



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**EMULSIÓN EN APLICACIÓN
TÓPICA. IBUPROFENO CON
PROMOTORES DE PERMEACIÓN.**

TESIS MANCOMUNADA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTAN

MINERVA GUZMAN CRUZALEY

LIZZETTE VANESA HENESTROZA CRUZ



MÉXICO D.F.



2005

EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA

m. 347883



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.

Jurado asignado:

Presidente: JESÚS GRACIA FADRIQUE.
Vocal: LUIS MIGUEL TREJO CANDELAS.
Secretario: MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS.
1er. Suplente: MARÍA GUADALUPE LEMUS BARAJAS.
2do. Suplente : MARÍA JOSEFA BERNAD BERNAD.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

Laboratorio de Superficies
Departamento de Fisicoquímica.
Facultad de Química, U.N.A.M.
Ciudad Universitaria.

Autorizo a la Dirección
UNAM a difundir
contenido
NOMBRE: Henestroza Cruz Lizzette
Vanesa.
FECHA: 19-Sept-2005
FIRMA:

Asesor del Tema

Dr. Jesús Gracia Fadrique

Sustentantes

Guzman Cruzaley Minerva

Henestroza Cruz Lizzette Vanesa

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato digital e impreso el
contenido de mi trabajo investigacional.
NOMBRE: Guzman Cruzaley
Minerva
FECHA: 19 de Sep 2005
FIRMA:

*Agradecemos a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico
de la UNAM por el apoyo económico otorgado bajo el Proyecto:*

IN112202-3

*“Adsorción de fármacos por administración tópica mediante
microemulsiones y geles.”*

Agradecimientos

(Liz)

A DIOS por haberme dado la vida y entereza necesarias para poder culminar mis estudios profesionales.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Química, por el conocimiento, razonamiento y aprendizaje que aquí he adquirido y que serán parte de mí durante el resto de mi vida. Siempre las tendré presentes.

A mis Padres Maricela y Eustacio por su constante apoyo, cariño, paciencia y sacrificios para conmigo. Y aunque nadie nace sabiendo ser padre, les aseguro que ustedes han hecho un excelente trabajo, pues no es la sangre, sino el corazón, lo que nos hace padres e hijos.

A mis hermanos Marilú y Ulises por el cariño, consejos y amistad que constantemente me han procurado. Se que siempre contare con ustedes, ¡son geniales!

A mi abuelita María Luisa por guiarme durante los primeros años de mi vida, tus lecciones, experiencias y cariño siempre los llevare conmigo.

A mis tíos, primos, familiares y amigos que me apoyaron y aconsejaron incondicionalmente en momentos difíciles.

Al Dr. Jesús Gracia Fadrique por la confianza, consejos y enseñanzas que me otorgo durante el desarrollo de esta tesis. ¡Mil Gracias!

A Norma González Monzón y Alma Miriam Novelo por ayudarnos en la construcción de este sueño y por siempre estar ahí para brindarnos su amistad y conocimiento. Nunca las olvidare.

Gracias a los sinodales por aceptar ser parte de este trabajo y muy especialmente a la M.C. María del Socorro Alpizar por sus consejos y apoyo para mejorar el presente trabajo.

A la Dra. María Josefa Bernad Bernad por las facilidades otorgadas con el préstamo del equipo de Tamaño de Partícula y a Guadalupe Díaz por el asesoramiento brindado.

Gracias por su apoyo.

A los amigos y compañeros del Laboratorio 104: Liliana, Silvia, Andrea (Yeya), Maryosawa, Ximena, Mireille, Alonso, Martha, Esteban, Carlos, Melissa, Lulú, Miguel, Karen, Judith, Efrén, Humberto y Lupita, por el apoyo, tiempo y amistad que me brindaron durante mi estancia aquí. Gracias por todo y cuenten conmigo siempre.

A mis grandes amigos y compañeros que tuve el privilegio de conocer y que con su compañía, ayuda y cordialidad hicieron que nunca perdiera la alegría y la fe. Gracias a: Mayra, Martha, Gabriela, Elsa, Paty, Georgina, Evelyn, Angélica, Sandy, Miguel, Elva, Lorena, Cinthya, America, Nora, Yadhira, Julio, Ricardo, Susana y Verónica; porque el hacer amigos como ustedes es una dicha, pero el ser su amiga es un honor.

❧ Lizzette Vanesa Henestroza Cruz ❧

Dedicatoria

Este trabajo esta dedicado al esfuerzo y comprensión de mi mamá por enseñarme a ser perseverante para alcanzar mis deseos. Gracias Celia. Con estas palabras no puedo expresar la admiración que siento por ti.

Minerva Guzman Cruzaley

Agradecimientos.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por la gran oportunidad de ser un miembro más de la máxima casa de estudio; Facultad de Química. "Un orgullo ser PUMA."

Al Dr. Jesús Gracia Fadrique por todo su apoyo incondicional y por compartir sus conocimientos y espacio para la realización de esta tesis.

A mis hermanos Roxana, Ernesto, Alejandro, Liseth, Sara, Arturo y todos mis sobrinos por guiarme en el camino de la honestidad.

A mis grandes amigas Nadia Cordova, Inés Martínez, Amanda de la Cruz, Gabriela Escobar por mostrarme su lealtad, amistad y compartir nuestras muchas alegrías y pocas tristezas.

A Jorge Orozco por contar contigo.

A todos mis profesores de la facultad de Química en especial a Graciela Fernández, Guillermo Casas y Ernesto Carrillo, por su orientación durante mi paso por la facultad y a la Dra. Maria Josefa Bernad Bernad y Guadalupe Díaz por el apoyo proporcionando en el desarrollo de esta tesis

A mis compañeros del Laboratorio de Superficies: Miriam, Judith, Carlos, Lupita Lemus, Norma, Alonso, Humberto, Estaban, Melisa, Verónica, Karen, Karla, Mireille, Ximena, Lulú y Miguel por compartir su amistad

Gracias a todas aquellas personas que creyeron en mí y me dieron una palabra de aliento para continuar con mis estudios.

Minerva Guzman Cruzaley

ÍNDICE

OBJETIVO	1
INTRODUCCIÓN	2
CAPÍTULO 1. IBUPROFENO.	
1.1 Farmacocinética y Farmacodinamia	4
1.2 Propiedades Físicas y Químicas	6
1.3 Estabilidad	7
CAPÍTULO 2. LA PIEL Y PROMOTORES DE LA PENETRACIÓN.	
2.1 Estructura y función de la piel.	9
2.2 Vías de paso de fármacos a través de la piel	12
2.2.1 Absorción	13
2.2.2 Factores que intervienen en la velocidad de absorción.	15
2.3 Promotores de penetración cutánea.	15
2.3.1 Terpenos.	16
CAPÍTULO 3. AGENTES TENSOACTIVOS.	
3.1 Definición y clasificación de los agentes tensoactivos.	18
3.1.1 Tensoactivos iónicos	19
3.1.1.1 Tensoactivos Aniónicos	19
3.1.1.2 Tensoactivos Cationicos.	19
3.1.1.3 Tensoactivos Anfóteros.	19
3.1.2 Tensoactivos no iónicos.	20
3.1.2.1 Enlace éter	20
3.1.2.2 Enlace amida	20

3.1.2.3 Enlace ester	21
3.2 Propiedades de los tensoactivos no iónicos en solución.	22
CAPÍTULO 4. FISICOQUÍMICA EN EMULSIONES.	
4.1 Fase e interfase	25
4.2 Tensión superficial y tensión interfacial	25
4.3 Presión de superficie	26
4.4 La tensión superficial de las soluciones	26
4.5 Energía interna de superficie	27
4.6 Trabajo de adhesión y Trabajo de cohesión	31
4.7 Ecuación de Young Laplace	32
4.8 Ley de Stokes.	33
CAPÍTULO 5. HLB Y TEORIA DE MOMENTOS EN LA SELECCIÓN OPTIMA DE LOS TENSOACTIVOS.	
5.1 Definición del HLB	34
5.2 HLB requerido (HLBR)	36
5.3 HLB promedio	36
5.4 Teoría de momentos.	37
5.4.1 Primer momento central	37
5.4.2 Segundo momento central	40
CAPÍTULO 6. EMULSIONES.	
6.1 Sistemas dispersos.	45
6.2 Definición de emulsión.	46
6.3 Uso de los diagramas ternarios en el estudio de emulsiones	48
6.4 Fabricación de emulsiones	49

6.4.1 Inversión de fases.	49
6.4.2 Temperatura de inversión de fases.	51
6.5 Estabilidad de las emulsiones	51
6.6 Viscosidad	54
6.7 Equipos y sistemas de mezclado.	59
CAPÍTULO 7. DESARROLLO EXPERIMENTAL.	
7.1 Materiales.	63
7.2 Procesos de emulsificación	63
7.3 Equipos utilizados	64
7.4 Ensayos de estabilidad	65
7.5 Viscosidad	66
CAPÍTULO 8. RESULTADOS EXPERIMENTALES.	
8.1 Diagrama pseudoternario de composición.	68
8.2 Diagrama pseudoternario de inversión de fases en emulsiones	84
8.3 Diagrama pseudoternario de inversión de fases en emulsiones con el 2.5% (p /p) de ibuprofeno y 2.5 % (p /p) de d- Limoneno.	94
8.4 Mejoramiento de las formulaciones	105
CAPÍTULO 9. CONCLUSIONES.	
9.1 Conclusiones	120
APÉNDICE	121
BIBLIOGRAFÍA	126

OBJETIVO

El desarrollo de una emulsión Aceite en Agua (Ac/Ag) con Ácido (\pm)-2-(4-isobutilfenil) propiónico (Ibuprofeno) y d-Limoneno para aplicación tópica de efecto antiinflamatorio.

INTRODUCCIÓN

En la industria farmacéutica las emulsiones son sistemas en donde se incorporan fármacos insolubles en medio acuoso. Están compuestas por dos líquidos inmiscibles uno disperso en otro, donde la emulsión puede ser de tipo aceite en agua (Ac/Ag) si la fase dispersa es el aceite ó agua en aceite (Ag/ Ac) si la fase discontinua es el medio acuoso. Son estabilizadas a través de sustancias que disminuyen la tensión interfacial, comúnmente llamadas tensoactivos, formando una monocapa alrededor de las gotas de la fase dispersas.

En este proyecto se muestran las bases para la elaboración de una emulsión aceite en agua (Ac /Ag) que contenga un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y un promotor de permeación en piel para aplicación tópica, desarrollo innovador debido a que evita los efectos adversos de la sustancia activa por su acción terapéutica local.

En el primer capítulo se describe las propiedades físicas y químicas, así como la farmacología del Ácido (\pm)-(α -metil-4(2-metil-propil) benceno acético (Ibuprofeno). El segundo presenta una explicación de la constitución y funcionamiento de la piel, asimismo de los agentes promotores de la permeación que ayudan a la sustancia activa a tener el efecto terapéutico deseado. El tercero se refiere a la clasificación general de los tensoactivos, específicamente se menciona el comportamiento de los tensoactivos no iónicos, los cuales son relevantes para el desarrollo del presente trabajo. En el cuarto se muestran los fundamentos teóricos de la fisicoquímica en Farmacia, debido a que con ellos se pueden explicar los fenómenos de adsorción que se presentan en una emulsión, lo cual es importante considerar para el desarrollo de los procesos.

Se concede en el capítulo quinto una introducción en el significado e importancia del HLB para la formulación de una emulsión, además de la teoría de momentos como herramienta para la selección de los tensoactivos. En el capítulo seis se define que es una emulsión, así como los aspectos más importantes en su fabricación y los procesos que conllevan a la estabilidad e inestabilidad de la misma.

En el séptimo capítulo se presenta el diseño experimental, cuyos resultados y análisis se reportan en el capítulo ocho, con la intención de mostrar una conclusión útil en la fabricación de una emulsión para la industria farmacéutica.

Con esta investigación se proponen las condiciones de fabricación y diversas formulaciones en las que se pueden incorporar el ibuprofeno como fármaco antiinflamatorio y el agente promotor de la permeación en piel el d-limoneno.

CAPÍTULO 1

IBUPROFENO

El Ibuprofeno se encuentra en presentaciones farmacéuticas como tabletas, cápsulas y suspensiones; pero son muy pocas las presentaciones en gel o emulsión para su aplicación tópica, por lo que con este trabajo se quiere innovar en la fabricación de emulsiones portadoras de Ibuprofeno, de tal forma que para formularlas se deben conocer las propiedades generales de este antiinflamatorio y basándose en sus características físicas y químicas, lograr solubilizarlo en una fase oleosa adecuada. El Ibuprofeno fue introducido a finales de los 60's como un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE's) que inhibe la biosíntesis de las prostaglandinas bloqueando la enzima ciclo-oxigenasa (COX). Es utilizado para el tratamiento de gran cantidad de padecimientos como el dolor, inflamación, artritis¹, fiebre y cólicos menstruales.

1.1 Farmacocinética y Farmacodinamia

Absorción: El Ibuprofeno se absorbe rápidamente por vía oral, alrededor del 80% en el tracto gastrointestinal. Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan de 1.5 minutos a 2 horas (su absorción puede retardarse si se toma con alimentos). Su tiempo de vida media es de aproximadamente 2 a 3 horas. Se combina con las proteínas plasmáticas (Albúmina) en un 99%. (1)

Distribución: Después de su absorción el Ibuprofeno se distribuye a razón de 0.14 a 1 kg/peso corporal aproximadamente. Alcanza el líquido sinovial 5 a 6 horas después y puede pasar a través de la placenta. (2)

Eliminación: Después de su oxidación hepática sin formación epóxica el Ibuprofeno es eliminado rápida y completamente en las primeras 24 horas, el 80% de una dosis se elimina por la orina. No activa la inducción enzimática y a través de su conjugación con el ácido glucurónico se excreta rápidamente por vía renal. El Ibuprofeno no se acumula en el organismo. Sus dos metabolitos: (+)2 4'-(2- hidroxí-2-metilpropil)-fenilpropiónico y ácido (+)2 4'-(2-carboxipropil)-fenil ácido propiónico) son farmacológicamente inactivos. (3)

¹ Artritis: (artr: articulación; itis: inflamación) que produce inflamación en el revestimiento de las articulaciones, causando calor, hinchazón y dolor en la articulación.

Mecanismo de acción: Antes de hablar del mecanismo de acción del ibuprofeno, debemos entender que es la inflamación, esta constituye uno de los procesos más elementales frente a la agresión al organismo; el resultado de esta respuesta para el huésped puede ser benéfica cuando produce que los microorganismos invasores sean fagocitados o neutralizados; o dañina, como en el caso de la artritis, que genera la destrucción de hueso y cartílago (4). Es una reacción local especialmente del tejido conectivo y vascular, se presenta cuando las células inmunológicamente competentes son activadas en respuesta a la presencia de microorganismos extraños o sustancias irritantes y se producen una serie de fenómenos: primero dolor; luego el sitio de la herida aumenta de tamaño, se calienta y enrojece, se inflama y si se trata de una quemadura se forma una ampolla. (5)

Son muchos los factores o mediadores que participan en la inflamación pero en este caso el que más nos interesa es la producción de prostaglandinas, los cuales son compuestos que se sintetizan a partir del ácido araquidónico (producido por los fosfolípidos) y la enzima prostaglandina endoperóxido sintasa la cual posee la actividad catalítica de ciclo-oxigenasa y de hidroxiperoxidasa y que son las causantes de que se produzca la inflamación. La enzima COX posee dos isoformas: COX-1 que es una proteína constitutiva presente en la mayoría de las células y es importante en la regulación de las prostaglandinas que están involucradas en la protección de la flora gastrointestinal (GI) de ataques de agentes nocivos. La inhibición de COX-1 contribuye a la ulceración gástrica, ya que es uno de los efectos secundarios del tratamiento con AINE's. La COX-2 es la forma inducible de la enzima que esta expresada en macrófagos y otras células inmunoregulatoras después de presentarse la lesión. Por lo tanto, la isoforma COX-2 juega un importante papel en el proceso de la inflamación. Aunque se encontró que el Ibuprofeno inhibe ambas isoformas *in vitro*, se ha tenido una baja incidencia en la toxicidad GI en casos clínicos. La inhibición de COX-2 contribuye al efecto antiinflamatorio, analgésico (disminuye el dolor) y antipirético. En la figura 1 se muestra la formación de prostaglandinas y el sitio de acción del ibuprofeno. (6)

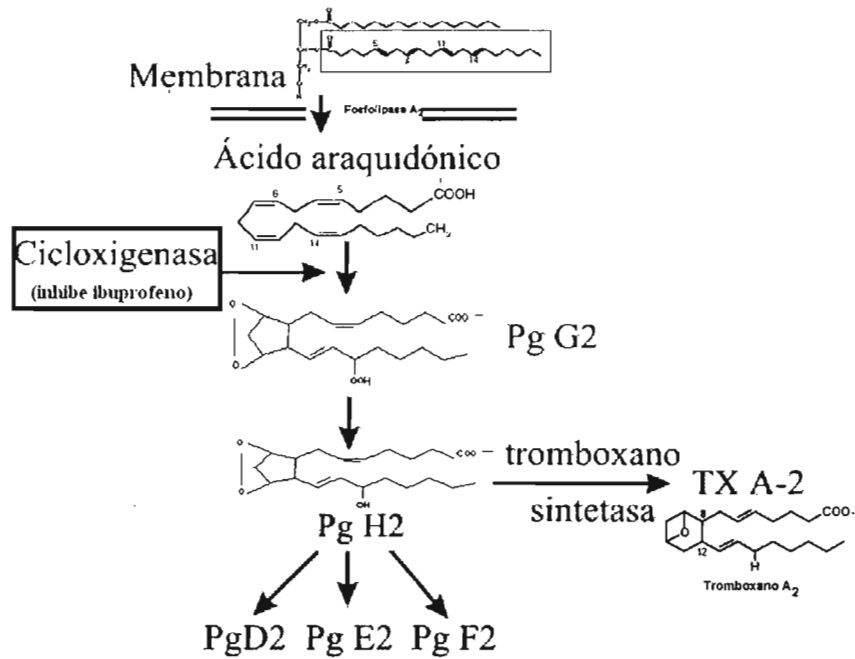


Figura 1.1 Formación de prostaglandinas.

Efectos Secundarios: Los efectos adversos incluyen fallo renal, hepatitis, anemia, síndrome de Stevens-Johnson y otras reacciones anafilácticas, aunque los más conocidos por su frecuencia son los gastrointestinales. Los que destacan por su importancia son las úlceras y erosiones gastroduodenales, hemorragias digestivas y perforación. (7)

1.2 Propiedades Físicas y Químicas

El Ibuprofeno es un derivado simple del ácido fenilpropiónico. En dosis aproximadas de 2400 mg al día, equivale a 4 g de aspirina en cuanto a efecto antiinflamatorio, sus características físicas y químicas son:

Nombre Químico: Ácido (±)-2-(4-isobutilfenil) propiónico ó ácido (±)-(α -metil-4(2-metil-propil)benceno acético.

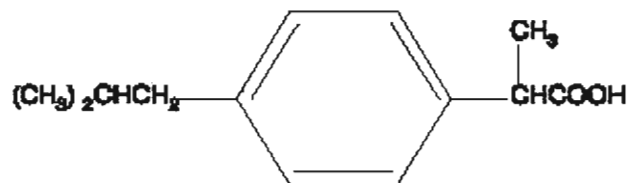


Figura 1.2 Estructura química del ibuprofeno

Su fórmula molecular es $C_{13}H_{18}O_2$, con un peso molecular de 206.28 g/mol, se presenta en cristales blancos sólidos, con una temperatura de fusión de 74°C-77°C (165.2°F-170.6°F). Al ser un fármaco ácido posee un pKa de 4.41 ± 0.20 , con un coeficiente de permeación ($\log. P$) de 3.5. El Ibuprofeno es prácticamente insoluble en agua, soluble en acetona, en metanol y en cloruro de metileno. Las tablas 1.1 y 1.2 muestran la solubilidad del ibuprofeno en varios disolventes (8).

Tabla 1.1 SOLUBILIDAD DEL IBUPROFENO EN DISOLVENTES NO ACUOSOS (20°C).

