coloidales atendiendo al potencial zeta	179
8	Valores aproximados de viscosidad para dispersiones farmacéuticas a temperatura Ambiente	190
9	Características y ejemplos de los distintos flujos no newtonianos	201
10	Principales características de los lípidos que se utilizan en la preparación de liposomas	244
11	Ejemplos de principios activos y polímeros empleados para la preparación de Microesferas biodegradables	261
12	Apariencia de las emulsiones en función del tamaño de la partícula dispersada	274
13	Características de las macroemulsiones y microemulsiones	281
14	Factores que influyen en la viscosidad de las emulsiones	292
15	Emulsiones Dermatológicas para uso externo	300
16	Ejemplos de fármacos incorporados en las Macro y Microemulsiones	304
17	Aceites más comúnmente encontrados en la Literatura empleados en los diferentes tipos de emulsión de acuerdo a su vía de administración	306
18	Clasificación de los emulsificantes	311
19	Antioxidantes seleccionados para formular emulsiones	314
20	Conservadores empleados en preparados farmacéuticos según la vía de administración	316
21	Valores de HLB para algunos tensoactivos de utilidad Farmacéutica	324

TABLA	DESCRIPCION	PÁGINA
22	Requerimientos de HLB de algunos componentes habituales en la elaboración de emulsiones	325
23	Ejemplo del cálculo de requerimiento de HLB de una emulsión y de la mezcla de tensoactivos adecuado	327
24	Cálculo del requerimiento de HLB de la mezcla	327
25	Porcentajes correspondientes en la mezcla de emulsificantes y en la emulsión	328
26	Listas de varios homogenizadores disponibles por diferentes fabricantes	348
27	Comparación de los equipos empleados para el procesamiento de emulsiones	351
28	Tamaño de las partículas y aspecto de una emulsión	356
29	Evaluaciones realizadas para una emulsión parenteral	364

Índice de Figuras

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA	DESCRIPCIÓN	PÁGINA
1	Esquema que representa los usos actuales de un libro electrónico	28
2	Diagrama de flujo de la clasificación de los sistemas dispersos por el tamaño de partículas coloidales	34
3	Representación esquemática de las Fuerzas de atracción entre las moléculas de la superficie y las del interior del líquido	43
4	Gráfica de tensión superficial como función de la concentración para la adición de 3 tipos de soluto de diferente naturaleza, en agua	48
5	Esquema de la estructura de un surfactante	49
6	Esquema de la Ubicación de la molécula de surfactante en la interfase	50
7	Algunas estructuras de Surfactantes aniónicos	53
8	Estructura de un surfactante Catiónico	55
9	Estructura de algunos surfactantes anfotéricos	57
10	Estructuras de algunos Surfactantes no iónicos	59
11	Esquema del proceso de adsorción de moléculas anfipáticas en la interfase	64
12	Gráficas que representan la relación entre la tensión superficial y el logaritmo de la concentración	67
13	Representación esquemática de las micelas que se forman en sistemas agua-tensoactivo a medida que aumenta la concentración de este último	68
14	Estructura de micelas esféricas normales e invertidas	69
15	Gráfico que representa la variación de las propiedades de las disoluciones de tensoactivo con la concentración del mismo	71
16	Esquema de micelas en la forma cristal Líquido	73
17	Esquema de micelas en la forma de Cristal Líquido Hexagonal	74
18	Esquema de un cristal cúbico isótropo	75
19	Gráfico que representa la variación de la CMC y de la solubilidad en agua de un tensoactivo (dodecilsulfonato sódico) frente a la temperatura	76
20	Diferentes tipos de isotermas de adsorción, dadas por Brunauer	81
21	Gráfico de la linealización de la isoterma de Langmuir	83