DISOLVENTE	SOLUBILIDAD APROXIMADA (%p/v)
Hidrocarbonados	3.3-3.6
Cloroformo	65-70
Propilenglicol	20-25

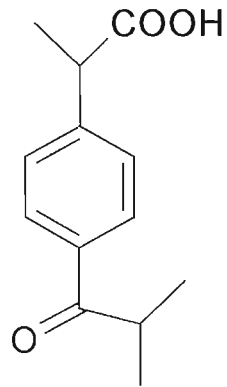
Tabla 1.2 SOLUBILIDAD DEL IBUPROFENO EN MEDIOS ACUOSOS (20 °C)

DISOLVENTE	SOLUBILIDAD APROXIMADA (%p/v)
Agua desionizada	<0.1
pH 1 (HCl)	<0.1
pH 4 (buffer de fosfatos)	<0.1
pH 6 (buffer de fosfatos)	1.0
pH 8 (buffer de fosfatos)	>100

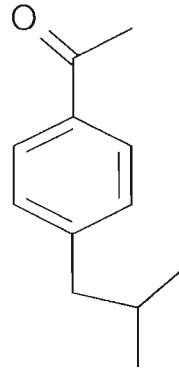
1.3 Estabilidad

El S-(+) enantiomero del Ibuprofeno es el responsable de sus efectos, en estado sólido, es considerablemente estable cuando esta sujeto al ambiente y a pruebas de estabilidad acelerada². Menos del 0.1% de degradación es observada a pesar de la exposición de varios meses a las condiciones ambientales. En solución ha sido mostrado ser relativamente estable incluso cuando ha sido expuesto a condiciones severas como a soluciones 1N de NaOH, 1N HCl, o 50% de H₂O₂. Los compuestos de degradación que se forman son (9):

² PRUEBAS DE ESTABILIDAD ACELERADA: a) Temperatura ambiente y humedad, b) Temperatura ambiente, 100% humedad relativa, c) 37°C y 60°C, humedad relativa ambiente, d) 37°C, 100% humedad relativa, e) Luz UV, temperatura ambiente.



Ácido 2-(4-Isobutirilfenil)- propiónico



isobutilacetofenona (IBAP)

Figura 1.3 Metabolitos de degradación del Ibuprofeno.

Referencias

1. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. PLM 2005 p. 295.
2. *ibid.* p. 295.
3. *ibid.* p. 295.
4. Litter, Manuel. "*Farmacología Experimental y clínica.*" 7ª ed. El Ateneo 1986. Buenos Aires Argentina. p.1303.
5. Goodman & Gilman. "*Las bases farmacológicas de la terapéutica*" 9ª ed. Volumen 1. Mc Graw-Hill Interamericana. México 1996. pp. 661-662.
6. Florey, Klaus. "*Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients.*" Vol. 27 Academic Press. New York, USA. 2001. pp. 269 y 294-295
7. López, A. "Antiinflamatorios no esteroideos y efectos adversos gastrointestinales. Un problema sin resolver". ANALES del Sistema de Navarra. Vol. 22 No. 2 España, 1999.
8. Florey, Klaus. *op cit.* nota 6. pp. 277-279
9. *ibid.* p. 293.

CAPÍTULO 2

LA PIEL Y PROMOTORES DE LA PENETRACIÓN

Para administrar un fármaco vía transdérmica, en este caso Ibuprofeno, es necesario que posea una elevada actividad terapéutica, además de que su paso a través de la piel transcurra de modo favorable para que la dosis proporcione el efecto deseado. Diversos son los métodos que han mostrado eficacia para incrementar el paso de sustancias activas a través de la piel, uno de ellos es el uso de sustancias (d-Limoneno) susceptibles a actuar como promotores de penetración cutánea al incrementar el coeficiente de reparto o modificando la resistencia que ofrece la barrera cutánea (1). Por lo que en este apartado se darán a conocer los aspectos teóricos concernientes a la fisiología de la piel y la absorción en piel, así como se presenta un panorama sobre la diversidad de agentes potenciadores de la permeación y sus posibles mecanismos de acción.

2.1 Estructura y Función de la Piel.

La piel es el mayor órgano del cuerpo, constituyendo más del 10% de la masa corporal y en esencia se compone de tres capas: una capa superficial sin irrigación sanguínea, denominada **epidermis**, una capa irrigada y de tejido conectivo a la cual se le llama **dermis**, y una capa interna de tejido adiposo y conectivo que se llama **hipodermis**. Figura.2.1

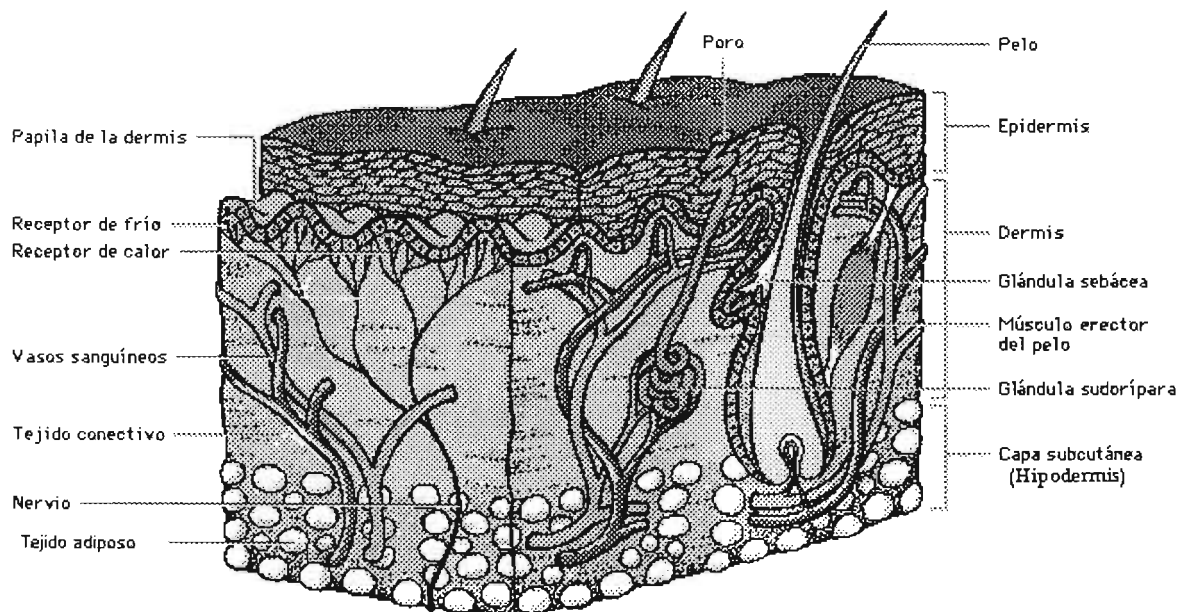


Figura 2.1. Estructura de la piel

La **epidermis** es la capa externa. Posee aproximadamente 1 mm de espesor, aunque en las palmas y plantas es más gruesa y menor en los párpados. Está constituida por varias capas de células llamadas queratinocitos, dispuestas unas encima de otras como ladrillos, constituyendo así una barrera para casi todas las sustancias. Se regenera cada dos meses y su función es mantener la piel hidratada, así como protegernos de la radiación solar. La epidermis se halla constituida a su vez por diferentes capas. Figura 2.2

Capa basal o germinativa: En esta capa se encuentran los melanocitos, células de forma estrellada cuyas prolongaciones se denominan dendritas, que son las células responsables de la fabricación de la melanina. La melanina es el pigmento que contribuye al color de la piel y protege de los efectos negativos de los rayos solares. En esta capa también se encuentran células del sistema inmunológico (células de Langerhans) encargadas de presentar los antígenos (sustancias extrañas del exterior) a los linfocitos e iniciar así la respuesta inmune de defensa.

Capa espinosa: Se sitúa por encima de la capa basal y está constituida por varias hileras de células que representan otro estadio de evolución de las células basales. Las células de la capa espinosa se unen entre sí y con las de la capa basal constituyendo un sólido “armazón”.

Capa granulosa: Está formada por elementos celulares aplanados que contienen gránulos de queratohialina, sustancia córnea característica de esta capa. Estas células no poseen capacidad de dividirse, ya que están dedicadas exclusivamente a la síntesis o formación de queratina.

Capa córnea: Está constituida por capas de células muertas denominadas corneocitos que constituyen el último paso en la evolución de los queratinocitos desde su origen en la capa basal. Se encuentra en constante descamación, así nuestra piel se renueva constantemente. Esta capa aparece en toda la piel, excepto en las mucosas (o sea, labios, vulva, boca, etc.).

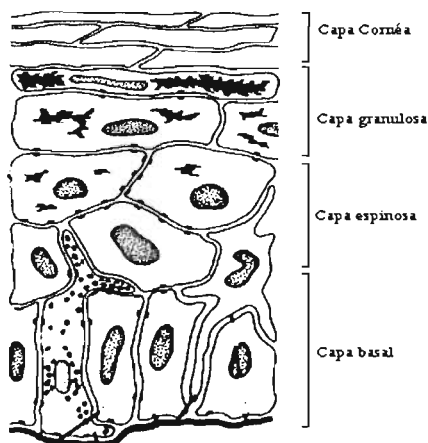


Figura 2.2. Diferentes capas de la epidermis.

La **dermis** forma la mayor proporción de la piel y constituye el verdadero soporte de este órgano, tiene un espesor de unos 4 mm y es un complicado sistema de fibras entrelazadas, proteínas (sustancias características de los tejidos orgánicos), electrólitos (como el sodio o el potasio), glucosa y agua en el cual se sitúan una extensa variedad de tipos de células. En la dermis se encuentran también los agregados cutáneos, que son de dos tipos: córneos (vellos y uñas) y glandulares (glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas). También se encuentran los vasos sanguíneos que irrigan la piel y las terminaciones nerviosas. Los tipos de fibras que constituyen el armazón de la dermis y que dan lugar a la tersura, la flexibilidad y la elasticidad de la piel son: las **fibras de colágeno** las cuales son el principal componente; las **fibras elásticas** y las **fibras de reticulina** las cuales se disponen alrededor de los pelos, uñas, glándulas y vasos sanguíneos. Las células que forman principalmente la dermis se denominan fibroblastos, encargados de producir las fibras de colágeno y elásticas. Existen además distintas células del sistema inmunológico (linfocitos, macrófagos, eosinófilos y mastocitos) presentes en número variable dependiendo de las circunstancias de la piel, aumentando cuando existe inflamación.

La **hipodermis** es la capa más profunda de la piel, también se llama tejido celular subcutáneo o panículo adiposo. Se halla constituida por gran multitud de adipocitos (células grasas) dispuestos en lóbulos y separados entre sí por fibras colágenas y elásticas que reciben el nombre de trabéculas. La grasa forma un tejido metabólico muy activo que además protege al organismo proporcionándole amortiguación y aislamiento térmico.

Por lo anterior, las funciones de la piel pueden clasificarse en:

- Protección de las agresiones externas como las de los microorganismos, luz ultravioleta, traumas mecánicos, sustancias químicas, etc.
- Mantenimiento de la homeostasis, especialmente en términos de su composición, regulación del calor, control de la presión sanguínea y excreción.
- Sensibilidad a influencias ambientales, como la del calor, presión, dolor o a la entrada de microorganismos (infecciones).

Conociendo la anatomía y funcionamiento de la piel podemos conocer y entender cómo es que los fármacos atraviesan estas barreras para poder proporcionar su efecto terapéutico cuando se aplican por vía tópica.

2.2 Vías de paso de fármacos a través de la piel

El tratamiento local o tópico es el que se aplica directamente sobre la piel, interviniendo la piel, el vehículo y el principio activo. Respecto al primero, la piel, existen dos aspectos que tienen especial relevancia en la terapéutica dermatológica (2):

La anatomía: La estructura orgánica que se opone con mayor intensidad al paso de los fármacos es el estrato córneo, formado por múltiples capas de células queratinizadas y anucleadas llamadas corneocitos. Si se elimina la capa córnea el resto de la epidermis se comporta como cualquier otra mucosa (ejemplo: mucosa intestinal) de manera que el paso de los fármacos a través de esta estructura se realiza por difusión pasiva, aunque a través de la epidermis sea más lento que en otras mucosas por estar constituida por capas pluricelulares.

Estado de la piel: La correcta hidratación cutánea desempeña un papel relevante en el mantenimiento de las condiciones estéticas y fisiológicas y además facilita la penetración de muchos fármacos a través de la piel, por lo tanto la hidratación es uno de los objetivos inmediatos de la terapéutica farmacológica.

Para que una formulación ejerza efectos sobre la piel es requisito que se libere del vehículo que es el material al que deben incorporarse los fármacos para su aplicación local. A partir de esto se producen las fases de absorción y metabolismo, que determinan la “biodisponibilidad cutánea” o fracción de un fármaco en relación con la dosis administrada, que alcanza una determinada estructura del tejido cutáneo o subcutáneo. Desde el punto de vista de la farmacocinética, es importante distinguir entre preparados tópicos y transdérmicos; aunque ambos se liberan en la piel, los primeros están diseñados para el tratamiento de la patología cutánea, en tanto que los segundos atraviesan la piel para conseguir efectos sistémicos (3) La aplicación de sustancias sobre la piel pueden tener efectos locales en dermatología (corticosteroides para la dermatitis), en transporte a través de la piel hacia el sistema circulatorio (parches de nicotina), efectos superficiales (filtros solares, cosméticos y agentes antiinfecciosos), para tejidos específicos (antiinflamatorios no esteroideos) ó la absorción no deseada (solventes en el ambiente laboral, productos agroquímicos o alérgenos) (4). Figura 2.3

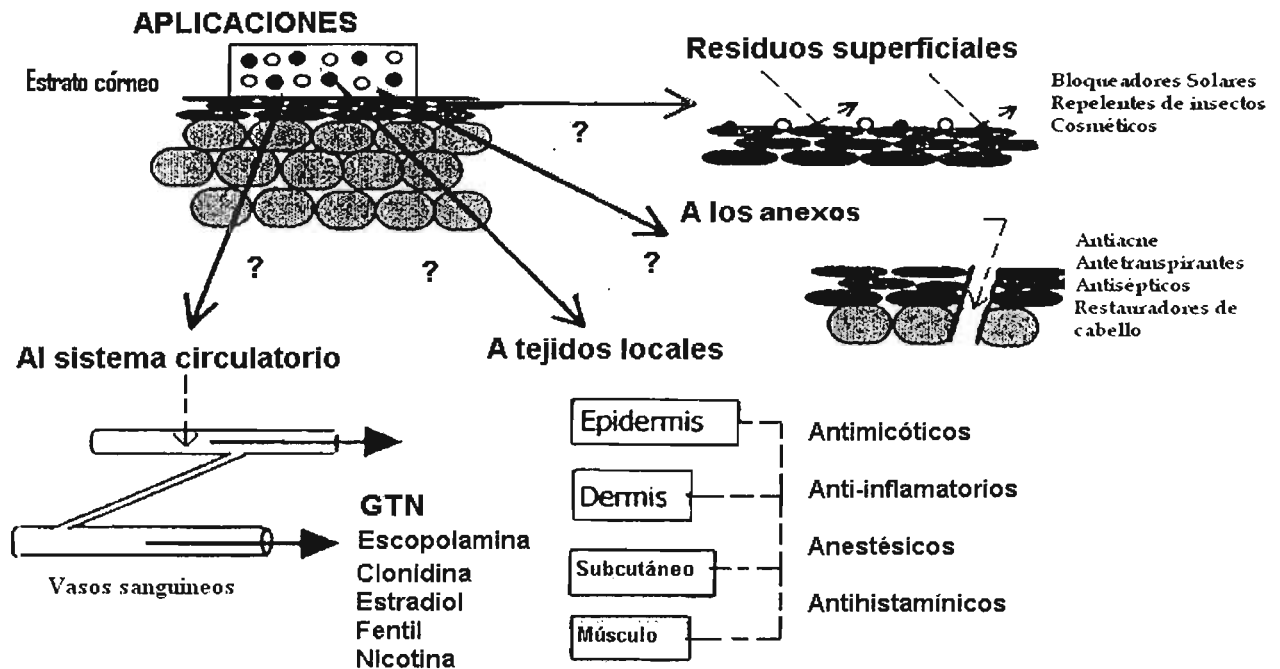


Figura 2.3 Utilidad de distintos productos de uso tópico según su sitio de acción. (5)

En función de sus propiedades fisicoquímicas y de otros factores que dependen de la tecnología farmacéutica con que han sido formulados, diversos fármacos quedan adsorbidos en la superficie de la piel ó son absorbidos a través de esta.

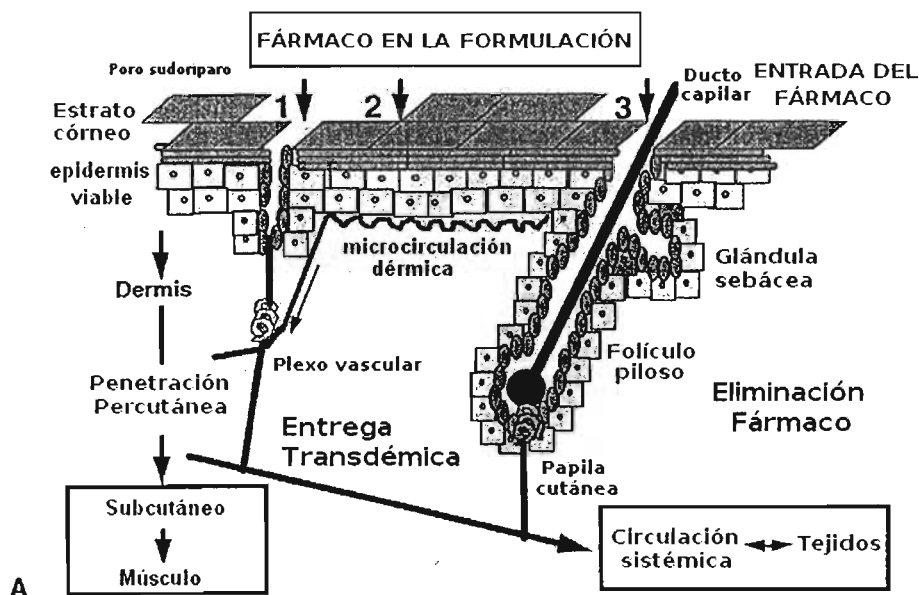
2.2.1 Absorción

Es el paso a través de las estructuras cutáneas de las formulaciones tópicas. Una vez disuelto en la superficie pueden atravesarla por 3 vías (6):

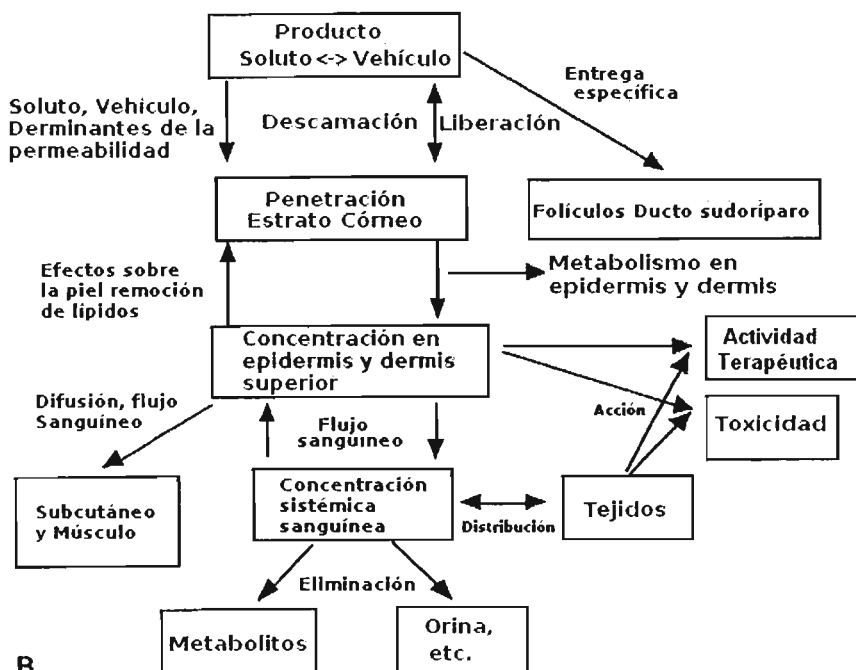
1. A través de los corneocitos de la capa córnea (vía transcelular); es decir a través del estrato córneo por dos rutas; la **intercelular**, que es el paso del fármaco por el espacio lipídico que une a las células que constituyen el estrato córneo y la ruta **intracelular**, que se refiere a atravesar las membranas córneas y los lípidos que impregnan la queratina (7). Esta vía depende del tamaño de los corneocitos y es la principal vía de penetración.
2. A través de los espacios intercorneocitarios, donde los fármacos pueden atravesar la piel por medio de estos conductos y si alcanzan la zona no queratinizada (dermis) difunden a través del cebo intrafolicular y/o la secreción sudoral, llegando a la dermis y pudiendo absorberse sin necesidad de atravesar el estrato córneo. Esta parte sólo

representa el 5% del volumen de la capa córnea, por lo que su participación en la absorción es mínima.

3. A través de los anexos cutáneos, es decir, de las zonas anatómicas en las que la epidermis pierde su continuidad. Los anexos que penetran en la dermis son las glándulas sudoríparas, los folículos pilosos y las glándulas sebáceas. Figura 2.4.



A



B

Figura 2.4. Vías de paso de fármacos a través de la piel

2.2.2 Factores que intervienen en la velocidad de absorción.

Tres son las variables que explican las diferencias en la velocidad de absorción de medicamentos por vía tópica o del mismo fármaco en diferentes vehículos (8):

- a) La concentración del fármaco en el vehículo: La velocidad de difusión es proporcional a la concentración a concentraciones bajas del fármaco y sólo cuando este es soluble en el vehículo.
- b) El coeficiente de partición del fármaco entre el estrato córneo y el vehículo: Es una medida de la capacidad del fármaco para escapar del vehículo, se define como la relación entre la solubilidad del medicamento en el estrato córneo y en el vehículo. Teniendo en cuenta que la capa córnea es lipófila, los fármacos liposolubles tendrán facilidad para atravesarlo. En consecuencia, la penetración de los principios activos a través de la piel será óptima cuando se mantengan en solución dentro del vehículo pero además tengan un coeficiente de partición favorable, el principio activo sea más soluble en el estrato córneo que en el propio excipiente.
- c) El coeficiente de difusión del fármaco en el estrato córneo: Es la magnitud con que la piel se opone al paso del fármaco, lo cual depende a su vez de dos factores: el tamaño molecular, debido a que moléculas de tamaño grande tienen un coeficiente de difusión pequeño, y la capacidad de difusión de la piel, la cual esta limitada por el coeficiente de difusión bajo que posee el estrato córneo.

La absorción varía según la zona de aplicación (1% en el antebrazo, 7% en la frente, 36% en el escroto, etc.). Las zonas de alta absorción son las ingles, axilas y cara; las zonas de baja absorción son codos, rodillas, palmas de manos y plantas de los pies (3). Aunque la absorción también depende del estado de la piel (hidratación, quemaduras, lesiones, etcétera aumentan la absorción), de la temperatura, de las condiciones ambientales, de la edad, de la raza y de la lipofilia de la piel.

2.3 Promotores de penetración cutánea

Los promotores de penetración en piel son sustancias químicas que aumentan la partición y difusión de agentes activos hacia y a través de la barrera de permeabilidad (capa córnea), pero deben de cumplir con ciertas características que certifican la seguridad de su uso. Estos compuestos deben ser químicamente estables, no tóxicos, no irritantes, no alergénicos y de acción rápida y reversible. Algunos de los compuestos que se ha estudiado en los últimos años por

aumentar la penetración de los fármacos son la Azona®, el Transcutol® (Carbitol o monoetil éter de dietilen glicol), el propilenglicol, los terpenos (d-limoneno), los tensoactivos y los ácidos biliares, entre otros. Estos compuestos actúan como promotores de penetración en piel porque incrementan la fluidez de las bicapas lipídicas, extraen lípidos intercelulares, interaccionan con los componentes proteicos, alteran la barrera enzimática, amplían la actividad termodinámica del soluto o aumentan la hidratación del estrato córneo. En este caso solo se ahondará en explicar el mecanismo de acción de los terpenos ya que son los que se utilizaron en el presente trabajo.(9)

2.3.1 Terpenos.

Los terpenoides incrementan la difusión desarticulando la estructura de los lípidos del estrato córneo, el d-limoneno (figura 2.5) ha demostrado un mejoramiento relevante en la penetración de gran cantidad de fármacos, como domperidona, verapamil y estradiol (10). Por la baja penetración transdérmica del piroxicam y ketoprofeno (utilizado a una concentración del 3% p/p en emulsiones) el uso de d-limoneno se ha revelado de una forma exitosa como agente potenciador de la permeación en piel para compuestos activos pertenecientes al grupo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Se ha estudiado la influencia de diferentes concentraciones de d-limoneno y se han valorado como exitosas aquellas soluciones que contienen el 5 y 10% del agente promotor (11-12).

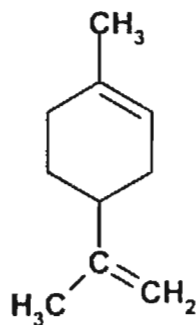


Figura 2.5. Estructura del d-limoneno

El limoneno se presenta en tres formas, dextrógira, levógira y racémica. El limoneno se extrae de la cáscara de la naranja o la del limón y le confiere su olor característico. Sus propiedades químicas y físicas son: peso molecular, 136.26 g/mol, insoluble en agua, punto de ebullición de 176°C, puede oxidarse lentamente en presencia del aire, no es corrosivo y su dosis letal 50 (DL₅₀) en piel de conejo es mayor a 5000 mg/Kg.

Referencias.

1. López Castellano, A., Cortell, C., et. al. *“Estudio del Mecanismo de acción de Promotores de Penetración Cutánea: Utilidad del Coeficiente de Reparto.”* VI Congreso SEFIG y 3^{as} Jornadas TF. Granada 2003. pp. 395-397.
2. García Delgado, R., Escario Travesedo, E. y Sánchez Romero, A. *“Uso racional de la medicación tópica en dermatología”*. Med. Cutan. Iber. Lat. Am. Vol. 32, No. 1. 2004. p. 39
3. Shah, V.P., Behl, C.R., Flynn, G.L., Higuchi, W.L., Schaefer, H., *“Principles and criteria in the development and optimization of topical therapeutic products.”* Skin Pharmacol. Vol. 6. 1993. pp.72-80
4. Walters Kenneth, A. *“Dermatological and Transdermal Formulations, Drugs and the Pharmaceutical Sciences.”* Vol. 119. Marcel Dekker, Inc. New York 2002. p. 2.
5. *Ibid.*, p.90.
6. Camean, M., Buzo, G., Rodríguez, JC y Avila, J.R. *“Administración tópica y transdérmica. En Administración de Medicamentos. Teoría y Práctica.”* Díaz Santos. España 1994. pp. 75-98
7. Walters Kenneth, A. *op. cit.*, nota 4. p. 96
8. García Delgado, R. *op. cit.*, nota 2. p. 40-41
9. Rodríguez Orjales, Ileana. *“Agentes promotores de la permeación percutánea.”* Rev. Cubana Farm. Vol. 32, No. 1. 1998. p. 70
10. Rodríguez Orjales, Ileana. *Op.cit.*, nota 9. pp. 68-70.
11. Yun-Seok, R., Jung-Gyo, C., Eun-Seok, p. and Sang-Cheol, C. *“Transdermal delivery of ketoprofeno using microemulsions.”* International Journal of Pharmaceutics. Vol. 228. 2001. pp. 161, 170
12. Escribano, E., et. al. *“Influence of the formulation on the transdermal penetration of Piroxicam.”* 14th Pharmaceutical Technology Conference Spain (Memories). Barcelona 1995. 2a: 670-6.

CAPÍTULO 3

AGENTES TENSOACTIVOS

El conocimiento de las propiedades y funciones de los agentes tensoactivos es de importancia en los procesos de emulsificación, ya que proporcionan estabilidad al sistema mediante la adsorción en la interfase aceite-agua. El propósito de utilizar estos compuestos es lograr la estabilización de la emulsión, adicionalmente se ha visto que tienen funciones como promotores de la penetración de fármacos polares vía solubilización y remoción de lípidos intercelulares. Se enlazan a filamentos de queratina de la matriz intracelular resultando la desorganización del orden celular. Extraen lípidos, lipoproteínas y nucleoproteínas del estrato córneo lo que ocasiona la pérdida de la estructura polimérica de los queratinocitos de la matriz citoplásmica y el cambio de las propiedades del disolvente del estrato córneo. El diseño y evaluación *in vitro* de formulaciones transdérmicas de nitredipina(1), permiten comprobar variaciones en las velocidades de permeación de esta sustancia activa a través de la piel en presencia de ácido oléico, dimetilsulfóxido, tensoactivos catiónicos como el cloruro de benzalconio, aniónicos como el lauril sulfato de sodio y no iónicos como los esteres de sorbitan polioxietilenado (Tween 80®). Los mejores resultados se obtuvieron con el Tween 80® como agente potenciador de la permeación en piel.

3.1 Definición y clasificación los agentes tensoactivos.

Un agente tensoactivo es una molécula que combina los grupos afines al agua (grupos polares) y los grupos afines a una fase lipofílica (grupos no polares). La parte hidrofílica de la molécula es en general un grupo oxigenado, mientras que la parte lipofílica frecuentemente consta de cadenas o anillos hidrocarbonados o una mezcla de ambos (figura 3.1). La relación existente entre cada uno de los grupos en la fórmula de la molécula es lo que les confiere propiedades en común y comportamientos característicos. Estas sustancias presentan el fenómeno de adsorción al disminuir la energía de superficie en este caso en la interfase líquido-líquido en lo cual radica su función como agente emulsificante.

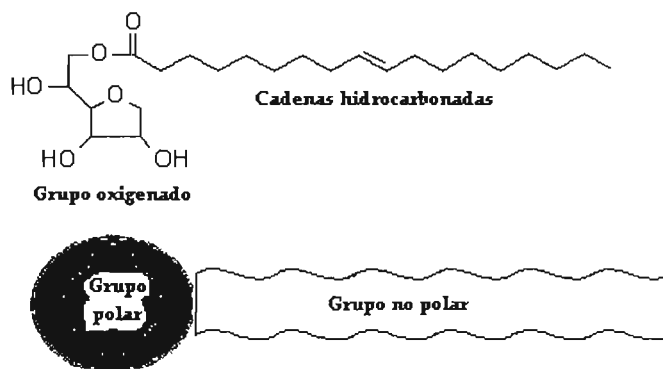


Figura 3.1 Representación de una molécula de tensoactivo.

Los tensoactivos se han clasificado basándose en su uso, sus propiedades físicas o su estructura química. La clasificación de los tensoactivos según el poder de disociación en solución acuosa radica en tensoactivos iónicos (aniónicos, catiónicos y anfóteros) y en tensoactivos no iónicos.

3.1.1 Tensoactivos iónicos

3.1.1.1 Tensoactivos Aniónicos. En solución se ionizan, pero considerando el comportamiento del grupo hidrófobo queda cargado negativamente. Están constituidos por una cadena alquílica lineal o ramificada que va de 10 a 14 átomos de carbono, en el extremo polar de la molécula se encuentra un anión. Representantes de este grupo son derivados del ión sulfato o de sulfonatos como es el dodecil sulfato de sodio o dodecil bencen sulfonato de sodio. Figura 3.2 (A)

3.1.1.2 Tensoactivos Catiónicos. Son aquellos que en solución forman iones cargados positivamente. En general, son compuestos cuaternarios de amonio o una amina grasa en medio ácido. Como representante de este grupo se encuentra el bromuro de cetil amonio. Figura 3.2 (B)

3.1.1.3 Tensoactivos Anfóteros. Como su nombre lo indica, actúan dependiendo del medio en que se encuentren, en medio básico son aniónicos y en medio ácido son catiónicos. Por ejemplo la alquil dimetil betaína. Figura 3.2(C)

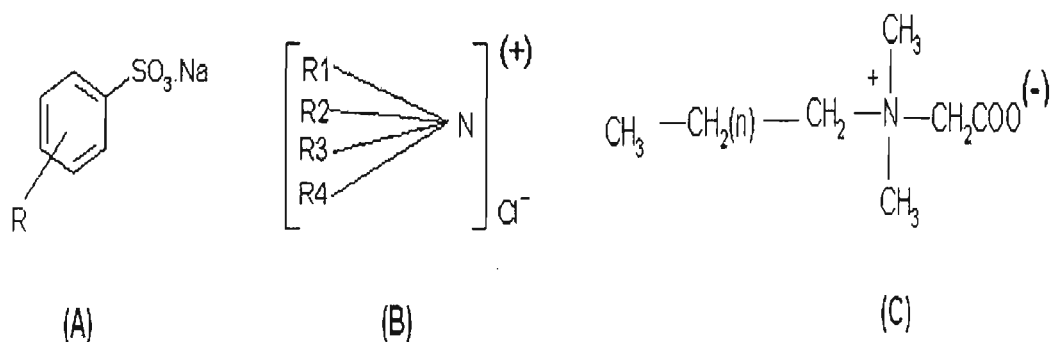


Figura 3.2 Clasificación de tensoactivos iónicos.

3.1.2 Tensoactivos No-iónicos.

En el presente trabajo se emplearon tensoactivos no iónicos los cuales no se ionizan en solución, su clasificación es en términos del tipo de enlace que se forma entre el grupo hidrofóbico y el grupo hidrofílico.

3.1.2.1 Enlace éter. En esta clase se encuentran los compuestos formados por la reacción de una sustancia hidrofóbica que contiene un grupo hidroxilo (por ejemplo un alcohol o fenol) con oxido de etileno o con el oxido de propileno. En la Figura 3.3 se muestra una de las reacciones en la derivación de los éteres polioxietilenados (Brij®) por adición de oxido de etileno a un alcohol graso.

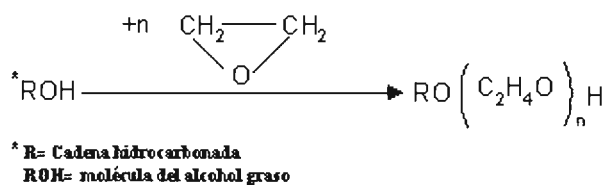


Figura 3.3 Formación de éteres grasos polioxietilenados.

3.1.2.2 Enlace amida. Las amidas son derivados de las alquilaminas, por ejemplo la dietanolamina $\text{HN}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_2$. Un método para variar la razón hidrofílica/hidrofóbica es procurando que las amidas no sustituidas reaccionen con oxido de etileno para formar las amidas etoxiladas.

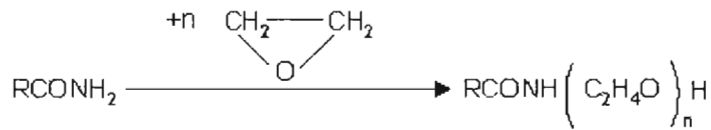


Figura 3.4 Formación de las amidas etoxiladas

3.1.2.3 Enlace éster. La esterificación de un ácido graso por un grupo hidrofílico que contiene un radical hidróxilo (polietilenglicol o polioles naturales) produce una clase de tensoactivos no-iónicos importantes por su baja toxicidad, los ésteres de ácidos grasos del sorbitán (Span®) obtenidos de la reacción entre el sorbitol y un ácido graso. En una etapa inicial la molécula del sorbitol pierde una o dos moléculas de agua, al formar las especies mono y bideshidratadas de sorbitol en proporción variable (2). Figura 3.5 (a) y (b)

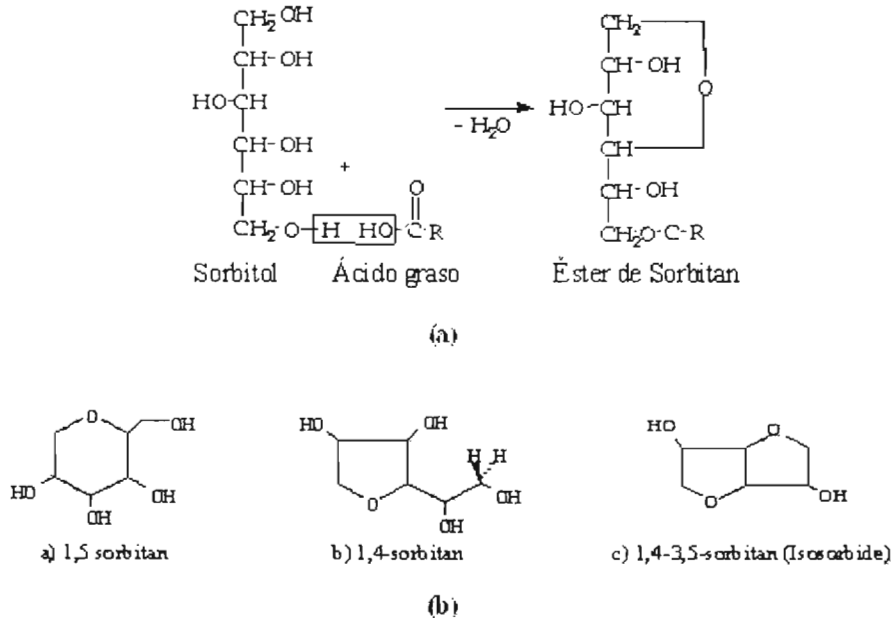


Figura 3.5 (a)- Reacción de esterificación del sorbitol con un ácido graso. (b).- Moléculas deshidratadas del sorbitol, donde a y b son isómeros indistinguibles.

Los anillos sorbitanos poseen cuatro grupos hidróxilos susceptibles de esterificarse. Según el grado de esterificación y el tipo de ácido graso utilizado, se obtiene toda una serie de tensoactivos lipofílicos que van desde el monolaurato (Span® 20) hasta el trioleato (Span® 85).
Figura 3.6

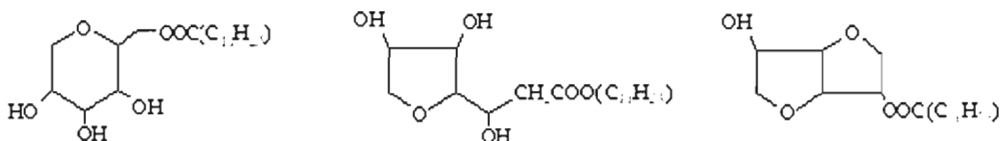


Figura 3.6 Moléculas del laurato de sorbitan (SPAN® 20)

A través de la reacción de los compuestos anteriores con óxido de etileno se aumenta la hidrofiliidad de los tensoactivos, en la que se puede condensar un cierto número de grupos de óxido de etileno sobre los grupos hidróxilos para luego esterificar los correspondientes polietoxialcoholes, que reciben el nombre de ésteres polioxitilenados de ácidos grasos del sorbitan (Tween®). Estos son anillos de sorbitanes que poseen entre 4 y 20 grupos de óxido de etileno que forman un enlace ester con ácidos grasos desde monolaurato (Tween® 20) hasta trioleato (Tween® 85). Figura 3.7.