22	Gráfico de linealización de la isoterma de BET	84
23	Esquema de la humectabilidad de un sólido por un fluido	86
24	Esquema de la determinación del ángulo de contacto entre un líquido y sólido	88
25	Esquema que representa la situación de equilibrio para una partícula de sólido situada entre dos líquidos inmiscibles 1 y 2	90
26	Esquema que representa la presión interna de una gota esférica de tamaño pequeño de un líquido	92
27	Representación esquemática del Movimiento Browniano de las partículas Coloidales	96
28	Esquema del fenómeno de Ósmosis	103
29	Representación esquemática de la presión osmótica	105
30	Representación Esquemática del Osmómetro de Fuoss y Mead	108
31	Esquema del efecto de Donnan	108
32	Esquema de una centrífuga	111
33	Diagrama de flujo que representa los efectos producidos por la luz entrando en un coloide	114
34	Esquema de las leyes fundamentales de la reflexión y refracción	116
35	Esquema del efecto Tyndall	117
36	Representación del Efecto Tyndall en algunas soluciones coloidales	118
37	Representación de la doble capa eléctrica de las partículas que se encuentran cargadas	119
38	Representación Esquemática del Modelo Goüy - Chapman	121
39	Gráfico de la estructura de la doble capa eléctrica de acuerdo con el modelo de Stern	124
40	Esquema de la visualización de la doble capa eléctrica	126
41	Gráfico de la disminución del potencial zeta debido a la compresión de la parte difusa de la doble capa	126
42	Esquema del modelo de Goüy-Chapman con capa de Stern adsorbida	127
43	Representación esquemática de las partículas que se encuentran con carga y sin carga	128
44	Esquema de un medidor del Potencial Zeta	129
45	Esquema del Sistema Zeta-Meter 3.0+	132

46	Esquema de las fuerzas débiles no covalentes: Radio de Van der Waals	135
47	Esquema de la fuerza de interacción ion-dipolo	136
48	Esquema de las interacciones atractivas dipolo-dipolo del Clorometano	137
49	Esquema de la atracción intermolecular por fuerzas de London en el Helio	138
50	Representación esquemática de las interacciones por puente de Hidrógeno en el etanol	139
51	Representación esquemática de la repulsión Electrostática	141
52	Representación esquemática de la repulsión Estérica	142
53	Representación esquemática de la repulsión entrópica	143
54	Gráfica que representa la Formación de la curva de Energía Neta de las energías de atracción y repulsión en la estabilidad de las partículas coloidales.	145
55	Esquema del significado físico de los diferentes conceptos involucrados en la Teoría del DLVO	148
56	Esquema del caso con barrera y mínimo secundario	149
57	Diámetros de Feret, Martín y del área proyectada	153
58	Imagen de un Microscopio electrónico de Transmisión	154
59	Imagen de un microscopio electrónico de barrido	155
60	Imagen del Equipo Coulter-Counter Multiziser II	156
61	Esquema del Principio del Coulter-Counter	157
62	Imagen de un analizador de tamaño de partícula por Difracción Láser, modelo LS	159
63	Imagen de un analizador de tamaño de partícula por espectroscopia de correlación fotónica	160
64	Esquema de la estabilidad de los coloides por repulsión electrostática	164
65	Estabilización de coloides por moléculas poliméricas liofílicas	165
66	Esquema de la coagulación de los coloides	174
67	Esquema de un polímero floculante	175
68	Esquema del fenómeno de floculación	177
69	Esquema del fenómeno de coalescencia	180
70	Aspectos importantes del fenómeno de coalescencia en emulsiones	181
71	Esquema del fenómeno de sedimentación	182

72	Representación esquemática de los diversos procesos que conducen a la inestabilidad de una emulsión	182
73	Esquema de la Deformación (flujo) de un líquido bajo la aplicación de una fuerza de cizalla (σ).	187
74	Esquema de la deformación de un sólido (elástico de Hooke) ideal	192
75	Esquema de la deformación de un líquido ideal considerado como fluido newtoniano	192
76	Reogramas del comportamiento Newtoniano y no Newtoniano	193
77	Reograma del comportamiento plástico Bingham comparado con el comportamiento Newtoniano de un fluido	195
78	Reogramas de la viscosidad aparente en fluidos pseudoplásticos	198
79	Esquema del comportamiento Pseudoplástico (shear thinning) de una suspensión	199
80	Reogramas correspondientes a fluidos newtonianos y no newtonianos	201
81	Reogramas correspondientes al comportamiento Tixotrópico	203
82	Gráfica que representa los Ciclos de Histéresis correspondientes a un fluido tixotrópico positivo y aun fluido tixotrópico negativo	205
83	Esquema del comportamiento viscoelástico	206
84	Esquema que representa los ensayos de Oscilación en materiales sólidos, viscoelásticos y líquidos	207
85	Esquema del origen del comportamiento viscoelástico	207
86	Esquema del flujo de una partícula sometida a un esfuerzo de corte	208
87	Gráfico de la viscosidad relativa en función de la fracción volumétrica de la fase coloidal o de fase dispersa de una suspensión	209
88	Esquema de Viscosímetro de Ostwald	215
89	Esquema del Viscosímetro de Höppler	216
90	Esquema de Viscosímetro Cuette	217
91	Esquema del réómetro cono-placa	218
92	Esquema del Viscosímetro de Brookfield	219
93	Gráfico de las diferentes formas de liberación modificada	227
94	Esquema que representa la reacción de Opsonización en respuesta del Sistema Retículo Endotelial	235

95	Esquema del Pulmón Humano	236
96	Esquema de la estructura que constituye a un liposoma	239
97	Esquema de la membrana plasmática semejante a la estructura de un liposoma	240
98	Esquema que representa la clasificación de los Liposomas	242
99	Esquema que representan a los Liposomas conteniendo en su interior a los principios activos	244
100	Esquema que representa la interacción del Liposoma con la célula diana	248
101	Esquema de la estructura de una Microesfera	259
102	Esquema de algunas estructuras típicas de las microcápsulas	263
103	Esquema que demuestra las diferencias entre una nanoesfera y una nanocápsula	266
104	Características relevantes de las emulsiones	273
105	Esquema de modelos de estructura para microemulsiones	278
106	Esquema de las fases de los agentes tensoactivos	279
107	Esquema de los diferentes tipos de solubilización micelar	284
108	Estructura de una Emulsión Aceite en Agua (O/W)	285
109	Estructura de una Emulsión Agua en Aceite (W/O)	286
110	Estructura de una Emulsión Múltiple W/O/W	287
111	Histogramas diferencial y acumulativo de una distribución de tamaños de partículas	289
112	Distribución de tamaños de gotas en función de la velocidad de agitación y de la tensión interfacial	291
113	Viscosidad aparente de una emulsión obtenida al mezclar las dos emulsiones bases de diámetros medios diferentes (d_p y d_g)	295
114	Imagen de la administración oral de un medicamento en forma de emulsión	298
115	Aplicación tópica de algunas emulsiones dermatológicas	299
116	Administración parenteral de emulsiones lipídicas	302
117	Imagen de un Emulsificante colocado en la interfase para formar una emulsión aceite en agua	307
118	Estabilización de emulsiones mediante sólidos antipáticos finamente divididos	311
119	Esquema del Proceso de Emulsificación Continua	319
120	Esquema del diagrama ternario	320

121	Escala de HLB que muestra la solubilidad y aplicación de los agentes tensoactivos	323
122	Diagrama de flujo de los Procedimientos sugeridos por Griffin y colaboradores	330
123	Diagrama de Flujo que ejemplifica el desarrollo general para la preparación de una emulsión	331
124	Diagrama de Flujo por el Método de Inversión de Fases	333
125	Esquema de un analizador de dispersiones (Turbiscan on-line) para la optimización y control de Emulsificación y floculación	335
126	Esquema de un homogenizador Single-stage	338
127	Esquema de una válvula ensamblada en un homogenizador de elevada presión.	340
128	Homogenizador de elevada presión modelo Gaulin	340
129	Homogenizador de elevada presión (Niro Soavi)	341
130	Diagrama de flujo de un procesador (Microfluidics Corporation, Newton, MA.)	342
131	Fotografía de un Microfluidizador M-700 (Microfluidics Corporación)	343
132	Fotografía de un Homogenizador Ultrasónico	344
133	Esquema de un Transductor Piezoeléctrico	344
134	Esquema de un Transductor Magnetoestricción	345
135	Esquema de la operación mecánica generando una zona de cavitación	345
136	Esquema del Principio de homogenización rotor-stator	346
137	Fotografía de un Homogenizador rotor/estator usado "in line"	347
138	Esquema del molino Coloidal	347
139	Montaje experimental de Emulsificación a través de membrana	349
140	Fotografía de un mezclador Planetario	350
141	Fotografía de un mezclador Ultra Turrax UTL (IKA Works, Inc.)	351
142	Diagrama de Flujo de la Prueba de Dilución para emulsiones o/w y o/w	353
143	Fotografías de una emulsión agua en aceite observadas por microscopio electrónico.	356
144	Esquema del dispositivo Contador Coulter	357
145	Medición del tamaño de glóbulo en emulsiones mediante el empleo del equipo de difracción de luz láser	358