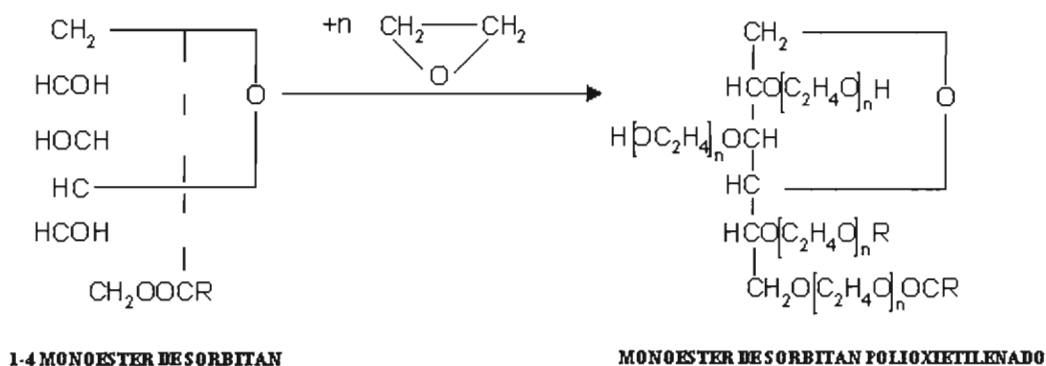
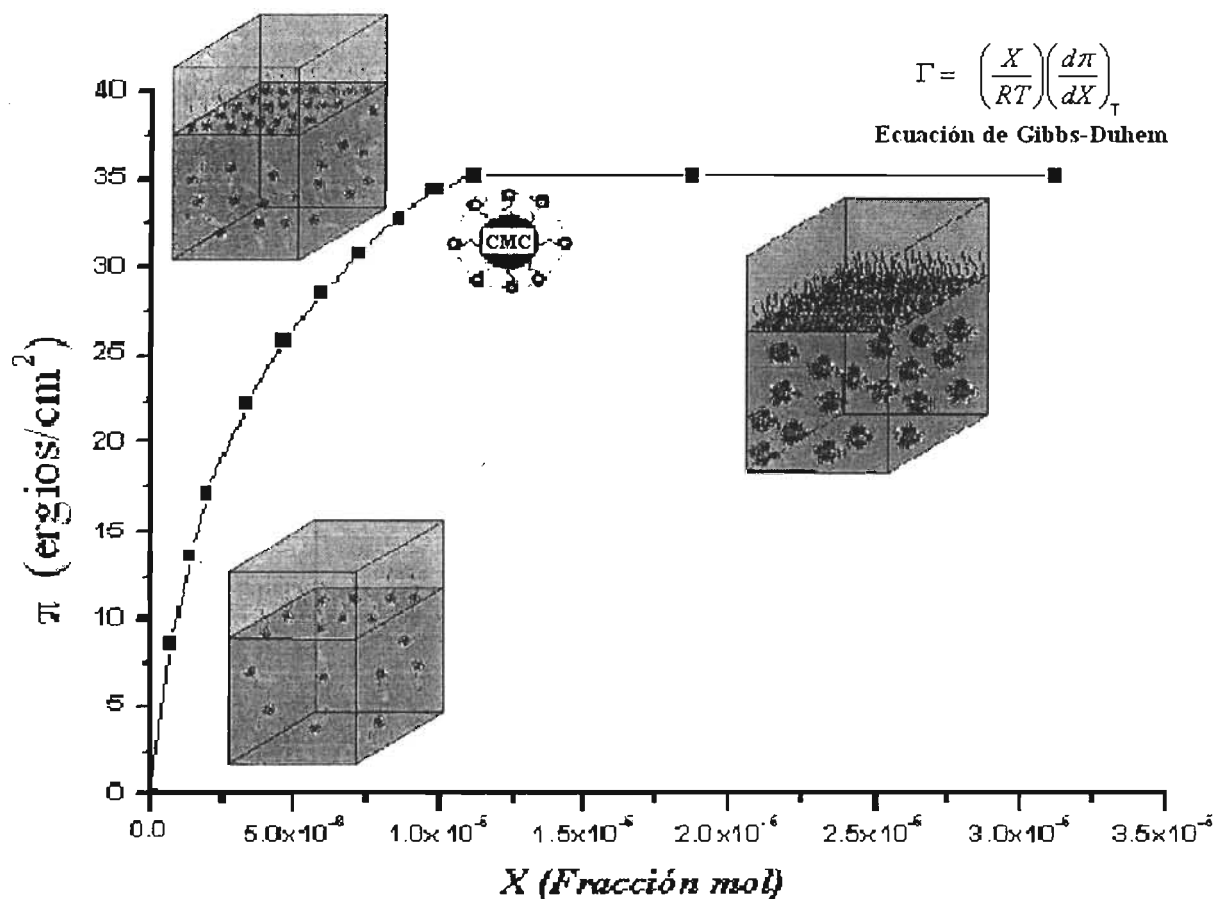


Figura 3.7. Reacción de preparación de ésteres polioxitilenados de ácidos grasos de sorbitan

3.2 Propiedades de los tensoactivos no iónicos en solución.

Los tensoactivos disminuyen la tensión superficial del medio adsorbiéndose en la interfase aire-líquido debido a las características anfífilas de la molécula; posteriormente cuando se satura la superficie las moléculas se solubilizan en el seno de la solución formando agregados de tipo coloidal llamados micelas en donde las cadenas hidrocarbonadas se encuentran hacia el interior y los grupos hidrofílicos hacia el exterior en un medio acuoso. La concentración en la que aparece la formación de micelas se denomina concentración micelar crítica (CMC). A partir

de aquí la tensión superficial permanece constante y toda molécula adicional se incorpora dentro de las micelas y la concentración de tensoactivo en estado monomérico queda prácticamente constante, sin embargo se debe destacar que el equilibrio monómero-micela es de tipo dinámico; es decir que existe un intercambio permanente de moléculas entre micelas y la fase acuosa. La figura 3.8 ilustra el comportamiento de los tensoactivos no iónicos que conforme a la ecuación de Gibbs Duhem cuantifica la adsorción del tensoactivo en la interfase aire –líquido.



**Figura 3.8 Variación de presión superficial vs la concentración de tensoactivo.
Comportamiento típico de un tensoactivo en disolución.**

La solubilidad de los tensoactivos no iónicos se debe a las solvatación de los átomos de oxígeno de las cadenas de polióxidos de etileno a través de las fuerzas de Van der Waals que existen entre la parte hidrofílica de la molécula. Cuando la temperatura en una disolución acuosa de tensoactivos aumenta las interacciones de solvatación disminuyen y el tensoactivo se torna

menos hidrosoluble incrementando la tendencia hacia la formación de micelas, hasta llegar a una cierta temperatura llamada **Punto de Turbidez o Cloud Point** a la cual el tensoactivo forma una fase separada en forma de pequeñas gotas que producen una turbidez. Un incremento en las cadenas de polióxido de etileno en el tensoactivo lo hace más hidrofílica, resultando un alto valor del punto de enturbiamiento.

Referencia

1. Giannakou , S.A., Dallas, P.P., Rekkas, D.M., Choulis, N.H. “*Development and in vitro evaluation of Nitredipine transdermal formulations using experimental desing techniques.*” 14th Pharmaceutical Technology Conference Spain (Memories). Barcelona 1995. 2a: 619-632.
2. Novelo- Torres, A.M., Sosa- Aviles, Y, y Gracia Fadrique, J. “*Esteres de Sorbitan, Constitución local*”. XIX Congreso Nacional de Termoquímica, Memorias. 6 al 9 de Septiembre del 2004. México, Hidalgo.

CAPÍTULO 4

FISICOQUÍMICA EN EMULSIONES

Una emulsión es un sistema termodinámicamente inestable, los fenómenos de adsorción en la interfase formada debido al incremento del área interfacial que ocurre cuando se mezclan dos líquidos inmiscibles en presencia de un tensoactivo hace necesaria una breve introducción a la fisicoquímica en emulsiones.

4.1 Fase e interfase

Una fase es una región homogénea de un sistema, diferenciada físicamente y mecánicamente separable. Las emulsiones son sistemas heterogéneos formados por dos fases: una oleosa y otra acuosa y la región límite entre estos dos líquidos se denomina interfase.

4.2 Tensión superficial y tensión interfacial

El fenómeno de la tensión superficial se debe a las fuerzas de atracción intermoleculares de Van der Waals presentes en el seno y en la superficie del líquido como se muestra en la figura 4.1. La tensión superficial se define como el trabajo necesario, a temperatura y presión constante, para variar en una unidad la superficie de la interfase. Donde w es el trabajo invertido en crear el área de superficie A y σ es la energía por unidad de área o la tensión superficial, esta tiene unidades de energía en el sistema internacional de $J/m^2 = N/m$.

$$dw = \sigma dA \quad 4.1$$

El fenómeno de tensión interfacial se debe las fuerzas intermoleculares que actúan en la región interfacial entre las dos fases que existen en una emulsión. Figura 4.2

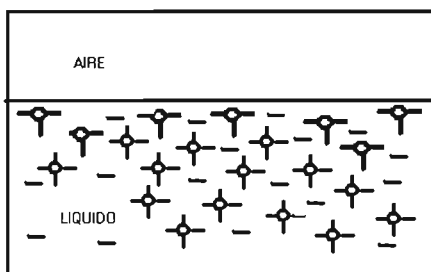


Figura 4.1 Tensión Superficial

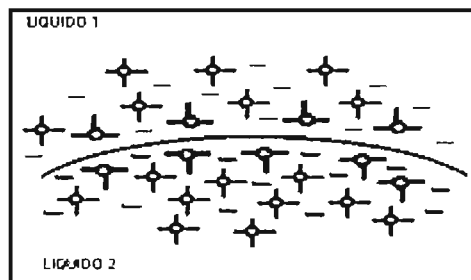


Figura 4.2 Tensión Interfacial

4.3 Presión de superficie.

La presión de superficie se define como la diferencia entre la tensión superficial del componente puro y la tensión superficial de la solución a cualquier composición. Donde π es la presión de superficie, σ^0 es la tensión superficial del disolvente puro y σ es la tensión superficial de la solución. Por lo tanto los decrementos de la tensión superficial corresponden a los incrementos de la presión de superficie.

$$\pi = \sigma^0 - \sigma \quad 4.2$$

$$d\sigma = -d\pi \quad 4.3$$

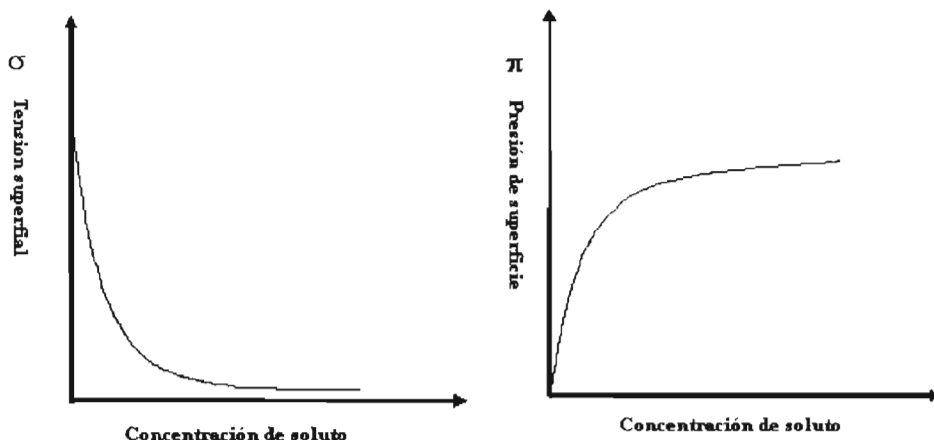


Figura 4.3 Tensión superficial y Presión de superficie.

4.4 La tensión superficial de las soluciones.

El efecto de los diferentes solutos sobre la tensión superficial queda de manifiesto en la gráfica presente en la figura 4.4. Las disoluciones de electrolitos fuertes que conducen a un aumento de la tensión superficial esta representada por la curva I. La curva II muestra las disoluciones de los no electrolitos en donde se observa que los cambios de la tensión superficial no son significativos. La curva III presenta disoluciones con solutos que producen el descenso de la tensión superficial llamados tensoactivos.

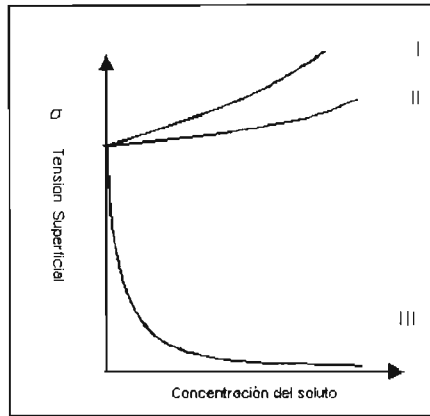


Figura 4.4 Variación de la tensión superficial de acuerdo al tipo de soluto.

4.5 Energía interna de superficie.

La primera ley de la termodinámica establece la conservación de la energía; es decir todo intercambio de energía entre un sistema y sus alrededores se efectúa en forma de calor y trabajo. Para sistemas cerrados la energía interna del sistema está definida por:

$$dU = dq - dW \quad 4.4$$

En un sistema compuesto por dos fases homogéneas α y β separadas por una interfase S como se muestra en la figura 4.5, se cumple que el cambio de la energía interna total del sistema es igual a la suma de los cambios de energía interna de cada una de las fases presentes.

$$dU = dU^\alpha + dU^\beta + dU^S \quad 4.5$$

Donde dU^α y dU^β representa la energía interna de cada una de las fases y dU^S es el cambio de la energía interna de superficie o de interfase.

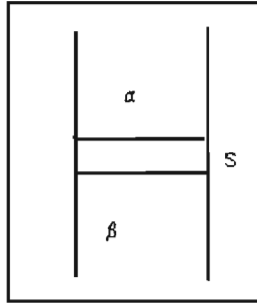


Figura 4.5 Representación de la interfase.

De acuerdo a la definición del trabajo de expansión y la segunda ley de la termodinámica la ecuación 4.4 puede escribirse como.

$$dU = TdS - PdV \quad 4.6$$

Para describir sistemas abiertos constituidos por más de un componente se incluye el potencial químico.

$$\mu = \mu^0 + RT \ln a \quad 4.7$$

Entonces la energía interna para cada una de las fases presentes α y β como para la interfase S se definen con las ecuaciones siguientes.

$$dU^\alpha = TdS^\alpha - PdV^\alpha + \sum_i \mu_i^\alpha dn_i^\alpha \quad 4.8$$

$$dU^\beta = TdS^\beta - PdV^\beta + \sum_i \mu_i^\beta dn_i^\beta \quad 4.9$$

$$dU^S = TdS^S - PdV^S + \sigma dA + \sum_i \mu_i^S dn_i^S \quad 4.10$$

Los superíndices α , β y S denotan cada una de las fases presentes en el sistema.

La diferencial total de la energía interna de un sistema heterogéneo es:

$$dU^s = TdS^s + S^s dT - PdV^s - V^s dP + \sigma dA + Ad\sigma + \sum \mu_i dn_i^s + \sum n_i^s d\mu_i \quad 4.11$$

Restando la definición del cambio de energía interna de superficie dada por la ecuación (4.10) a la ecuación (4.11) se obtiene:

$$S^s dT - VdP + ad\sigma + \sum n_i^s d\mu_i = 0 \quad 4.12$$

La cual representa la ecuación de Gibbs-Duhem para la región de superficie o interfacial. Para la interfase el término VdP es eliminado debido a que se considera a la interfase como una área de separación donde el volumen es igual a cero.

$$S^s dT + ad\sigma + \sum n_i^s d\mu_i = 0 \quad 4.13$$

Dividiendo la ecuación 4.13 entre el área interfacial a temperatura constante.

$$0 = d\sigma + \sum \Gamma_i d\mu_i \quad 4.14$$

Se define el termino Γ que corresponde a la concentración de superficie de las especies participantes en el proceso de adsorción o concentración superficial del soluto en moles /cm².

$$\Gamma_i = \frac{n_i}{A} \quad 4.15$$

$$d\sigma = - \sum \Gamma_i d\mu_i \quad 4.16$$

La ecuación 4.16 es una expresión que cuantifica la adsorción del soluto en la superficie entre la interfase líquido/ gas o líquido / líquido mediante la variación de la tensión superficial

con respecto a la concentración del soluto. Una forma alternativa de la ecuación de adsorción de Gibbs se obtiene al usar la presión de superficie.

$$d\pi = -\sum \Gamma_i d\mu_i \quad 4.17$$

Para un sistema binario en donde el subíndice 1 se refiere al solvente y el subíndice 2 al soluto.

$$d\sigma = \Gamma_1 d\mu_1 + \Gamma_2 d\mu_2 \quad 4.18$$

Para este caso el soluto tiene la actividad superficial, es decir es el que se adsorbe en la interfase o en la región interfacial, por lo tanto la concentración del solvente en la superficie con respecto al soluto es cero. $\Gamma_1 = 0$.

$$d\sigma = \Gamma_2 d\mu_2 \quad 4.19$$

Sustituyendo el potencial químico del soluto en la ecuación anterior.

$$d\sigma = \sum \Gamma_2 RT d \ln a_2 \quad 4.20$$

Para soluciones a dilución infinita el coeficiente de actividad tiende a la fracción mol (X) Despejando la concentración de superficie

$$\Gamma = -\left(\frac{X}{RT}\right) \left(\frac{d\sigma}{dX}\right)_T \quad 4.21$$

Donde Γ es la concentración en superficie; es decir la cantidad de sustancias por unidad de área en la superficie en exceso en el seno del líquido; X es la concentración de la sustancia en el seno del líquido o fracción mol R es la constante de los gases ideales y T es la temperatura absoluta y $\frac{d\sigma}{dX}$ es el cambio de la tensión superficial de la solución con el cambio de la concentración en el seno de la solución.

4.6 Trabajo de adhesión y Trabajo de cohesión

Para el diseño de una emulsión los conceptos de adhesión y cohesión son los que determinan la fuerzas atractivas de Van der Waals que existen entre la fase acuosa y fase oleosa; se define el trabajo de adhesión como una representación de las fuerzas atractivas que existen entre las moléculas de diferente naturaleza y el trabajo de cohesión como las fuerzas atractivas que existen entre las molécula de la misma naturaleza.

$$Wadh = \sigma_{aire-aceite} + \sigma_{aire-agua} - \sigma_{aceite-agua} \quad 4.22$$

$$Wcoh = 2\sigma_{aire-liquido} \quad 4.23$$

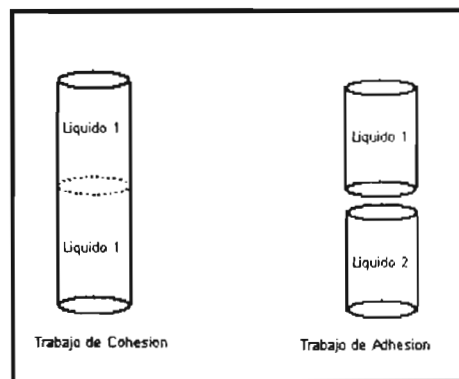


Figura 4.6 Representación del trabajo de adhesión y el trabajo de cohesión

El coeficiente de extensión(S) es la diferencia entre el trabajo de adhesión y el trabajo de cohesión. Por lo tanto si ($W adh > W coh$) entonces ($S > 0$); es decir un líquido se extenderá sobre la superficie de otro lo que ocasionara una mayor estabilidad para un sistema formado por dos líquidos inmiscibles en un proceso de emulsificación. Y si ($W Adh < Wcoh$) entonces ($S < 0$); no habrá extensión sobre la superficie del líquido, por lo tanto la estabilidad de la emulsión se vera afectada desde el inicio de la fabricación.

$$S = Wadh - Wcoh \quad 4.24$$

4.7 Ecuación de Young Laplace

La coalescencia es el mecanismo por el cual gotas pequeñas en contacto se combinan para formar gotas más grandes (figura 4.7) lo que ocasiona que la emulsión finalmente se separe en dos fases. Es decir conforme los glóbulos de la fase dispersa aumentan de tamaño su diferencia de presión tiende a cero y por lo tanto las partículas sufren el fenómeno de la coalescencia disminuyendo el área interfacial debido a que la tensión superficial σ produce una diferencia de presiones ΔP en la superficies curvas, entre el interior de la burbuja y el líquido que la rodea. Cuando se forma una burbuja esférica, para una presión dada de gas hay un equilibrio en la burbuja de radio r que al incrementar es necesario realizar un trabajo W sobre el sistema y por consiguiente existe un aumento en el tamaño de la burbuja.

$$W_{\text{exp}} = \Delta P dV \quad 4.25$$

$$W = \sigma da \quad 4.26$$

$$\sigma d(4\pi r^2) = \Delta P d\left(\frac{4}{3}\pi r^3\right) \quad 4.27$$

$$\Delta P = \frac{2\sigma}{r} \quad 4.28$$

Esta ecuación representa el caso en que la superficie es una esfera; por lo tanto entre más pequeña es la esfera mayor es la presión en el interior de la burbuja que en el exterior. Para una superficie no esférica la ecuación 4.28 puede expresarse como:

$$\Delta P = \sigma \left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right) \quad 4.29$$

La ecuación de Young Laplace expresa que en el interior de una fase en que la superficie es curva la presión es mayor en el interior que en el exterior. En una superficie plana cada radio es infinito y el $\Delta P = 0$ esto es no hay diferencia de presión a través de la superficie.

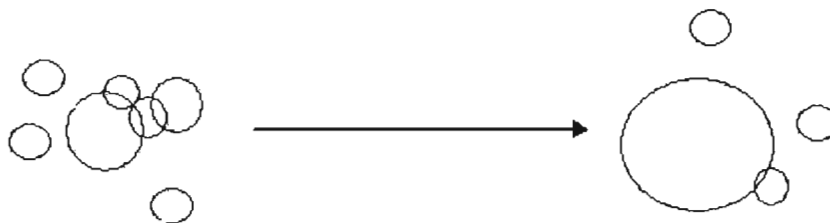


Figura 4.7 Fenómeno de Coalescencia.

4.8 Ley de Stokes.

La sedimentación de la fase dispersa en una emulsión es una de las primeras etapas para la inestabilidad. La ley de Stokes relaciona la caída de los cuerpos libres a través del medio continuo. Cuando una partícula esférica de radio r y densidad ρ_1 desciende a través de la fase continua de densidad ρ_2 actúa la fuerza gravitacional. Esta fuerza que tiende a acelerar el movimiento del cuerpo que baja en un medio continuo se encuentra opuesta por la fuerza de fricción del medio, hasta el momento en que se alcanza una velocidad uniforme de caída para la cual las fuerzas de fricción se hacen iguales a la gravitacional y entonces el cuerpo sigue descendiendo con una velocidad constante.

$$V = \frac{2R^2(\rho_2 - \rho_1)g}{9\eta} \quad 4.30$$

Donde R es el radio de los glóbulos formados de la fase dispersa, g es la aceleración de la gravedad, ρ_1 es la densidad de la fase dispersa, (ρ_2) es la densidad del medio de dispersión y (η) es la viscosidad de la fase externa o medio de dispersión. Por lo tanto el fenómeno de sedimentación en una emulsión disminuirá al reducir el tamaño de los glóbulos formados por la fase dispersa, el decremento de la diferencia de densidades y el incremento de la viscosidad de la fase continua o externa.