Tabla de Abreviaturas

TABLA DE ABREVIATURAS

ABREVIATURA	DESCRIPCIÓN
Å	Angstroms
cm	Centímetros
CMC	Concentración Micelar Crítica
cps	Centipoise
da	Diámetro del área proyectada
df	Diámetro Feret
DLVO	Deryaguin-Landau-Verwey-Oberbeek
dm	Diámetro Martín
DSC	Análisis Diferencial de Barrido
ds	Diámetro superficie
dv	Diámetro volumen
d _{st}	Diámetro de Stokes
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
ft	Pie
g	Gramos
HLB	Balance Lipofílico e Hidrofílico
HLPC	Cromatografía Líquida de Alta Presión
IHP	Plano Interior de Helmholtz
kHz	KiloHertz
Kcal	Kilocalorías
kJ	KiloJoules
L	Litros
LUV	Vesículas Unilaminares Grandes
MIT	Instituto de Tecnología Massachusets
MLV	Vesículas Multilaminares
μ	Micras
mm	Milímetros

μm	Micrómetros
$\text{m}\mu$	Milimicras
mN	MiliNewtons
mP	MiliPascales
mV	MiliVoltios
N	Newtons
nm	Nanómetros
N_A	Número de Avogadro
OHP	Plano exterior de Helmholtz
Pa	Pascal
PCS	Espectroscopia de Correlación Fotónica
PDA	Ayudante Digital Específico
PDF	Formato de Documento portátil
PGE	Polietilenglicol
PIDS	Dispersión Diferencial de Intensidad Polarizada
Psi	Psias
RES	Sistema Retículo Endotelial
rpm	Revolución por minuto
s	Segundos
SEM	Microscopio Electrónico de Barrido
SUV	Vesículas Unilaminares Pequeñas
TEM	Microscopio Electrónico de Transmisión
TGA	Análisis Termogravimétrico
TIP	Temperatura de Inversión de Fases
Up	Movilidad electroforética
UV	Ultravioleta
V	Voltios
Vp	Velocidad electroforética
W	Watts

Bibliografía

BIBLIOGRAFÍA

1. **Alonso Ma. E., 2001.** *Sustitutos de la sangre.* Revista Cubana de Hematología e Inmunología. Vol. 17. No. 2. pp. 90-97
2. **Arias T; 1999.** *Glosario de Medicamentos Desarrollo; evaluación y Uso.* Organización Panamericana de la Salud. Washington. pp.178.
3. **AAPS/FDA Workshop Committee; 1995.** *Scale-Up of Liquid and Semisolid Disperse Systems.* Pharmaceutical Technology. Vol. 19. No.6. pp. 52-60.
4. **Banker S., Rhodes C., 1990.** *Modern pharmaceuticals.* Vol. 40. 2a. edition. Drugs Marcel Dekker. Inc. New York and Basel. pp. 327-354.
5. **Barratt G., 2002.** *Therapeutic applications of colloidal drug carriers.* *Pharmaceutical Science & Technology Today.* Vol. 3. No. 5. pp. 163-171.
6. **Cabañas Ma. I., 1999.** *Desarrollo de un Sistema disperso de Liberación controlada a partir de una fase cúbica cristalina líquida de Monooleína - Agua.* Tesis de Licenciatura. U.N.A.M. FES-Cuautitlán. México. pp. 34-37
7. **Castro M. A., Colmenar A., Losada P., Peire J., 2003.** *Diseño y Desarrollo Multimedia, Sistemas, Imagen, Sonido y Video.* Editorial Alfaomega Ra-Ma. México D.F. p.13
8. **Cejudo B., 1993.** *Control Biológico para Productos Farmacéuticos.* UAM Xochimilco. México. pp. 50-52