CAPÍTULO 5

HLB Y TEORIA DE MOMENTOS EN LA SELECCIÓN ÓPTIMA DE LOS TENSOACTIVOS

5.1 Definición del HLB

El HLB (Balance Hidrófilo-Lipofilo) es un sistema de clasificación y selección del tensoactivo diseñado por Griffin(1). En una escala arbitraria de cero a veinte se expresa el balance hidrófilo- lipófilo del tensoactivo; es decir el balance del tamaño y la fuerza de los grupos hidrófilos (afinidad a los grupos polares) y lipófilos (afinidad a los grupos no polares) de la molécula. Para los tensoactivos de esteres de ácidos grasos el valor de HLB esta definido por la ecuación 5.1

$$HLB = 20 \left(1 - \frac{S}{A} \right) \quad 5.1$$

Donde **S** es el numero de saponificación del éster y **A** es el numero ácido. El **Número de Ácido** es la cantidad necesaria de Hidróxido de Potasio (KOH) en miligramos para neutralizar los ácidos libres o mezclas de ellos contenidos en 1g. de grasas o ácidos grasos (2); y el **Número de Saponificación** es la cantidad necesaria de Hidróxido de Potasio (KOH) en miligramos necesaria para saponificar 1g de muestra (3). El **Número de Saponificación** y el **Número de Ácido** se define como:

$$A = \frac{PM(KOH) * 10^3}{PM(acido)} \quad 5.2$$

$$S = \frac{PM(KOH) * 10^3}{PM(Ester)}. \quad 5.3$$

Sustituyendo en la ecuación 5.1 la ecuación 5.2 y 5.3

$$HLB = 20 \left[1 - \frac{PM(ácido)}{PM(ester)} \right] \quad 5.4$$

$$HLB = 20 \left[\frac{PM(ester) - PM(ácido)}{PM(Ester)} \right] \quad 5.5$$

La diferencia que se muestra en el numerador da como resultado la porción hidrofílica del tensoactivo dividido entre el peso molecular total de la molécula, representa la fracción molecular con carácter hidrofílico en la molécula del tensoactivo.



$$HLB = 20 \left[\frac{PM(hidrofilica)}{PM(total)} \right] \quad 5.6$$

Un tensoactivo que es lipófilo tiene asignado un valor de HLB menor que 9 y un tensoactivo que es hidrófilo tiene asignado un valor de HLB mayor a 11. El HLB de los tensoactivos esta relacionado por su solubilidad en agua como se muestra en la tabla 5.1

MARGEN DE HLB	HLB POR DISPENSABILIDAD
1-4	No dispersable en agua
3-6	Dispersión pobre
6-8	Dispersión lechosa después de agitación vigorosa
8-10	Dispersión lechosa estable
10-13	Dispersión traslucida clara
Mayor13	Solución clara.

Tabla 5.1 Aproximación del Valor de HLB por solubilidad en agua. (4)

Así un tensoactivo que tiene un HLB bajo será oleo-soluble y uno con un HLB alto será acuo-soluble. Los tensoactivos se clasifican de acuerdo al valor de HLB lo que le da diferentes propiedades para su uso.

HLB	USO
4-6	Emulsificante Ag /Ac
7-9	Humectante
8-18	Emulsificante Ac / Ag
13-15	Detergente
15-18	Solubilizante.

Tabla 5.2. Clasificación y aplicación del tensoactivo de acuerdo a su HLB. (5)

5.2 HLB requerido (HLB)

El *HLBR* es el valor puntual o promedio de un tensoactivo o mezcla de tensoactivos necesario para formar una emulsión estable aceite en agua (Ac /Ag) ó agua en aceite (Ag/Ac) de una base oleosa determinada. Este valor es comúnmente reportado en la literatura y es el resultado de un trabajo experimental a base de prueba y error de emulsificación con diferentes familias de tensoactivo de HLB conocido y bajo diferentes proporciones en peso de la mezcla de los tensoactivos. La Tabla 5.3 muestra los valores de los *HLBR* de bases oleosas reportados en la literatura (6) Debe mencionarse que este valor puede variar debido a la fuente de obtención de la base oleosa, por lo que es necesario la verificación de este valor contra los tensoactivos que han sido seleccionados.

BASE OLEOSA	HLB REQUERIDO
Ácido Láurico	16
Alcohol Láurico	14
Aceite de castor	14
Cera de Abejas	9
Nonil Fenol	14
Aceite mineral Aromático	12
Aceite mineral Parafinico	10

Tabla 5.3 Valores de HLBR para emulsionar diferentes bases oleosas

5.3 HLB promedio

El HLB promedio es el valor de HLB del tensoactivo o mezclas de tensoactivos que es necesario para realizar una emulsión estable Ac /Ag ó Ag /Ac, por lo que el valor debe ser igual al *HLBR*.

$$HLBR = \overline{HLB}$$

Como se expresa en la ecuación 5.7 el HLB promedio es igual a la suma del HLB de cada uno de los tensoactivos multiplicados por la fracción en peso de cada uno de ellos.

$$\overline{HLB} = HLB_1 W_1 + HLB_2 W_2 \tag{5.7}$$

$$W_1 + W_2 = 1$$

Donde se cumple con la siguiente relación.

$$HLB_1 > \overline{HLB} > HLB_2$$

Despejando la fracción en peso de cada uno de los tensoactivos de la ecuación 5.7.

$$W_1 = \frac{\overline{HLB} - HLB_2}{HLB_1 - HLB_2} \quad 5.8 \qquad W_2 = \frac{HLB_1 - \overline{HLB}}{HLB_1 - HLB_2} \quad 5.9$$

Como se observa en las ecuaciones 5.8 y 5.9 la fracción en peso de cada uno de los tensoactivos esta en función del HLB de cada uno de ellos y es igual a un cociente donde el numerador depende de la desviación del HLB respecto al HLB promedio y el denominador depende del intervalo del valor del HLB de cada uno de los tensoactivos. Por lo tanto la fracción en peso de cada uno de los tensoactivos es una relación entre una medida de tendencia central y una medida de dispersión.

5.4 Teoría de momentos

El significado del HLB diseñado por Griffin esta limitado en la selección de las mezclas de tensoactivos que cumplen con el HLB pero no necesariamente son las mezclas ideales para obtener una emulsión estable debido al extenso trabajo de encontrar la mezcla ideal a base de prueba y error para emulsificar la base oleosa seleccionada se hace uso de la “**Teoría de Momentos**” (7) para la selección de la mezcla de tensoactivo con esto se reduce parte del trabajo experimental. Esta basada en la analogía que existe entre un sistema de fuerzas y los momentos estadísticos y relacionado con el sistema de clasificación y selección de los tensoactivos, es decir, con la escala de HLB.

5.4.1 Primer momento central

El primer momento central esta definido como la media aritmética o media de un conjunto de n números $x_1, x_2, x_3, \dots, x_i$ y se representa como \bar{X} .

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i n_i}{n} \quad 5.10$$

La frecuencia de una distribución normal esta definida por:

$$f(X_i) = \frac{n_i}{n} \quad 5.11$$

Sustituyendo la ecuación 5.11 en la ecuación 5.10



$$\bar{X} = \sum_{i=1}^n X_i f(X_i) \tag{5.12}$$

$$\bar{X} = X_1 f_1 + X_2 f_2 \tag{5.13}$$

La figura 5.1 muestra la relación entre las distribuciones de fuerzas y una distribución de los valores de una muestra donde la media es el centro de gravedad.

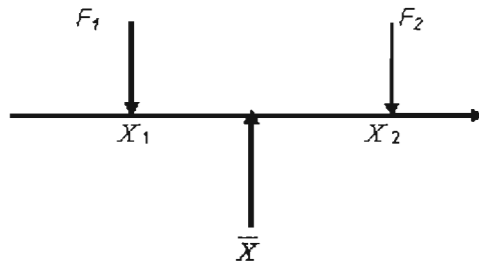


Figura 5.1 Sistema de fuerzas.

Estableciendo la analogía con el sistema de HLB, de la ecuación 5.13:

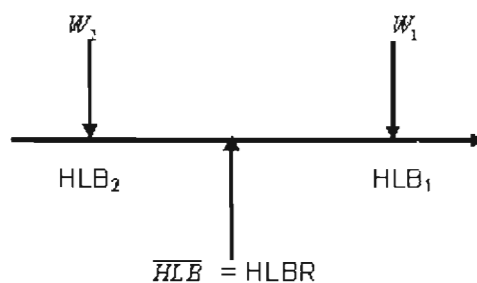
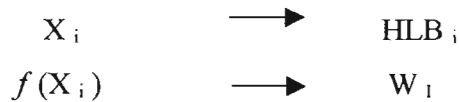


Figura 5.2 Sistema HLB

En la selección óptima de las mezclas de tensoactivos se tiene el área formada alrededor del HLB promedio y el valor del HLB de cada uno de los tensoactivos.

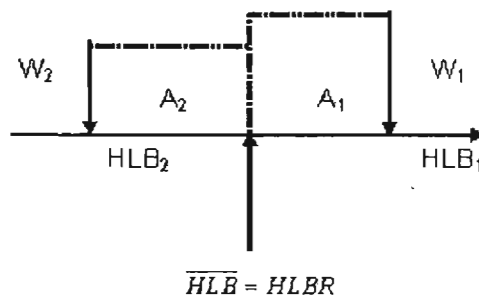


Figura 5.3. Optimización en la selección de la mezcla de tensoactivo



El área de cada uno de los rectángulos de la figura 5.3 está definida por:

$$A_1 = [HLB_1 - \overline{HLB}]W_1 \quad 5.14$$

$$A_2 = [\overline{HLB} - HLB_2]W_2 \quad 5.15$$

El área total del sistema es

$$A_T = A_1 + A_2 \quad 5.16$$

Estableciendo la igualdad de las áreas de la figura 5.3.

$$A_1 = A_2$$

$$A_T = [HLB_1 - \overline{HLB}]W_1 + [\overline{HLB} - HLB_2]W_2 \quad 5.17$$

Sustituyendo W_1 y W_2

$$A_T = HLB_1 - \overline{HLB} \frac{\overline{HLB} - HLB_2}{\Delta} + \overline{HLB} - HLB_2 \frac{HLB_1 - \overline{HLB}}{\Delta} \quad 5.18$$

$$\Delta = HLB_1 - HLB_2$$

Multiplicando y dividiendo por Δ

$$A_T = \Delta(W_2W_1) + \Delta(W_1W_2) \quad 5.19$$

$$A_T = 2\Delta W_1W_2 \quad 5.20$$

Derivando la ecuación 5.20

$$\frac{dA_T}{dW_1} = 2\Delta[W_1dW_2 + W_2dW_1] = 0 \quad 5.21$$

$$dW_2 = -dW_1 \quad 5.22$$

Por lo tanto:

$$W_1 = W_2 = \frac{1}{2} \quad 5.23$$

La ecuación 5.23 indica que la proporción óptima de la mezcla de tensoactivos utilizada para emulsificar una base oleosa determinada es el 50% en peso de cada uno de ellos. Como se muestra en la figura 5.4 cuando W_1 aumenta W_2 disminuye por lo tanto se obtiene un máximo cuando $W_1 = W_2$.

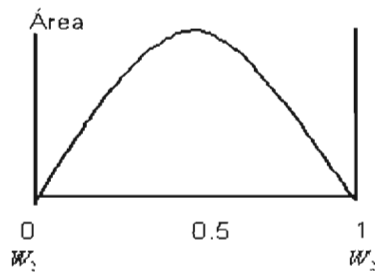


Figura 5.4

5.4.1 Segundo momento central

La varianza corresponde al segundo momento central; es decir es una medida de dispersión en las que todas las fuerzas están distribuidas uniformemente y existe un equilibrio entre el balance hidrofílico-lipofílico de cada uno de los tensoactivos.

$$S^2 = \frac{n}{n-1} \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2 f(X_i) \quad 5.24$$

Haciendo la analogía con el sistema de HLB

$$S^2 = \frac{2}{2-1} \left[(HLB_1 - \overline{HLB})^2 w_1 + (HLB_2 - \overline{HLB})^2 w_2 \right] \quad 5.25$$

Sustituyendo W_1 y W_2 .

$$S^2 = 2 \left[(HLB_1 - \overline{HLB})^2 \frac{\overline{HLB} - HLB_2}{\Delta} + (HLB_2 - \overline{HLB})^2 \frac{HLB_1 - \overline{HLB}}{\Delta} \right] \quad 5.26$$

Multiplicando y dividiendo por Δ^2

$$S^2 = 2 \Delta^2 \left[w_1^2 w_2 + w_1 w_2^2 \right] \quad 5.27$$

$$S^2 = 2 \Delta^2 w_1 w_2 \quad 5.28$$

La ecuación (27) muestra nuevamente que la mejor proporción en peso de los tensoactivos es cuando $W_1=W_2$. Por lo tanto la ecuación (27) se reduce a:

$$S^2 = \frac{1}{2} \Delta^2 \quad 5.29$$

Para establecer cual es el mejor valor del intervalo Δ es necesario optimizar el área máxima de un rectángulo con base (b) y altura (h); es decir cuando $b = h$. Si tenemos el área formada por el rectángulo cuya base es igual al intervalo entre los valores del HLB de cada uno de los tensoactivos $b = \Delta$ y la altura es igual al HLB promedio de estos $h = \overline{HLB}$.

$$\bar{X} = \Delta \quad 5.30$$

$$\frac{\bar{X}}{\Delta} = 1 \quad 5.31$$

La ecuación 5.30 indica que el mejor intervalo entre los HLBs de los tensoactivos a emplear deberán ser igual al valor del $HLBR = \overline{HLB}$. Las mezclas de tensoactivos que cumplan con la ecuación 5.31 serán las seleccionadas como las mezclas óptimas para la emulsificación de una base oleosa determinada.

A continuación la tabla 5.4 muestra algunos ejemplos encontrados en la literatura donde se cumple la teoría de momentos en la selección de la mezcla de tensoactivos para obtener una emulsión estable. (8)

FASE OLEOSA	HLBR	TENSOACTIVO		RELACIÓN	PROMEDIO	INTERVALO	COCIENTE
		HLB					
Aceite mineral ligero	10.5	Brij 78	Arlacel 60	55/45	10	10.6	0.94
		15.3	4.7				
		Brij 78	Brij 72	55/45	10.1	10.4	0.97
		15.3	4.9				
		Brij 721	Brij 72	55/45	10.2	10.6	0.96
15.5	4.9						
Aceite mineral pesado	10	Brij 721	Arlacel 60	50/50	10.1	10.8	0.94
		15.5	4.7				
Dimetil Octil (PABA)	10	Brij 721	Brij 72	50/50	10.2	10.6	0.96
		15.5	4.9				
Cetilpalmitato	10	Brij 721	Brij 72	50/50	10.2	10.6	0.96
		15.5	4.9				
2-Etilhexiloxiesterato	10	Brij 721	Brij 72	50/50	10.2	10.6	0.96
		15.5	4.9				
	9	Brij 721	Brij 72	40/60	10.2	10.6	0.96
		15.5	4.9				
Adipato de di-Isopropilo	9	Tween 60	Arlacel 60	45/55	9.8	10.2	0.96
		14.9	4.7				
		Brij78	Brij72	60/40	10.1	10.4	0.97
		15.3	4.9				
		Tween 80	Arlacel 80	45/55	9.65	10.7	0.90
15	4.3						
Lanolin Anhidro	9	Brij 78	Brij 72	40/60	10.1	10.4	0.97
		15.3	4.9				

Tabla 5.4 Aplicación de la Teoría de Momentos.

La tabla 5.5 fue elaborada con base en la teoría de momentos, de la cual se elige la mezcla de tensoactivos para un HLBR de 10 que corresponde al Aceite Mineral NF 130.



TENSOACTIVO		Tween 20	Tween 21	Tween 40	Tween 60	Tween 61	Tween 65	Tween 80	Tween 81	Tween 85
	HLB	16.7	13.3	15.6	14.9	9.6	10.5	15	10	11
Span20										
PROMEDIO	8.6	12.7	11.0	12.1	11.8	9.1	9.6	11.8	9.3	9.8
INTERVALO		8.1	4.7	7.0	6.3	1.0	1.9	6.4	1.4	2.4
RELACION		1.56	2.33	1.73	1.87	9.10	5.03	1.84	6.64	4.08
Span 40										
PROMEDIO	6.7	11.7	10.0	11.2	10.8	8.2	8.6	10.9	8.4	8.9
INTERVALO		10.0	6.6	8.9	8.2	2.9	3.8	8.3	3.3	4.3
RELACION		1.17	1.52	1.25	1.32	2.81	2.26	1.31	2.53	2.06
Span60										
PROMEDIO	4.7	10.7	9.0			7.2	7.6		7.4	7.9
INTERVALO		12.0	8.6			4.9	5.8		5.3	6.3
RELACION		0.89	1.05			1.46	1.31		1.39	1.25
Span 65										
PROMEDIO	2.1	9.4	7.7	8.9	8.5	5.9	6.3	8.6	6.1	6.6
INTERVALO		14.6	11.2	13.5	12.8	7.5	8.4	12.9	7.9	8.9
RELACION		0.64	0.69	0.66	0.66	0.78	0.75	0.66	0.77	0.74
Span 80										
PROMEDIO	4.3	10.5	8.8	10.0		7.0	7.4		7.2	7.7
DIFERENCIA		12.4	9.0	11.3		5.3	6.2		5.7	6.7
RELACION		0.85	0.98	0.88		1.31	1.19		1.25	1.14
Arlacel 83										
PROMEDIO	3.7	10.2	8.5	9.7	9.3	6.7	7.1	9.4	6.9	7.4
INTERVALO		13.0	9.6	11.9	11.2	5.9	6.8	11.3	6.3	7.3
RELACION		0.78	0.89	0.81	0.83	1.13	1.04	0.83	1.09	1.01
Span 85										
PROMEDIO	1.8	9.3	7.6	8.7	8.4	5.7	6.2	8.4	5.9	6.4
INTERVALO		14.9	11.5	13.8	13.1	7.8	8.7	13.2	8.2	9.2
RELACION		0.62	0.66	0.63	0.64	0.73	0.71	0.64	0.72	0.70
Arlacel C										
PROMEDIO	3.7	10.2	8.5	9.7	9.3	6.7	7.1	9.4	6.9	7.4
INTERVALO		13.0	9.6	11.9	11.2	5.9	6.8	11.3	6.3	7.3
RELACION		0.78	0.89	0.81	0.83	1.13	1.04	0.83	1.09	1.01
Arlacel 165										
PROMEDIO	11	13.9	12.2	13.3	13.0	10.3	10.8	13.0	10.5	11.0
INTERVALO		5.7	2.3	4.6	3.9	-1.4	-0.5	4.0	-1.0	0.0
RELACION		2.43	5.28	2.89	3.32	-7.36	-21.50	3.25	-10.50	
Arlacel 186										
PROMEDIO	2.8	9.8	8.1	9.2	8.9	6.2	6.7	8.9	6.4	6.9
INTERVALO		13.9	10.5	12.8	12.1	6.8	7.7	12.2	7.2	8.2
RELACION		0.70	0.77	0.72	0.73	0.91	0.86	0.73	0.89	0.84
Arlacel 581										
PROMEDIO	5	10.9	9.2			7.3	7.8		7.5	8.0
INTERVALO		11.7	8.3			4.6	5.5		5.0	6.0
RELACION		0.93	1.10			1.59	1.41		1.50	1.33
Arlacel 987										
PROMEDIO	4.3	10.5	8.8	10.0	9.6	7.0	7.4	9.7	7.2	7.7
INTERVALO		12.4	9.0	11.3	10.6	5.3	6.2	10.7	5.7	6.7
RELACION		0.847	0.978	0.881	0.906	1.311	1.194	0.902	1.254	1.142
Arlacel 989										
PROMEDIO	4.9	10.8	9.1			7.3	7.7		7.5	8.0
INTERVALO		11.8	8.4			4.7	5.6		5.1	6.1
RELACION		0.92	1.08			1.54	1.38		1.46	1.30
Arhcel P135										
PROMEDIO	5.5	11.1	9.4	10.6		7.6	8.0		7.8	8.3
INTERVALO		11.2	7.8	10.1		4.1	5.0		4.5	5.5
RELACION		0.99	1.21	1.04		1.84	1.60		1.72	1.50

Tabla 5.5 Selección de la mezcla de tensoactivos.

Asimismo son encontrados en la literatura formulaciones en las que la teoría de momentos es valida. (9)

Loción limpiadora

COMPONENTES	% PESO
(A) Aceite mineral ligero	8.0
Alcohol estearílico. USP	1.0
Brij721	2.0
Brij72	2.0
(B) Agua desionizada	86.8
© Quaternium 15	0.1
(D) Perfume	q.s

Tabla 5.6

Crema de uso múltiple

COMPONENTES	% PESO
(A) Alcohol estearílico, USP	5.0
Aceite mineral light	15.0
Brij 721	2.5
Brij 72	2.5
(B) Agua desionizada	74.7
© Quaternium 15	0.1
(D) Perfume	q.s

Tabla 5.7

Crema oleosa (Ag / Ac)

COMPONENTES	% PESO
(A) Aceite Mineral; Light	70.0
Brij 721	3.7
Brij 72	3.3
(B) Agua, desionizada	22.6
Carbomer 934	0.1
©NaOH(10%)	0.1
(D) Quaternium 15	0.1
(E) Perfume	q.s.

Tabla 5.8

Crema Limpiadora

COMPONENTES	% PESO
(A) Mistearato de isopropilo	12.0
Alcohol Estearílico USP	4.0
Brij 721	2.8
Brij 72	2.2
(B) Agua desionizada	78.8
© Queaternium 15	0.1
(D) Perfume	q.s.

Tabla 5.9

Referencias.

1. Griffin, William C. "*Classification of Surface –Active Agents. By HLB*". Journal of the Society of Cosmetic Chemists. Vol. 1. 1949. pp. 311-324.
2. ASTM Designation: D5562 (Reapproved 1995) Determination of the Acidity As Free Fatty Acids/Acid Number in the Presence of Ammonium or Triethanolamine Soaps.
3. ASTM Designation: D 1962-85 (Reapproved 1995) Standard Test Method for Saponification Value of Drying Oils, Fatty Acids, and Polymerized Fatty Acids.
4. "*The HLB System Surfactant Selection.*". ICI Americans Inc. Wilmington Delaware. 1990. p.1
5. Griffin, William C. op.cit. nota 1. pp 325-326
6. "*The HLB Required HLB for Typical Ingredients to be Emulsified System*". ICI Americans Inc. Wilmington Delaware. 1990. p.7.
7. Gracia Fadrique, Jesús "*Teoría de Momentos en la Selección Óptima de emulsificantes.*" XXIV Jornadas del Comité de España de la Detergencia. pp. 259-276.
8. "*The HLB System Surfactant Selection*". op. cit. nota 3. pp. 3-4.
9. "*Brij® 721 and 721 S (S= sprayed) Polyoxyethylene 21 Starlyl Ether*". ICI Americans Inc. 1997. pp1-9

CAPÍTULO 6

EMULSIONES

El propósito de este apartado es el definir las emulsiones y sus propiedades fisicoquímicas presentando los conceptos involucrados en los procesos de emulsificación como son: los sistemas dispersos, diagramas pseudoternarios, métodos de fabricación de emulsiones, los fenómenos de estabilidad así como la reología de las emulsiones y los equipos utilizados para su fabricación. Estos sistemas pueden incorporar fármacos solubles e insolubles en medio acuoso para aplicación tópica, oral ó inyectable. Algunas formulaciones mejoran la acción terapéutica de fármacos ya que en la mayoría de los casos incrementan su biodisponibilidad.

6.1 Sistemas dispersos

Los sistemas dispersos resultan del rompimiento de una superficie en partículas pequeñas que quedan en dispersión en un medio que rodea la superficie. Las partículas constituyen la fase dispersa y el medio recibe el nombre de medio de dispersión. Se dice que estas partículas se encuentran en estado coloidal que es el estado que toda clase de materia puede tomar cuando están finamente divididos y dispersos en un medio en el cual conservan su identidad. La tabla 6.1 muestra los diferentes tipos de dispersiones coloidales.

FASE DISPERSA	MEDIO DISPERSOR	NOMBRE
Sólido	Gas	Aerosol
Líquido	Gas	Aerosol
Líquido	Líquido	Emulsión
Líquido	Sólido	Gel
Gas	líquido	Espuma

Tabla 6.1 Tipos de sistemas dispersos

6.2 Definición de emulsión

En la literatura existen diversas definiciones que explican de una forma muy general que es una emulsión, a continuación se presentan algunas de ellas. En el área de farmacia es necesario conocer las definiciones en las que se presentan las formas farmacéuticas en México la FEUM 8ª edición define una emulsión como:

Un sistema heterogéneo generalmente constituido de dos líquidos no miscibles entre sí en el que la fase dispersa esta compuesta de pequeños glóbulos distribuidos en el vehículo en el cual son inmiscibles. La fase dispersa se conoce también como interna y el medio de dispersión se conoce como fase externa o continua. Existen emulsiones de tipo agua /aceite o aceite /agua y se pueden presentar como semisólidos o líquidos. El ó los principios activos y aditivos pueden estar en cualquiera de las fases. Siendo la forma farmacéutica para uso oral, tópico o inyectable. (1)

La USP 24 define a una emulsión como:

Un sistema de dos fases en el cual un líquido es dispersado completamente en otro líquido en forma de pequeñas gotas. Cuando el aceite es la fase dispersa y una solución acuosa es la fase continua, el sistema es llamado emulsión aceite en agua. Contrariamente cuando el agua o una solución acuosa es la fase dispersa y el aceite o materia oleaginosa es la fase continua, el sistema es designado como una emulsión agua en aceite. (2)

Definición de Becher:

Una emulsión es un sistema heterogéneo que esta formado por lo menos de un líquido inmisible íntimamente disperso en otro en forma de gotas cuyos diámetros en general exceden de 0.1μ . Tal sistema posee una estabilidad mínima que puede ser acentuada por aditivos tales como tensoactivos y sólidos finamente divididos. (3)

Las emulsiones son sistemas dispersos mayores a 0.1μ termodinámicamente inestables, formadas por dos líquidos inmiscibles en el cual la fase dispersa la constituye el líquido que se ha dividido en glóbulos independientes y el medio de dispersión lo constituye el líquido que los rodea. Las emulsiones son utilizadas en la industria farmacéutica y en cosmética, en presentaciones como cremas y lociones, que permiten la protección del principio activo a la

oxidación e hidrólisis, en donde se pueden incorporar fármacos que muestren baja solubilidad y se pueden enmascarar las características organolépticas del principio activo. Para presentaciones de uso tópico, tienen la ventaja de incrementar la permeación de los fármacos en la piel, ya que la afinidad de estos hacia la fase dispersa de la emulsión modifica el coeficiente de partición en el estrato corneo lo que permite una mayor absorción y un mayor efecto terapéutico en el sitio de aplicación. Las emulsiones se clasifican de acuerdo a la fracción volumétrica de la fase dispersa, debido a que si esta es oleosa la emulsión es aceite en agua (Ac/Ag); si la fase dispersa es acuosa la emulsión es agua en aceite (Ag/Ac) Figura 6.1. Existen cuatro métodos prácticos para determinar el tipo de emulsión:

- **Método de dilución de fase.-** Se basa en el hecho de que una emulsión puede ser diluida por el líquido que constituye la fase continua. Si la fase continua es la fase acuosa entonces una emulsión de tipo Ag / Ac no se dispersara en cambio una emulsión de tipo Ac / Ag se dispersara.
- **Método de papel filtro.-** Se basa en las capacidad de la fase continua de mojar el papel filtro donde se coloca una gota, si la emulsión es Ag /Ac se formara un halo muy pequeño y si la emulsión es Ac /Ag se formara un halo de mojado de mayor área.
- **Método de solubilidad de un tinte.-** Se basa en la solubilidad del colorante en una de las fases. Un ejemplo es el azul de metileno que al ser un colorante hidrofílico es soluble en la fase acuosa, si la emulsión es Ac /Ag tomara un color azulado.
- **Método de conductividad.-** Se basa en la conductividad que presenta el agua la cual es mayor en comparación con la fase oleosa; si la emulsión es Ag/Ac la conductividad de esta será menor que en una Ac/Ag.

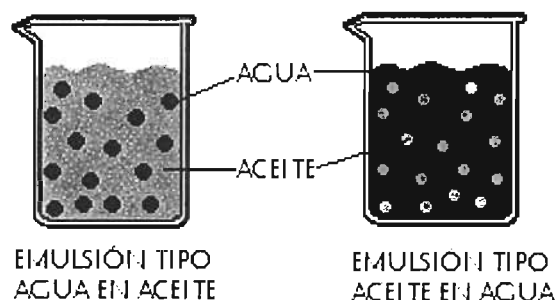


Figura 6.1 Tipos de emulsiones.

6.3. Uso de los diagramas ternarios en el estudio de emulsiones.

Existen gran número de sistemas de tres componentes de importancia en el campo de la ciencia de los coloides y muchos de ellos involucran agua, una fase oleosa y a un compuesto anfifílico (tensoactivo). Las fases que se forman pueden variar desde sólidos hasta geles y fluidos de baja viscosidad. La formación de una sola fase depende de la mezcla de los componentes y puede variar dependiendo del orden de adición. En las emulsiones se observa una fase cuando la dispersión es homogénea y esta puede tener una apariencia transparente o una blanca lechosa. De acuerdo a la regla de las fases de Gibbs (4), cuando se observa una sola fase en un sistema de tres componentes los grados de libertad son cuatro, por lo anterior se tendrán cuatro variables independientes: presión, temperatura, y dos concentraciones variables, donde la tercera queda fija conforme a las otras dos. La representación de estas variables se hacen a través de un triángulo equilátero bajo condiciones isotérmica e isobáricas. En donde cada vértice del triángulo representa un componente puro; el 100% de tensoactivos (T), el 100% de la fase acuosa (A) y el 100% de la fase oleosa (O) respectivamente. Cada lado representa una mezcla binaria y los puntos del interior del triángulo representa todas las composiciones ternarias posibles Figura 6.2

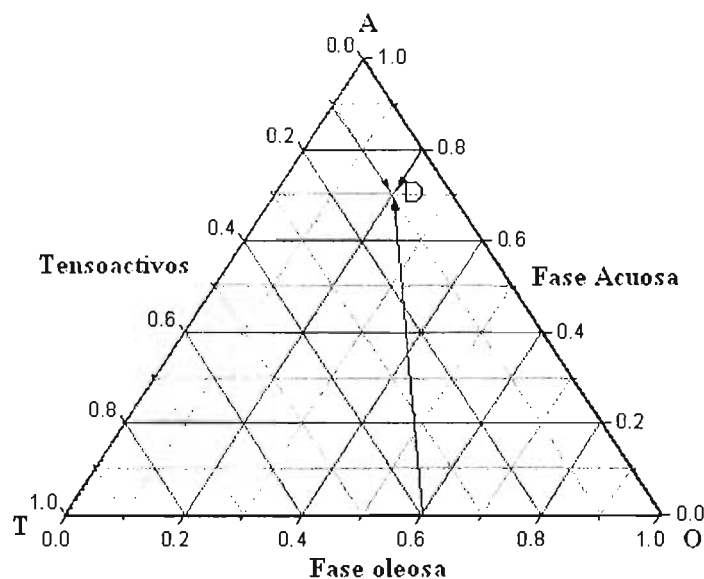


Figura 6.2. Diagrama ternario.

El punto D corresponde a un 70% de la fase acuosa, 10% de tensoactivos y 20% de la fase oleosa.

En el desarrollo de las emulsiones un punto sobre la base del triángulo (T) y (O) representa una mezcla binaria la cual cambiara con la adición del tercer componente (A) que seguirá una trayectoria perpendicular a la base, representada por una línea recta donde cada uno de sus puntos constituye diferentes composiciones, observándose una apariencia distinta en la emulsión que va de acuerdo a la concentración del componente que se adiciona. Figura 6.3.

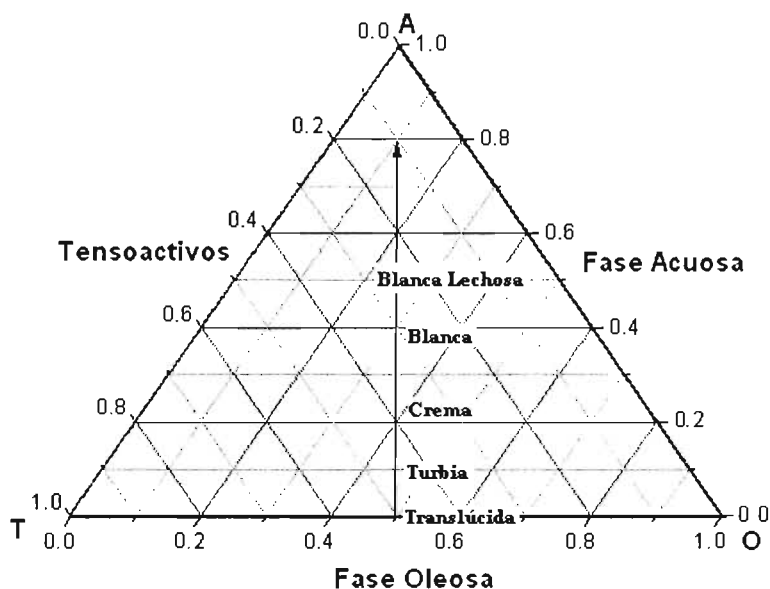


Figura 6.3. Trayectoria en un diagrama psedoternarioternario.

6.4 Fabricación de emulsiones

Para la preparación de las emulsiones se utilizan diferentes métodos dentro de los cuales se encuentran la adición de la fase interna a la fase externa o la adición de la fase externa a la fase interna, mezcla de las dos fases después de calentar cada una y la adición alternada de las dos fases al agente emulsificante. Dentro de la adición de la fase externa a la interna se encuentra la inversión de fases.

6.4.1 Inversión de fases.

En el **fenómeno de inversión**; la fase continua y dispersa se intercambian y la emulsión Ag/Ac se cambia a una emulsión Ac/Ag; la fase externa pasa a ser la interna y viceversa. En la figura 6.4 se ilustra la inversión de fases en donde el sistema se encuentra en un estado bicontinuo.

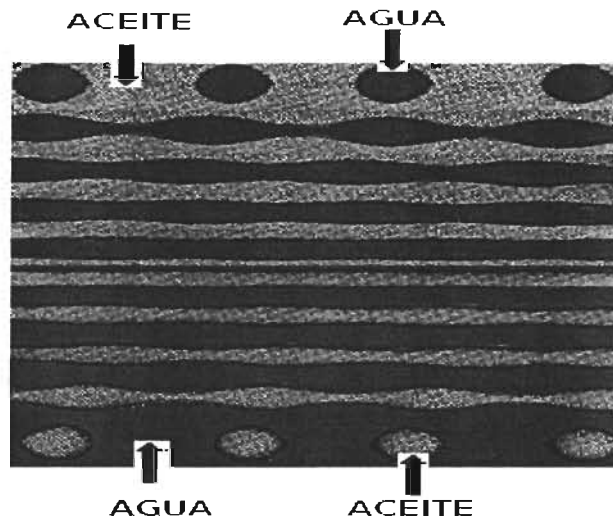


Figura 6.4 Inversión de fases.

Las emulsiones pueden invertir debido a las condiciones de emulsificación, esto es conforme el orden de adición de las fases, la naturaleza de los tensoactivos, la fracción volumétrica de la fase continua y la temperatura del proceso de emulsificación.

Se estudia la inversión conforme a la fracción volumétrica de la fase continua, en donde la teoría diseñada por Ostwald (5) supone que una emulsión se invierte de Ag/Ag a Ac/Ag ó viceversa cuando la fracción volumétrica de la fase continua es mayor a 0.74 la cual se basa en el hecho de que las gotas de la fase dispersa son esferas perfectas de diámetro uniforme. La figura 6.5 muestra como la viscosidad aumenta conforme aumenta el volumen de la fracción volumétrica hasta un punto en donde la curva diverge o disminuye repentinamente la viscosidad en la emulsión, en este momento se lleva a cabo la inversión de fases.

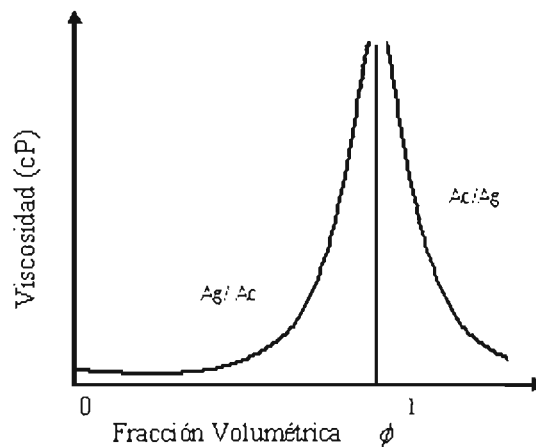


Figura 6.5 Inversión de fases por fracción volumétrica

6.4.2 Temperatura de inversión de fases.

Cuando la temperatura del sistema de emulsificación incrementa el grado de hidratación de las cadenas polioxietilenadas de los tensoactivos no iónicos disminuye y estos llegan a ser más hidrofóbicos, como consecuencia el HLB disminuye. Una emulsión Ac/Ag con tensoactivos no iónicos polioxietilenados puede ser invertida a una emulsión Ag /Ac cuando la temperatura incrementa y viceversa al disminuir la temperatura. La temperatura en la cual la inversión ocurre es conocida como la **temperatura de la fase de inversión** o **PIT (del inglés, Phases Inversion Temperature)** y es la temperatura en la cual las tendencias hidrofílicas y lipofílicas del tensoactivo o mezcla de ellos cambian gradualmente debido a la adsorción en la interfase. A bajas temperaturas la monocapa de adsorción se forma del lado de la fase acuosa debido a las fuerzas de hidratación entre la parte hidrofílica del tensoactivo y el agua lo que produce que la tensión interfacial tienda a cero dando como resultado un incremento en la interfase. Conforme va aumentando la temperatura estas fuerzas de hidratación disminuyen haciendo al tensoactivo más lipofílico y la monocapa de adsorción cambia gradualmente hacia la fase oleosa. El PIT es una función lineal del valor del HLB de los tensoactivos no iónicos y de las condiciones de emulsificación por lo que se ve afectado por la concentración y distribución de las cadenas polioxietilenadas así como la polaridad de la fase oleosa.

6.5 Estabilidad de emulsiones

Un sistema se encuentra en equilibrio cuando sus propiedades no cambian con el tiempo; una emulsión es termodinámicamente inestable por lo que finalmente debe separarse en dos fases. Por lo tanto la estabilidad de una emulsión es la capacidad de permanecer inalterada durante un periodo de tiempo determinado. Esto es deseable en un producto farmacéutico en el que la estabilidad es esencial para la administración de una dosis correcta y uniforme del fármaco.

Los fenómenos asociados para definir la estabilidad de una emulsión son: la **floculación** que ocurre cuando las gotas de la fase dispersa forman agregados sin haber perdido por completo su identidad tal fenómeno es reversible. Cuando cada agregado se combina para formar una gota simple de mayor tamaño ocurre el fenómeno de **coalescencia**, tal fenómeno es irreversible por lo que lleva a una disminución en el número de gotas de la fase dispersa y finalmente a la ruptura completa, este fenómeno es explicado por la ecuación de Young Laplace que se menciona en el capítulo 3. En el fenómeno de la **floculación** en una emulsión pueden ocurrir dos casos; el

fenómeno de **cremado** que se refiere al movimiento migratorio ascendente de las partículas menos densas que la fase continúa y el fenómeno de la **sedimentación** que es el movimiento migratorio descendente de las partículas más densas de la fase dispersa; estos fenómenos son debido a la fuerza gravitacional y a la velocidad en la cual una partícula se sedimenta en un líquido regido por la ley de Stokes. Figura 6.6

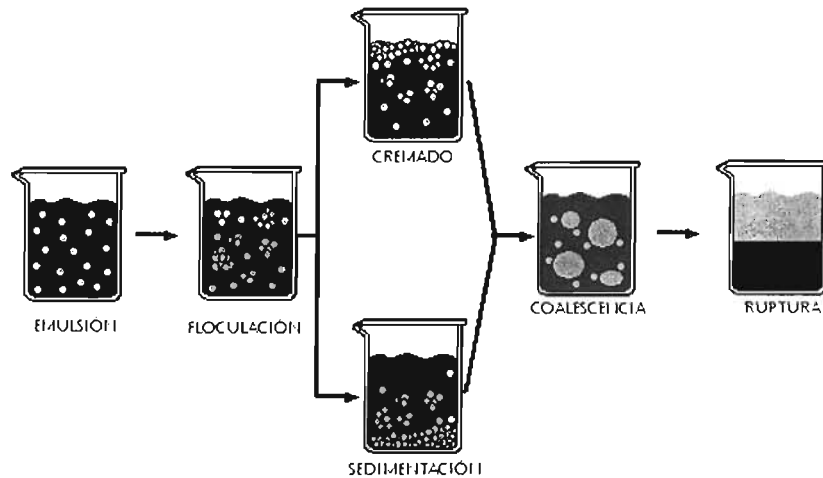


Figura 6.6 Fenómenos característicos de la estabilidad en una emulsión.