9. **Chandler M., Wilmington., Delaware., 1993.** Water-in-Oil Technology, Cosmetics & Toiletries. The International Magazine of product development. Vol.108. No. 11. pp. 74-80
10. **Charlet E., 1996.** *Cosmética para Farmacéuticos*. Editorial Acribia. Zaragoza (España). pp.65-69 ; 84-110
11. **Clas. S., Dalton C. and Hancock B., 1999.** *Differential Scanning Calorimetry: applications in drug development*. Pharmaceutical Science & Technology Today. Vol. 2. pp. 311-320
12. **Coloma R. B., 2001.** *Preparados farmacéuticos y parafarmacéuticos. Bases Tecnológicas y documentales*. Masson. España. pp. 89-96
13. **Coupland J. N., Palanuwech J., 2003.** *Effect of surfactant type on the stability of oil-in water emulsions to dispersed phase crystallization*. Colloids and Surfaces. A Physicochemical and Engineering Aspects. pp. 1-12
14. **Crockford H.D., 1964.** *Fundamentos de Fisicoquímica*. 2ª Edición. Editorial Continental. México. p. 416
15. **Därr A., 1981.** *Tecnología Farmacéutica*. 4ª Edición alemana. Editorial Acribia. Zaragoza (España). pp.153-172
16. **Díaz P., Catenazzi N., Aedo I., 1996.** *De la multimedia a la Hipermedia*. Editorial Ra-Ma. Madrid España. pp. 103-122

17. **Eccleston G. M., 1986.** *Application of Emulsion Stability Theories to Mobile and Semisolid o/w Emulsions.* Cosmetics & Toiletries. The International Magazine of Cosmetic Technology. Vol.101. No. 11. pp. 74-92

18. **Escribano F. E., Calpena C. A., García C. M., Izquierdo T. P., 2004.** *Desarrollo y Evaluación in vitro de tres sistemas líquidos de liberación de tetracaina para anestesia percutánea.* VI Congreso SEFIG y 3as Jornadas TF. http://sefig.com/doc/Congreso%20Granada/006_BF.pdf

19. **Fernández M. D., Gómez C. M., Núñez de la Fuente L., Ramos P. D., Moya M. A., Chang V. A., 2003.** *Características fisicoquímicas de las microesferas obtenidas con diferentes polímeros y la liberación del principio activo.* Revista Cubana de Farmacia. Vol. 37. No. 1. pp. 5-9

20. **Florence A. T. and Attwood D., 1988.** *Physicochemical Principles of Pharmacy.* 2a. edition. Chapman and Hall. USA. pp.244-251

21. **Floyd A., 1999.** *Top ten considerations in the development of parenteral emulsions.* Pharmaceutical Science & Technology Today .Vol. 2. No. 4. pp. 134-143

22. **Gallardo V., Gómez L., Delgado A.V., Arias J. L., 2004.** *Optimización del diseño de nanopartículas con capacidad de respuesta magnética como aplicación a la liberación controlada de Fármacos.* VI Congreso SEFIG y 3^{as} Jornadas de T.F. http://www.sefig.com/doc/Congreso%20Granada/TF/070_TF.pdf

23. **González L., 2003.** *Uso de la fase cúbica de Monooleato de glicerilo para la elaboración de partículas sub-hecto-nanométricas.* Tesis de Licenciatura. U.N.A.M. FES-Cuautitlán. México. pp. 41-42, 49-50

24. **Grau T., Ruiz de Adana C., Zubillaga S., Fuerte S., Girón C., 2003.** *Estudio aleatorio de dos emulsiones grasas diferentes en la nutrición parenteral total del enfermo quirúrgico desnutrido: efecto sobre la morbilidad infecciosa y la mortalidad.* Revista de Nutrición Hospitalaria. Vol. 18. No. 3. pp. 159-166

25. **Helman J., 1980.** *Farmacotecnia teórica y práctica.* Tomo III. Cía. Editorial Continental. México. pp. 913-924

26. **Helman J., 1982.** *Farmacotecnia Teórica y Práctica.* Tomo II. Editorial continental. México. pp. 473-522

27. **Jirgensons B., 1965.** *Compendio de Química Coloidal.* 2a. Edición. Compañía Editorial Continental S.A. México. pp.21-27, 63-75

28. **Kobayashi I., Yasuno M., Iwamoto S., Shono A., Satoh K., Nakajima M., 2002.** *Microscopic observation of emulsion droplet formation from a polycarbonate membrane.* Colloids and Surfaces. A. Physicochemical and Engineering Aspects. Vol. 207. pp.185-196

29. **Levine I., 1996.** *Fisicoquímica.* Vol.2. 4a. Edición. Mc Graw Hill. España. p. 472

30. **Lieberman H.A., Martin M., Banker G.S., 1996.** *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems.* Vol. 1. 2a. Edition . Marcel Dekker.Inc. USA. p.17

31. **Lieberman H.A., Martin M., Banker G.S., 1996.** *Pharmaceutical Dosage forms: Disperse Systems*. Vol. 2. 2ª. Edition. Marcel Dekker, Inc. New York. U.S.A. pp. 47-86, 262-285.
32. **Lissant K., 1984.** *Emulsions and Emulsion Technology*. Part III. Marcel Dekker, Inc.. New York and Basel. pp. 81-99.
33. **Lochhead Y.R., 1994.** *Emulsions. Cosmetics & Toiletries*. The International Magazine of Cosmetic Technology. Vol. 109. pp. 93-103
34. **López O., 2002.** *Preparación de emulsiones submicronicas por el método de Emulsificación – Difusión*. Tesis de Licenciatura. U.N.A.M. FES-Cuautitlán. México. pp. 4-8
35. **Magaña B., 2001.** *Sistema Computacional Multimedia. Elaboración de comprimidos Farmacéuticos*. Tesis de Licenciatura. U.N.A.M. FES-Cuautitlán. México. pp.122-125.
36. **Magdassi S., 1996.** *Flocculation of montmorillonite dispersions based on surfactant –polymer interactions*. Colloids and Surfaces. A:Physicochemical and Engineering Aspects.Vol.119. pp. 51-56.
37. **Mariano C., 2002.** *Validación de Procesos no Ásepticos en Ambiente Multimedia*. Tesis de Licenciatura. U.N.A.M. FES-Cuautitlán. México. pp.250-253
38. **Maron H. S., Protton C., 1980.** *Fundamentos de Fisicoquímica*. Editorial Limusa. México. pp. 823-830
39. **Martin A., Swarbrick J., Cammarata A., 1973.** *Physical Pharmacy*. 2a. Edition. Lea & Febiger. Philadelphia. pp. 154-167,469-491

40. **McClements D.J., 1996.** *Theory of droplet size distribution measurements in emulsions using ultrasonic spectroscopy.* Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. Vol. 117 pp. 161-170
41. **Mendoza J.J., 1985.** *Implementación de un manual de Prácticas de Laboratorio de Físicoquímica VI en la FESC.* Tesis de Licenciatura. U.N.A.M. FES-Cuautitlán. México. pp.14-114
42. **Miller D., Henning T., Grünbein W., 2001.** *Phase inversion of W/O emulsions by adding hydrophilic surfactant a technique for making cosmetics products.* Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. Vol. 183-185, pp. 681-688
43. **Nielloud F., Marti-Mestres G., 2000.** *Pharmaceutical Emulsions and Suspensions.* Marcel Dekker, Inc. New York. Basel. U.S.A. pp.2-15, 194-228.
44. **Novales B., 2003.** *Characterization of emulsions and suspensions by video image analysis.* Colloids and Surfaces. A. Physicochemical and Engineering Aspects. Vol. 221. pp. 81-89.
45. **Nowak G. A., 1985.** *Cosmetics preparations.* 3rd Edition. Vol. 1. Verlag für Chem. Industrie H. Ziolkowsky KG. Augsburg (F.R.G). p.350
46. **O' Lenick A. J. and Parkinson J.K., 1996.** *Three-Dimensional HLB.* Cosmetics & Toiletries. The International Magazine of Cosmetic. Vol. 111. No.10. pp.37-44

47. **Parrott E., 1970.** *Pharmaceutical Technology. Fundamental Pharmaceutics.* Burgess Publishing Company. U.S.A. pp. 295-363
48. **Pedrajas Reca F. M., y Medina Pérez M. M., 2004.** *Estudio de la encapsulación de antidepresivos tricíclicos en liposomas multilaminares.* VI Congreso SEFIG y 3^{as} Jornadas T. F. <http://www.sefig.com/doc/Congreso%20Granada/>
49. **Petersson T., Siekmann B., Lundquist S., Malmsten M., 2001.** *Physicochemical characterization of a drug-containing phospholipid-stabilized O/W emulsion for intravenous administration.* European Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. 13. pp. 393-401.
50. **Remington A., 1987.** *Farmacia.* Vol.1. Editorial Médica Panamericana. Argentina . pp. 445-460.
51. **Remington A., 1985.** *Farmacia.* 17^a. Vol.2. Editorial Medica Panamericana. Argentina. pp. 2041-2047
52. **Rieger M., 1991.** *Stability Testing of Macroemulsions.* Cosmetics & Toiletries. The International Magazine of Cosmetic Technology. Vol. 106. No. 5. pp. 59-69
53. **Rocha Ma. I.; Franco F., R. Erika, 2002.** *Stability Analysis of Emulsions Containing UV and IR Filters.* Cosmetics & Toiletries. The International Magazine of Cosmetic Technology. Vol. 115. No. 12. pp. 55-62
54. **Sarabia M., 2001.** *Elaboración de Programas interactivos en multimedia para la enseñanza de la Tecnología farmacéutica. Desarrollo de un*