Un factor importante para la formulación de una emulsión es el coeficiente de extensión S , por ejemplo en una emulsión Ac/Ag; si una gota de aceite asciende hasta la superficie debido a la formación de cremado puede suceder uno de dos casos. En el primero la gota de aceite se extenderá en la superficie y se convertirá en una película oleosa perdiendo su identidad como gota, la repetición de este proceso llevara a la ruptura de la emulsión. En el otro caso no se extenderá y volverá a la emulsión por lo que se requiere un coeficiente de extendido negativo entre las fases para asegurar la estabilidad de la emulsión. (6). Figura 6.7

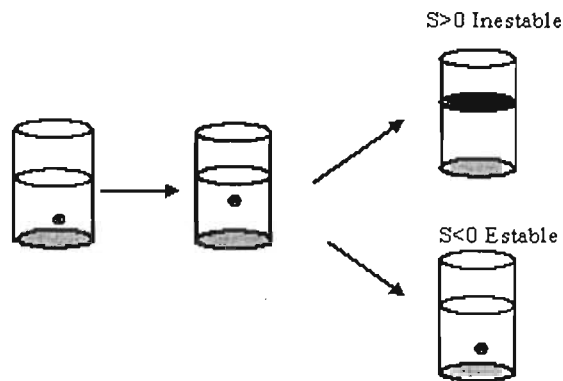


Figura 6.7 Destino de una gota de aceite en una emulsión Ac / Ag .

Otro de los factores que ayudan a mantener una emulsión estable es el papel que desempeñan los tensoactivos. La emulsión puede estar compuesta por un solo tensoactivo, pero se utiliza una mezcla de estos para mejorar su estabilidad. Uno de ellos debe de ser oleosoluble y el otro acuosoluble teniendo características químicas semejante. Estos actúan adsorbiéndose en la interfase líquido-líquido formando una monocapa que funciona como una barrera mecánica debido a las fuerzas intermoleculares de Van der Waals entre las cadenas polioxietilenadas que son principalmente las que impiden que las gotas de la fase dispersa choquen disminuyendo así la velocidad de coalescencia figura 6.8.

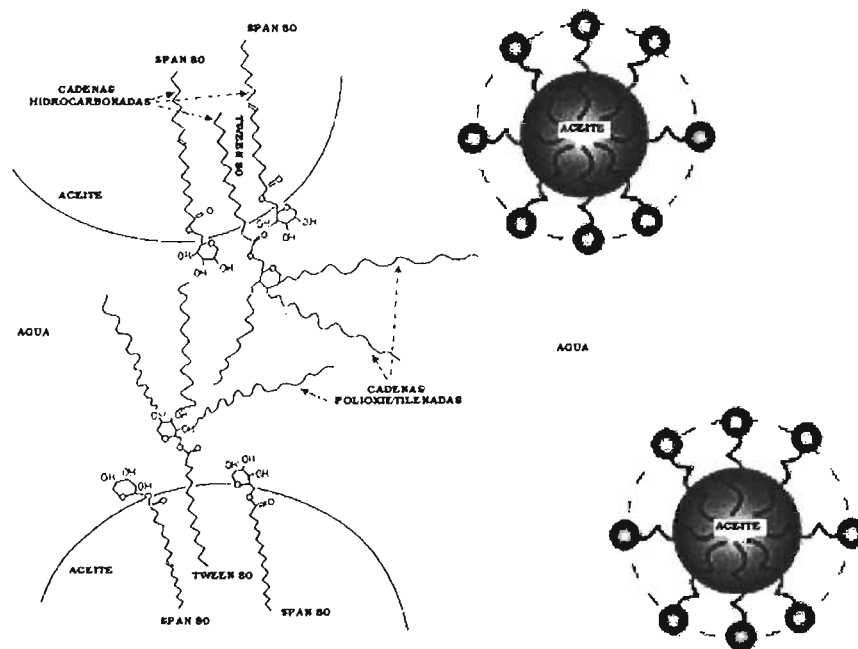


Figura 6.8 Esquema de la orientación de una mezcla de tensoactivos en la interfase aceite agua. (7)

Las características físicas de las emulsiones dependen en gran medida de su composición y de su modo de preparación, por lo que llevar a cabo estudios de propiedades como viscosidad, tamaño y distribución de partícula ayudaran a llevar un control de la estabilidad en la formulación a través del tiempo.

6.6 Viscosidad

La viscosidad (η) es la resistencia de un fluido al flujo. Un líquido que fluye puede considerarse como formado por un número infinito de capas que se mueven la una sobre la otra a diferentes velocidades. La unidad de la viscosidad absoluta es el Poise, cuyas dimensiones son dinas·seg/cm². La viscosidad absoluta es la fuerza que actúa sobre la unidad de superficie (cm²) forzando a las capas adyacentes del líquido a que se deslicen entre si a una velocidad relativa de un cm/seg. El recíproco de la viscosidad absoluta ($1/\eta$) se le conoce como fluidez.

Los líquidos presentan un comportamiento diferente cuando se les aplica una velocidad de corte, estos se clasifican en **Fluidos Newtonianos** en los cuales el gradiente de viscosidad es independiente a la velocidad y fluidos **no Newtonianos** en donde la viscosidad cambia conforme a la velocidad de corte y se presenta varios fenómenos que podemos clasificar de la siguiente manera:

Pseudoplástico: El fenómeno de pseudoplasticidad se caracteriza por una disminución gradual (independiente del tiempo de corte) en la viscosidad aparente con el aumento de la velocidad de corte. Las causas de este fenómeno en los sistemas dispersos pueden ser por la agregación de partículas; por lo tanto un aumento en la velocidad de corte romperá agregados y se liberará el medio inmovilizado entre las partículas del agregado con la consecuente disminución de la viscosidad. (8)

Dilatancia: El fenómeno de la dilatancia es opuesto al fenómeno de la pseudoplasticidad es decir la viscosidad aparente aumenta al aumentar la velocidad de corte. Es como si el fluido fuera frenándose al aplicar la fuerza. (9)

Plasticidad: En este fenómeno el sistema no fluye hasta que la velocidad de corte adquiere cierto valor mínimo: La fuerza aplicada para producir cierta velocidad de corte se llama valor de deformación o rendimiento. La plasticidad se debe a la existencia de una red estructural continua que da rigidez a la muestra y que ha de romperse para que ésta pueda fluir. (9)

Tixotropía: Son aquellos fluidos que manifiestan una disminución continua de su viscosidad con el tiempo durante un esfuerzo cortante y la recuperación posterior de esta

propiedad dinámica después de la suspensión. Este comportamiento se debe a una pérdida transitoria de la estructura original del material, la cual es reversible y dependiente del tiempo. (10)

Reopexia.: Este fenómeno es dependiente del tiempo y es contrario a la tixotropía en donde la viscosidad aparente aumenta con el tiempo con la velocidad de corte. (11)

Figura 6.9

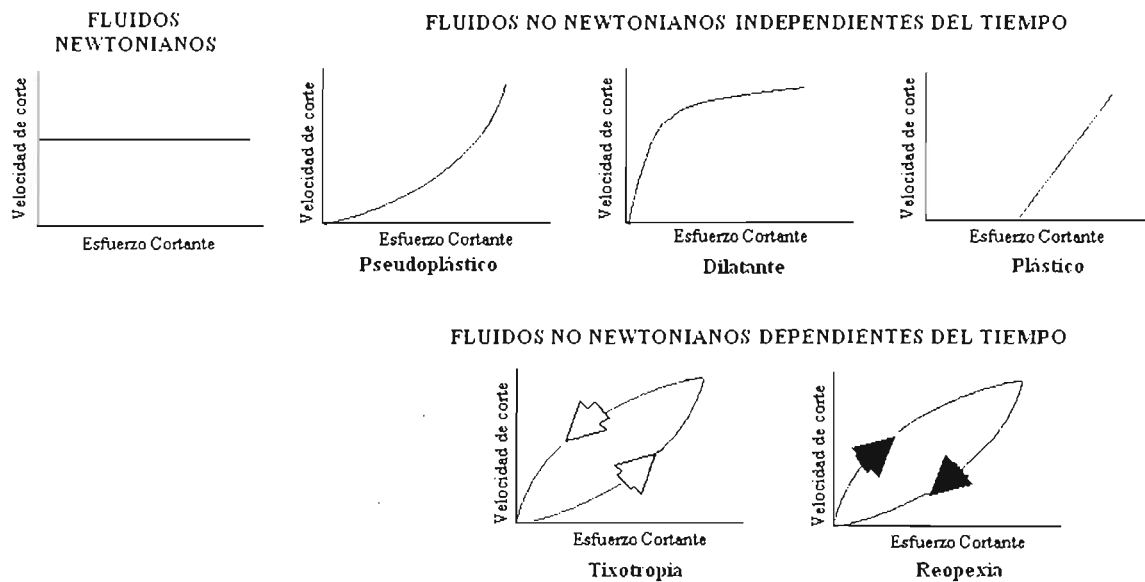


Figura 6.9 Comportamiento típico de los diferentes fluidos Newtonianos y no-Newtonianos.

Viscoelasticidad: Cuando se somete un sólido elástico a un pequeño esfuerzo se deforma proporcionalmente al esfuerzo aplicado y se mantiene constante en tanto se mantenga el esfuerzo, al quitar el esfuerzo la energía elástica almacenada en el sólido se libera y este recobra su forma original (características del comportamiento elástico). Un líquido viscoso se deforma también en estas condiciones pero la deformación es proporcional al tiempo y no exhiben recuperación al quitar el esfuerzo, por que la energía en vez de almacenarse se disipa como calor para vencer la resistencia de fricción interna. Los fluidos viscoelásticos se caracterizan por presentar a la vez tanto propiedades viscosas como elásticas. Esta mezcla de propiedades puede ser debida a la existencia en el líquido de moléculas muy largas y flexibles o también a la presencia de partículas líquidas o sólidos dispersos. (12)

La viscosidad de una emulsión es principalmente un factor que contribuye a la aceptabilidad por el consumidor, durante el proceso de emulsificación esta es determinante para la uniformidad del mezclado, el grado de dispersión, los requerimientos energéticos de manufactura, la estabilidad del producto y el fácil envasado. Se puede definir la viscosidad de la emulsión en términos de la viscosidad de la fase continua y el volumen de la fracción volumétrica de la fase dispersa ϕ . Se han señalados seis factores que afectan la viscosidad de la emulsión.

- La viscosidad de la fase externa o fase continua
- La viscosidad de la fase interna o fase dispersa
- Naturaleza del tensoactivo y de la monocapa de adsorción formada en la interfase
- Concentración de volumen de la fase dispersa
- Distribución, forma y tamaño de la partícula.

Viscosidad de la fase externa o fase continua: La ecuación 6.1 indica la proporción directa entre la viscosidad de la emulsión y la fase continua de esta. Donde x presenta la suma total de todas las propiedades que afectan la viscosidad de la emulsión (η) y (η_0) es la viscosidad de la fase continua.

$$\eta = \eta_0(x) \quad 6.1$$

Viscosidad de la fase Interna: La viscosidad de la fase interna puede influir si las gotas se comportan como líquidos haciendo que disminuya la viscosidad de la emulsión y por lo tanto si se forman gotas como esferas rígidas; la naturaleza química de la fase dispersa tiene un mayor efecto para el aumento de la viscosidad en la emulsión.

Concentración de la fase interna o fase dispersa: Una emulsión suficientemente diluida tiene un comportamiento Newtoniano, la ecuación que relaciona la viscosidad de una dispersión con la del líquido de la fase continua y la fracción volumétrica es la ecuación fundamental de Einstein 6.2 que es válida para un valor no mayor 0.02 ϕ en donde se considera una dispersión que contiene partículas rígidas esféricas del mismo tamaño, en la que no existen fuerzas estáticas entre las partículas ni interacciones dinámicas causadas por el movimiento de las mismas.

$$\eta = \eta_0(1 + 2.5\phi) \quad 6.2$$

Donde, η_0 es la viscosidad de la fase continua, η la viscosidad de la fase dispersa y ϕ la fracción volumétrica de la fase dispersa.

Para las emulsiones que tienen más del 50% de la fase dispersa con frecuencia tienen un comportamiento reológico no Newtoniano (pseudoplásticos, plásticos o viscoelásticos), para los que se aplica la ecuación 6.3 de Dougherty y Krieger.

$$\eta = \eta_0 \left[1 - \frac{\phi}{\phi_{\max}} \right]^{-(\eta)\phi_{\max}} \quad 6.3$$

Donde ϕ_{\max} es la fracción máxima de empaquetamiento, en la cual todas las partículas de la fase dispersa están totalmente en contacto unas con otras.

Naturaleza del tensoactivo y de la monocapa de adsorción formada en la interfase: La presencia de una monocapa de adsorción puede afectar la viscosidad de una emulsión consecuentemente la estabilidad de la misma ya que esta depende de la naturaleza y de la concentración del tensoactivo empleado. La película interfacial formada en la interfase aceite – agua por una mezcla de Tween –Span exhibe un comportamiento viscoelástico lo cual corresponde a una máxima estabilidad debido a que este disminuye la velocidad de coalescencia. La elasticidad y viscosidad de la monocapa juega un papel importante, ya que controlan el contacto entre las gotas evitando que estas se fusionen. (13)

Distribución y tamaño de Partícula: La distribución y tamaño de partícula de una emulsión dependen de la eficacia del tensoactivo como agente emulsificante, del orden de adición de los componentes y del tipo de agitación. Si se reduce el tamaño de las partículas de la emulsión varía el color y el aspecto. En los trabajos de Griffin (14) se ha indicado el efecto del tamaño de la partícula en la apariencia de una emulsión.

Tamaño de Partícula	Apariencia
Macro glóbulos	Dos fases se distinguen
$> 1\mu$	Emulsión blanco lechosa
1μ a 0.1μ	Emulsión blanco azulada
0.1μ a 0.05μ	Emulsión gris semitransparente
$< 0.05\mu$	Emulsión transparente

Tabla 6.2. Efecto del tamaño de partícula en la apariencia de la emulsión.

Las emulsiones son esencialmente sistemas heterogéneos inestables por lo que los fenómenos de floculación y coalescencia son indirectamente un parámetro del tamaño de partícula, los cambios en estos conducen a distribuciones más amplias debido a la dispersión del volumen de las partículas en la emulsión. Un pequeño intervalo del tamaño hace más estable una emulsión, puesto que las partículas más grandes tienen una menor superficie interfacial y favorecen la velocidad de coalescencia. Por lo tanto una emulsión con el mismo tamaño de partícula es más estable que una con partículas de diferentes tamaños. Figura 6.10

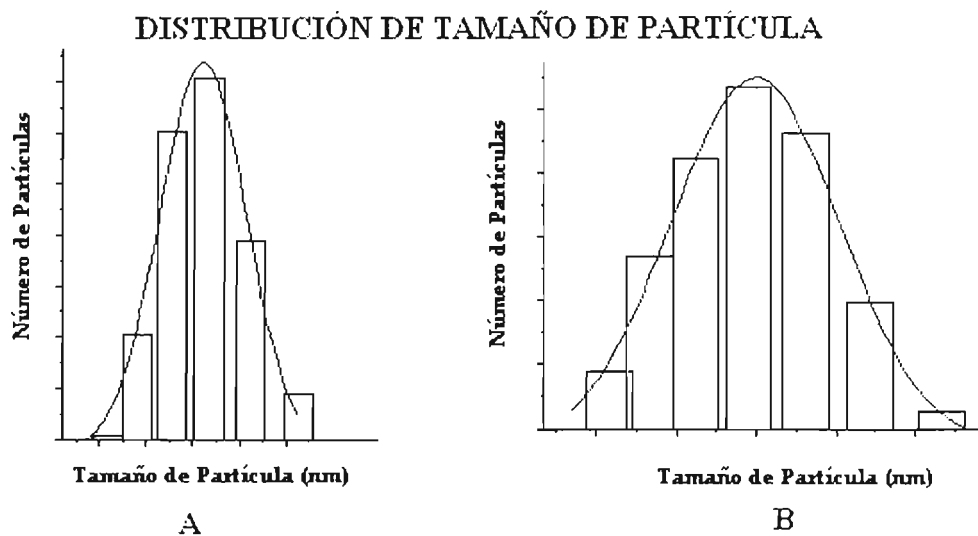


Figura 6.10 (A) Mayor estabilidad debido a una menor dispersión en el tamaño de las partículas. (B) Caso contrario.

Asimismo el tamaño de partícula tiene gran efecto en la viscosidad de una emulsión, la disminución de la viscosidad es un indicativo de la inestabilidad de la emulsión. La figura 6.11 muestra las viscosidades de una serie de emulsiones en función de la velocidad de corte y su correspondiente distribución de tamaño de partícula.

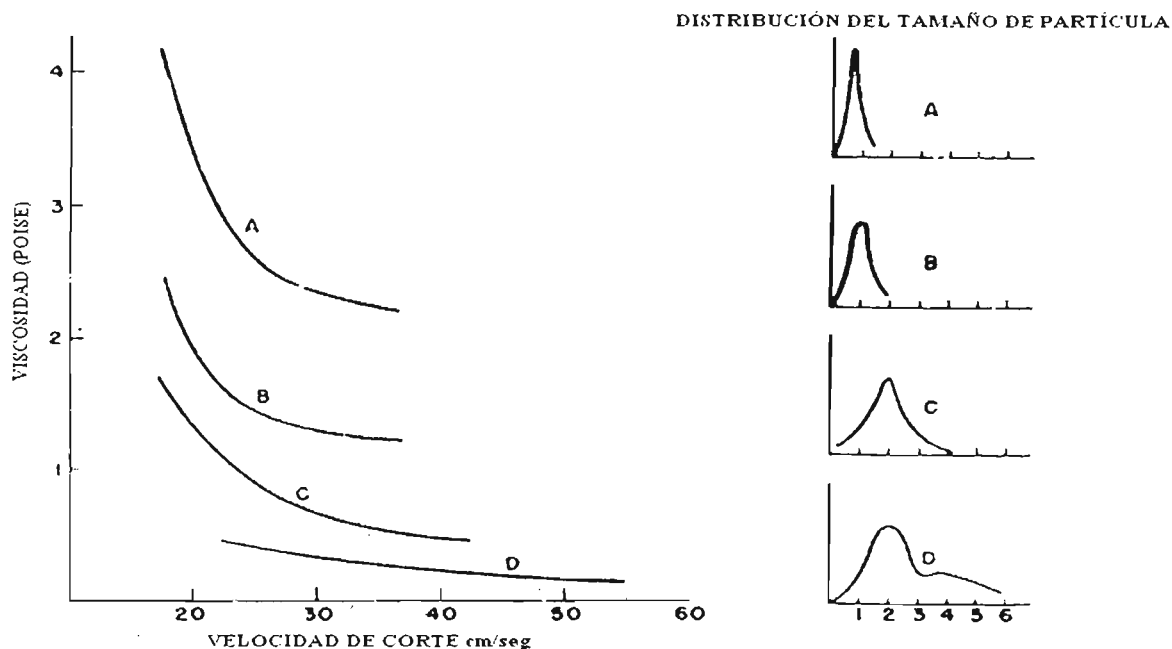


Figura 6.11 La viscosidad de una serie de emulsiones como función de la velocidad de corte. Las distribuciones de tamaño de partícula correspondientes a las emulsiones se presentan en las curvas anexas. (15)

6.7 Equipos y sistemas de mezclado.

Durante la formulación de una emulsión, los requerimientos mecánicos de preparación, y particularmente los problemas asociados con el escalamiento de producción y tamaño de equipo, deben ser considerados. El factor más importante involucrado en la preparación de una emulsión es el grado de agitación y turbulencia requeridas para producir una dispersión de glóbulos de uno de los líquidos. La cantidad de agitación requerida depende del total del volumen del líquido que debe ser mezclado, la viscosidad del sistema y de la tensión interfacial aceite-agua. Los últimos dos factores determinantes para el tipo de emulsión son la relación de las fases, el tipo y concentración del tensoactivo. En la selección de los equipos de emulsificación debe considerarse que casi todos los métodos usados para romper la fase interna en pequeñas gotas dependen de la energía suministrada y de los requerimientos del tipo de agitación. Cuando un

líquido es dispersado en otro debe ser introducido bajo presión y por medio de agitación es roto en forma de pequeños glóbulos. Los factores que se deben de tomar en cuenta para la dispersión del líquido son el diámetro del contenedor, la velocidad con la cual el líquido es adicionado, la densidad y viscosidad de este mismo y la tensión interfacial entre los dos líquidos. Varios tipos de equipos están disponibles para los procesos de emulsificación, sin tomar en cuenta el tamaño y las variaciones de los equipos pueden ser divididos en cuatro categorías:

Mezcladores simples.