programa en ambiente multimedia para la Estabilidad de Fármacos y Medicamentos. Tesis de Licenciatura. U.N.A.M . FES-Cuautitlán. México. p. 363.

55. **Schueller R. and Romanowski P., Culver A., Park M., 1994.** *Surfactant Science*. Cosmetics & Toiletries. The International Magazine of Cosmetic. Vol. 109. No.8. pp. 33-39

56. **Schueller R. and Romanowski P., 1998.** *Understanding Emulsions*. Cosmetics & Toiletries. The International Magazine of Cosmetic Technology. Vol. 113. No. 9. pp. 39-44

57. **Shields M., Ellis R., Saunders. B, 2001.** *A creaming study of weakly flocculated and depletion flocculated oil- in water emulsions*. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. Vol. 178. pp. 265-276

58. **Smith M. J., 1970.** *Chemical Engineering Kinetics*. Second edition. McGraw-Hill. Kogakusha Ltd. pp.287-294

59. **Sontum P.C., Kolderup E. M., Veldt D., 1997.** *Coulter counting and light diffraction analysis applied to characterization of oil-water emulsions*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. Vol. 15. pp. 1641-1646.

60. **Swarbrick J. and Boylan J. C., 1990.** *Encyclopedia of pharmaceutical Technology*. Vol. 3. Marcel Dekker. Inc. New York and Basel. pp. 39-55.

61. **Swarbrick J. and Boylan J. C., 1991.** *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Vol. 4. Marcel Dekker. Inc. New York and Basel. pp. 107-119

62. **Swarbrick J. and Boylan J. C., 1992.** *Encyclopedia of pharmaceutical Technology*. Vol. 5. Marcel Dekker Inc. New Cork. pp.138-154, 172, 285-298
63. **Swarbrick J. and Boylan J. C., 1992.** *Encyclopedia of pharmaceutical Technology*. Vol. 7. Marcel Dekker Inc. New York. pp. 361-372
64. **Swarbrick J., and Boylan J. C., 2002.** *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 2ª. Edition. Vol. 2. Marcel Dekker, Inc., New York. pp. 1479-1486
65. **Swarbrick J., and Boylan J. C., 2002.** *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 2ª. Edition. Vol. 3. Marcel Dekker, Inc. New York. pp. 3020-3027
66. **Sznitowska M., 2002.** *Physicochemical screening of antimicrobial agents as potential preservatives for submicron emulsions*. European Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 15. pp. 489-495.
67. **Toral Ma. T., 1973.** *Fisicoquímica de Superficies y Sistemas Dispersos*. Ediciones Urmo. Espartero 10. Bilbao. España. pp. 126-299
68. **Torres E., Suñer J., Halbaut L., Bárbe C., Aróztegui M., 2004.** *Diseño de Tecnología para la elaboración de sistemas semisólidos a pequeña escala mediante procedimientos estandarizados*. VI Congreso SEFIG y 3^{as} Jornadas TF. http://s.efig.com/doc/Congreso%20Granada/TF/019_TF.pdf
69. **Vila J., 2001.** *Tecnología Farmacéutica. Aspectos Fundamentales de los Sistemas Farmacéuticos y operaciones Básicas*. Vol.1. Editorial Síntesis. España. pp. 207-260

70. **Vila J., 2001.** *Tecnología Farmacéutica. Formas Farmacéuticas.* Vol. 2. Editorial Síntesis. España. pp. 434-445.
71. **Wade A. and Weller, P., 1994.** *Handbook of Pharmaceutical excipients* 2a. Edition. American Pharmaceutical Association Washington. pp. 375-377 , 473-475
72. **Wang Y., 1999.** *A simple and rapid method for the determination of particle size in emulsions from ultrasound data.* Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. Vol.12. pp. 417-427.
73. **Wilkinson J. B., Moore R.J., 1990.** *Cosmetología de Harry.* Ediciones Díaz de Santos. España (Madrid). pp. 807-835, 783-805
74. **Wong D., 1997.** *Practical Considerations for Stabilization of Aqueous Colloidal Polymer Dispersions.* Pharmaceutical Technology. Vol.21. No. 4-6. pp. 38-46.
75. **Yañez F. J., Salazar M. J., Chaires M. L., Jiménez H. J., Márquez R. M., Ramos R. E., 2002.** *Aplicaciones biotecnológicas de la microencapsulación.* Revista Avance y Perspectiva. Vol. 21. pp. 313-319
76. **Zamacona A., 2001.** *Estudio de Estabilidad Acelerada para tres Emulsiones Cosméticas.* Tesis de Licenciatura. U.N.A.M. FES-Cuautitlán. México. pp. 1-24

DIRECCIONES ELECTRÓNICAS

1. <http://www.ffyb.uba.ar/Farmacotecnia%20I/Sistemas%20dispersos.htm-101k->, Marzo 2003.
2. <http://quimica-utn-frt.com.ar/mezclas.htm>, Marzo 2003.
3. <http://www.doschivos.com/coloides.htm>, Abril 2003.
4. <http://galeon.hispavista.com/scienceducation/coloide.htm>, Abril 2003.
5. <http://www.ispjae.cu/eventos/colaeiq/Cursos/Curso25.doc>, Abril 2003.
6. <http://microgravity.grc.nasa.gov/6712/comflu/colloidsbasics.html-10k->, Abril 2003.
7. [http://schools.matter.org.uk/Content/BrownianMotion/Default.htm - 10k -](http://schools.matter.org.uk/Content/BrownianMotion/Default.htm-10k-), Abril 2003.
8. <http://tenoch.pquim.unam.mx/academico/fs/coloides.htm>, Abril 2003.
9. <http://webs.uvigo.es/coloides/investigacion.htm>, Abril 2003.
10. <http://www.zeta-meter.com/redchile.pdf>, Abril 2003
11. http://www.ar.geocities.com/anatomia_basica1/liquididos2.htm-90k, Mayo 2003.
12. <http://depa.pquim.unam.mx/~tunda/gralitensoactivos.html>, Mayo 2003.
13. <http://www.hhcarmelitas.com/Departamentos/Ciencias/Biologia/T2%20Bioelementos.doc>, Mayo 2003.
14. <http://www.hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/kinetic/ospcal.html-4k->, Mayo 2003.
15. http://www.oup-usa.org/sc/0841234965/0841234965_01.pdf, Mayo 2003.
16. <http://www.oscarbarajas.com/potable.html>, Mayo 2003.
17. <http://www.us.es/fisica/dispersionluz.htm#dispersión>, Mayo 2003.
18. <http://www.firp.ula.ve/cuadernos/S311A.pdf>, Junio 2003.
19. <http://www.puc.cl/quimica/agua/potabiliz.htm>, Junio 2003.
20. <http://depa.pquim.unam.mx/~tunda/Emulsificantes.html>, Julio 2003.
21. <http://www.cop.ufl.edu/safezone/prokai/pha5100/Eagents.htm>, Octubre 2003

22. <http://www.niroinc.com/html/soavi/svhp.html>, Octubre 2003.
23. <http://users.ox.ac.uk/~masondr/Sonochemistry/Introduction/intro3.htm>,
Octubre 2003.
24. <http://www.adobe.es/products/acrobat/adobepdf.html>, Abril 2004
25. <http://dgb.unam.mx/servicios/dgb/publicdgb/bole/fulltext/ne-01-2003/22-27.pdf> , Abril 2004
26. <http://www.epigrafe.com/ayudas/ebook.asp>, Abril 2004
27. <http://proyecto-e-book.zonadesign.com.ar/7/2.html>, Abril 2004
28. [http://www.es.wikipedia.org/wiki/Entrop%](http://www.es.wikipedia.org/wiki/Entrop%25), Junio 2004
29. Enciclopedia Microsoft® Encarta® 2000. Microsoft Corporation.