Una emulsión puede ser mezclada por medio de varias propelas y turbinas las cuales se ponen directamente en contacto con el sistema a ser emulsificado. Estos equipos son adecuados para los trabajos en el laboratorio donde la mezcla de los componentes tiene una viscosidad moderada. Para algunos requerimientos especiales de emulsiones altamente viscosas existen otros mezcladores que están provistos de paletas y cuchillas rotatorias, o paletas con operación planetaria.

Uno de los tipos más usuales de maquinaria para emulsificación es el de una o más hélices montadas sobre un eje en un tanque mezclador figura 6.12. Esta clase de agitación es muy eficiente para emulsiones de viscosidad reducida o mediana. La inclusión de un rotor y estator de turbina aumenta considerablemente la eficiencia de la agitación. El agitador de turbina por lo general se asocia con una mayor velocidad de corte que la agitación por hélice. En un agitador planetario la paleta efectúa dos movimientos circulares: uno de rotación sobre su propio eje y otro de traslación en una órbita circular, de esta manera se puede mezclar bien una gran porción de masa espesa. (16)

Homogenizadores.

En un homogenizador, la dispersión de dos líquidos se logra por la fuerza de mezclado a través de la entrada del líquido por un pequeño orificio a altas presiones. Un homogenizador de producción consta de una bomba que provee la presión requerida entre 1000 y 5000 psi y una válvula especial provista de resortes que constituye el orificio (figura 6.12). La homogenización puede arruinar una emulsión si la concentración del tensoactivo en la formulación es menor que la requerida para compensar el aumento de la superficie producido por el proceso, estos son utilizados con mayor frecuencia para emulsiones líquidas. (17)

Aparatos ultrasónicos.

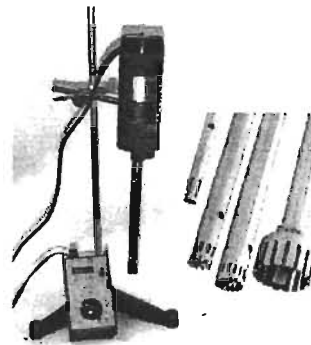
También es posible preparar emulsiones mediante vibraciones ultrasónicas, estos equipos son utilizados para fluidos de moderada viscosidad y para lograr un tamaño de partícula pequeño. Un ultrasonificador consta de un oscilador de alta frecuencia (100-500 kHz) que se conecta a dos electrodos entre los cuales se coloca una placa de cuarzo piezoeléctrica. La placa de cuarzo y los electrodos se sumergen en un baño de aceite y cuando el oscilador funciona se generan ondas de alta frecuencia que fluyen a través del líquido. La emulsificación se logra simplemente sumergiendo un tubo que contiene los componentes de la emulsión en el baño de aceite figura 6.12. (18)

Molinos coloidales.

El principio de funcionamiento es la acción de un **rotor** girando paralelamente a alta velocidad (2000-18000 RPM) a muy poca distancia de un **estator**, por entre las cuales es obligado a pasar el producto a procesar. La mezcla de los componentes de la emulsión al pasar entre el rotor y el estator, es sometida a una enorme acción de corte que produce una dispersión fina de tamaño uniforme. Este tipo de equipos es utilizado para la fabricación de emulsiones relativamente viscosas figura 6.12. (19)



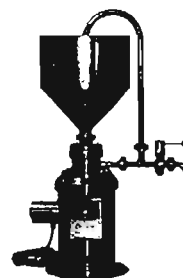
MEZCLADORES SIMPLES



HOMOGENIZADOR



APARATOS ULTRASÓNICOS



MOLINOS COLOIDALES

Figura 6.12. Equipos de mezclado para los procesos de emulsificación.

Referencias.

1. FEUM. Volumen I. 8ª Edición. México 2004. p. 52
2. USP24. The United States Pharmacopeia Convention, Inc. Estados Unidos 2000. p 2111
3. Becher, Paul. "*Emulsiones Teoría y Practica*". Blume. España 1972. p. 2
4. Becher, Paul. "*Use of Triangular Diagrams in the Study of Emulsion*". Encyclopedia of Emulsion Technology. Vol 3. Basic Theory, measurement, applications. M. Dekker. New York 1988. pp. 27-36, 233-237.
5. Lieberman A., Herbert, et. al. Pharmaceutical Dosage Forms Disperse Systems. Marcel Dekker, Inc. New York 1989. pp. 365-366
6. Becher, Paul. Op.cit. nota 3. pp 101-102
7. Boyd J., Parkinson C., and Sherman P. "*Factors Affecting Emulsion Stability, and the HLB Concept*". Journal of Colloid and Interface Science. Vol. 41, No. 2. November 1972. p 364.
8. Toral, María Teresa. "*Fisicoquímica de superficie y Sistemas Dispersos*". Urmo. España 1973. p. 202.
9. ibid, p. 203
10. Castellanos, Chávez Enrique C., et. al. "*Reología y sistemas farmacéuticos.*" Tópicos Selectos de Tecnología Farmacéutica. Asociación Farmacéutica Mexicana. México 2003 p. 18
11. Toral, María Teresa. op. cit., nota 8. p. 204.
12. ibid., p. 205
13. Boyd J., Parkinson C., and Sherman P. Op cit. nota 7 pp. 366-368.
14. Becher, Paul. Op.cit. nota 3. p49*
15. Becher, Paul. Op.cit. nota 3. p. 69.
16. Lachman, Leon., et. al. "*The Theory and Practice of Industrial Pharmacy.*" LEA & FEBIGER. Philadelphia 1986. p. 510
17. ibid., p.510.
18. ibid., p.511.
19. ibid., p.511.

CAPÍTULO 7

DESARROLLO EXPERIMENTAL

El presente capítulo describe el desarrollo de los procesos de emulsificación, la incorporación del fármaco, las pruebas para determinar la estabilidad de las emulsiones y los equipos empleados.

7.1 Materiales

La mezcla de tensoactivos fue seleccionada a través de la **teoría de momentos**, eligiéndose el Tween 80® (Mono-oleato de Sorbitán Polioxietilenado) con un HLB de 15 y el Span 80® (Mono-oleato de Sorbitán) con un valor de HLB de 4.3 para una base oleosa con un valor de HLBR de 10 que consiste en Aceite Mineral NF 130(Química Barsa S. de R. L.).

El Fármaco empleado es el Ibuprofeno grado USP (Ácido (±)-(α-metil-4(2-metil-propil)benceno acético) lote: 300000372 (Farmacia & Upjohn) y el promotor de permeación en piel d-Limoneno 96%(Aldrich). Asimismo se utiliza una mezcla de conservadores (Metilparabeno y Propilparabeno) a una concentración de 0.18% (p/p) y 0.02% (p/p) respectivamente.

7.2 Procesos de emulsificación

El proceso de emulsificación consiste en colocar la fase oleosa junto con la mezcla de tensoactivos, en el cual la fase acuosa se adiciona hasta obtener una emulsión de tipo Ac/Ag. La incorporación de un cotensoactivo en la fase acuosa, y/o colocar cada uno de los tensoactivos con su fase afín; el tensoactivo lipofílico en el aceite y el hidrofílico en el agua, son también alternativas para la emulsificación. Con base en los diagramas pseudoternarios se siguieron las trayectorias de acuerdo a la concentración de cada uno de los componentes en la formulación, donde se ubican las diferentes composiciones de la emulsión. Figura 7.1.

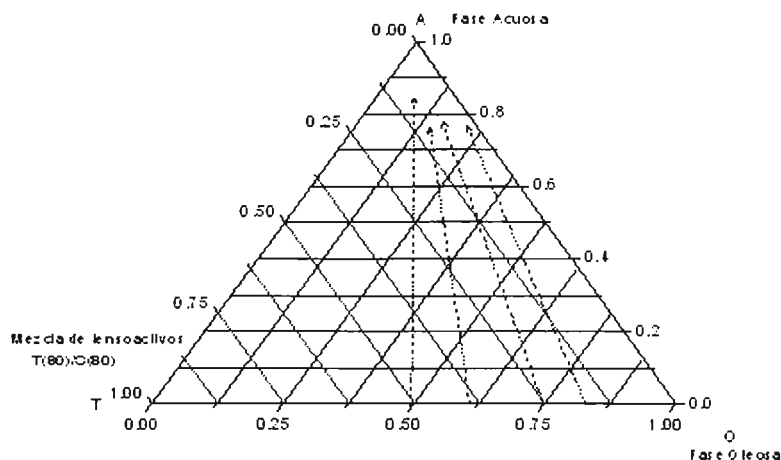
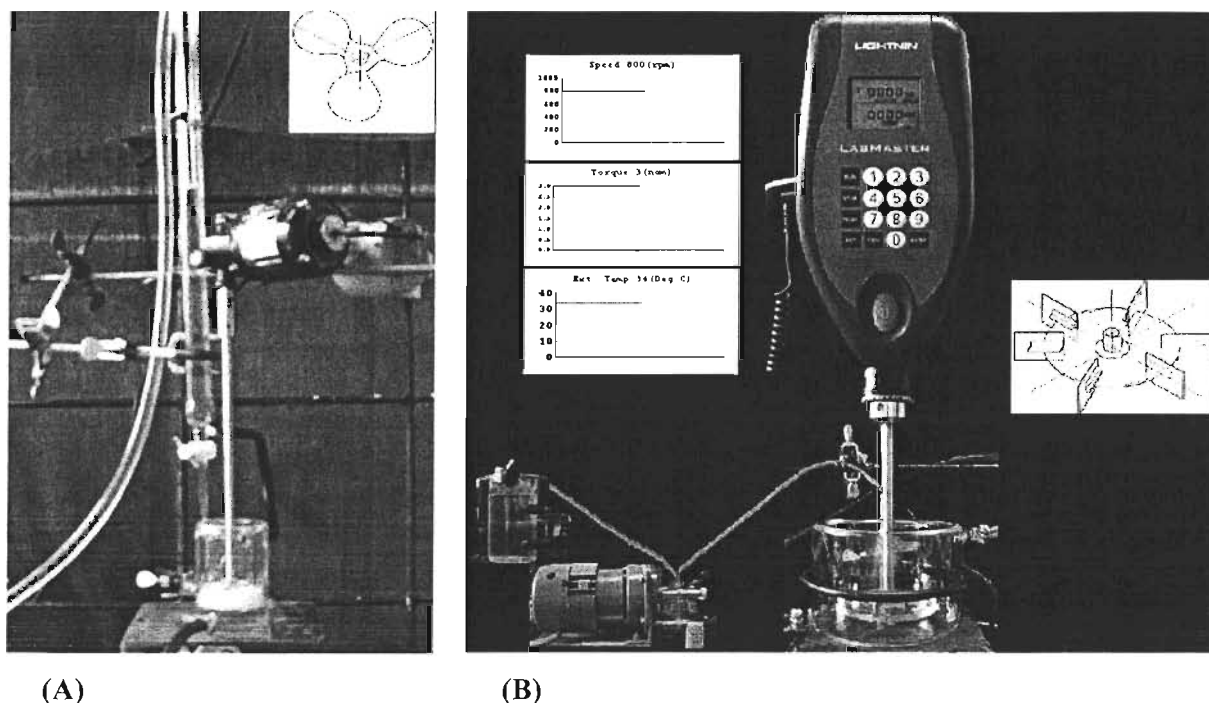


Figura 7.1 Trayectorias en un diagrama pseudoternario

7.3 Equipos utilizados.

Los primeros procesos de emulsificación se efectuaron con un sistema de agitación (TLINE Laboratory Stirrer (106)) con una propela marina a 350 RPM. La fase oleosa se colocó en un reactor de 100mL y la acuosa en una bureta enchaquetada de 50mL, adicionada con un gasto volumétrico promedio de un 1 mL/min. El sistema se controló a una temperatura de 28 °C (baño de agua LAUDA K-2/R) y se midió la temperatura con un termistor digital (Digi-Sense®. Model No. 8525-00, Cole Parmer, $\pm 0.01^{\circ}\text{C}$).

En una segunda etapa las emulsiones se operaron con un mezclador simple (LIGHTNIN®, LabMaster™ BK223116) que posee un control de la velocidad de agitación, potencia, torque, tiempo de mezclado y dirección de giro de la propela, los cuales se transfieren al display y se controlan directamente con el tablero ó a través de una computadora con el software Mixer-Connect™; la temperatura del sistema es mide con el termistor conectado al equipo. El dispositivo se opero a una velocidad de agitación de 800RPM utilizando una propela de paletas planas. La fase oleosa se coloca en el reactor de 300mL y la fase acuosa en un reactor de 100mL, esta fue adicionada a la fase oleosa por medio de una bomba peristáltica con un flujo de 3mL/min. a temperatura constante utilizando un baño de agua (LAUDA K-2/R). La figura 7.2 muestra los equipos empleados para los diferentes procesos de emulsificación.



(A) (B)
Figura 7.2 Equipos de emulsificación. (A) TLINE Laboratory Stirrer (106) (B) LIGHTNIN®, LabMaster™ BK223116

7.4 Ensayos de estabilidad.

Los ensayos de estabilidad en condiciones extremas se efectuaron en una estufa (Fisher Vacuum Over) a 45°C, en un refrigerador (SANYO Stainless Steel) a 5°C durante una semana y a temperatura ambiente por un periodo mayor a 3 meses. Para los ensayos a temperatura de 5°C y 45°C se utilizaron 10mL de la emulsión que fueron vertidos en tubos de ensayo de 13*100 mm con tapa de rosca. La prueba a temperatura ambiente se efectuó con el resto de la emulsión que fue vertida en probetas con tapón esmerilado de 50mL ó de 25mL. Su evaluación fue el aspecto físico de la emulsión utilizando una escala arbitraria (tabla 7.1).

ASPECTO	CALIFICACIÓN
Coalescencia	NA
Segregación de las fases (resuspendible)	S
Cremado ó Sedimentación	B
Estable	MB

Tabla 7.1 Estabilidad de las emulsiones

El análisis de tamaño de partícula de las emulsiones se determinó en un equipo Zetasizer (Nano ZS-MALVERN Instrument) que posee un láser con una longitud de onda de 633nm con niveles de sensibilidad dentro del intervalo de 0.6nm a 6micrones. El tamaño de los glóbulos y número de las partículas se determina por el método Dynamic Light Scattering (DLS) que es cuando un haz de luz pasa a través de una dispersión coloidal y las gotas dispersan algo de la luz en todas las direcciones provocado por el movimiento Browniano de las partículas, resultados que son mostrados a través del software DTS (Dispersion Technology Software 3.20b1), con muestras menores a 3ml. Figura 7.4.

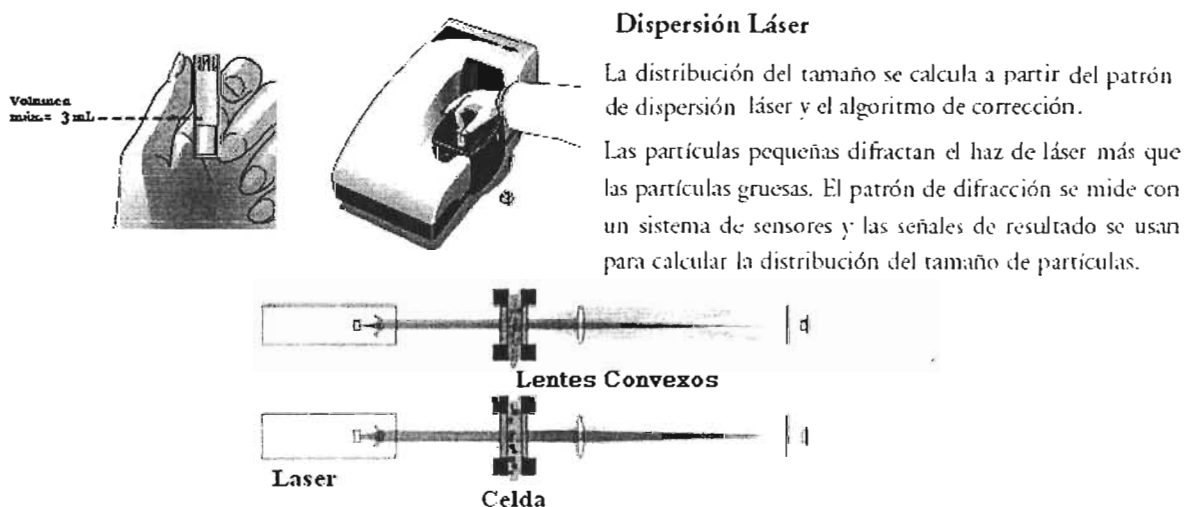
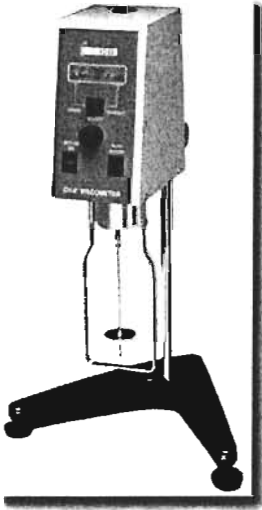


Figura 7.3 Tamaño de Partícula

7.5 Viscosidad

Se realizó con un viscosímetro Brookfield digital (LVDVE115) figura 7.5, en donde las velocidades varían de 0.3 a 100 RPM y el huso depende de la lectura del dial o del indicador digital del esfuerzo de torsión entre el 10% y 100%. Cada punto se mide con un tiempo máximo de 10min obteniéndose el barrido con el huso respectivo. Para emulsiones poco viscosas se utilizó el huso de mayor área y para emulsiones de mayor viscosidad el huso de menor área.



Este equipo posee una gama de 18 velocidades que van de 0.3, 0.5, 0.6, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 10, 12, 20, 30, 50, 60, 100 y permite medir simultáneamente viscosidad y esfuerzo de torque. Exhibe simultáneamente la viscosidad en centipoises(cP), el porcentaje del esfuerzo de torsión, número del huso y la velocidad.

Figura 7.4 Viscosímetro Brookfield (LVDVE115)

CAPÍTULO 8

RESULTADOS EXPERIMENTALES

En el primer apartado de este capítulo se muestran los resultados obtenidos con el mezclador TLINE Laboratory Stirrer (106) a 300 RPM. En una segunda parte se muestran los resultados derivados del mezclador (LIGHTNIN®, LabMaster™ BK223116) a 800RPM. Las emulsiones fueron evaluadas según su aspecto, color, homogeneidad, viscosidad y tamaño de partícula, datos que se presentan adjuntos en cada formulación.

La selección de la mezcla de tensoactivos se determinó mediante la teoría de momentos para un HLB de 10. Se operó la mezcla Tween® 80 y Span® 80, los cuales tienen la propiedad de presentar baja toxicidad, ser líquidos a temperatura ambiente y facilitar la permeación en piel de los fármacos. Estas características simplifican el proceso de emulsificación así como la estabilidad, seguridad y efecto terapéutico de la formulación.

8.1 Diagrama pseudoternario de composición.

En la tabla 8.1 se encuentran las composiciones de las diferentes formulaciones elaboradas con el equipo TLINE Laboratory Stirrer 106 (figura 7.3 A), que contienen una concentración del 2.5 % p/p de Ibuprofeno y 2.5 % p/p d-Limoneno. Figura 8.1.

Tabla 8.1. Composición de los puntos mostrados en el figura 1

Emulsión	Fase Oleosa			Acuosa	T/S		Conservadores
	Ac	F	L		T(80)	S(80)	
M1		57.0		37.7	5.1		0.20
M2		54.9		34.9	10		0.20
M3		50.2		34.0	15.6		0.19
M4		46.8		48.1	4.9		0.20
M5		44.9		44.9	10		0.20
M6		42.0		42.8	15		0.20
M7		37.0		58	5.0		0.20
M8		35.0		54.8	10.0		0.20
M9		31.6		53.4	14.8		0.20
M10		28.0		66.9	5.0		0.20
M11		25.1		64.7	10.0		0.19
M12		22.5		62.4	14.8		0.21

*(Ac) aceite mineral N. F. 130, (F) Ibuprofeno, (L) d-Limoneno, (T80) Tween® 80, (S80) Span® 80, (conservadores) mezcla de parabenos (metilparabeno y propilparabeno)

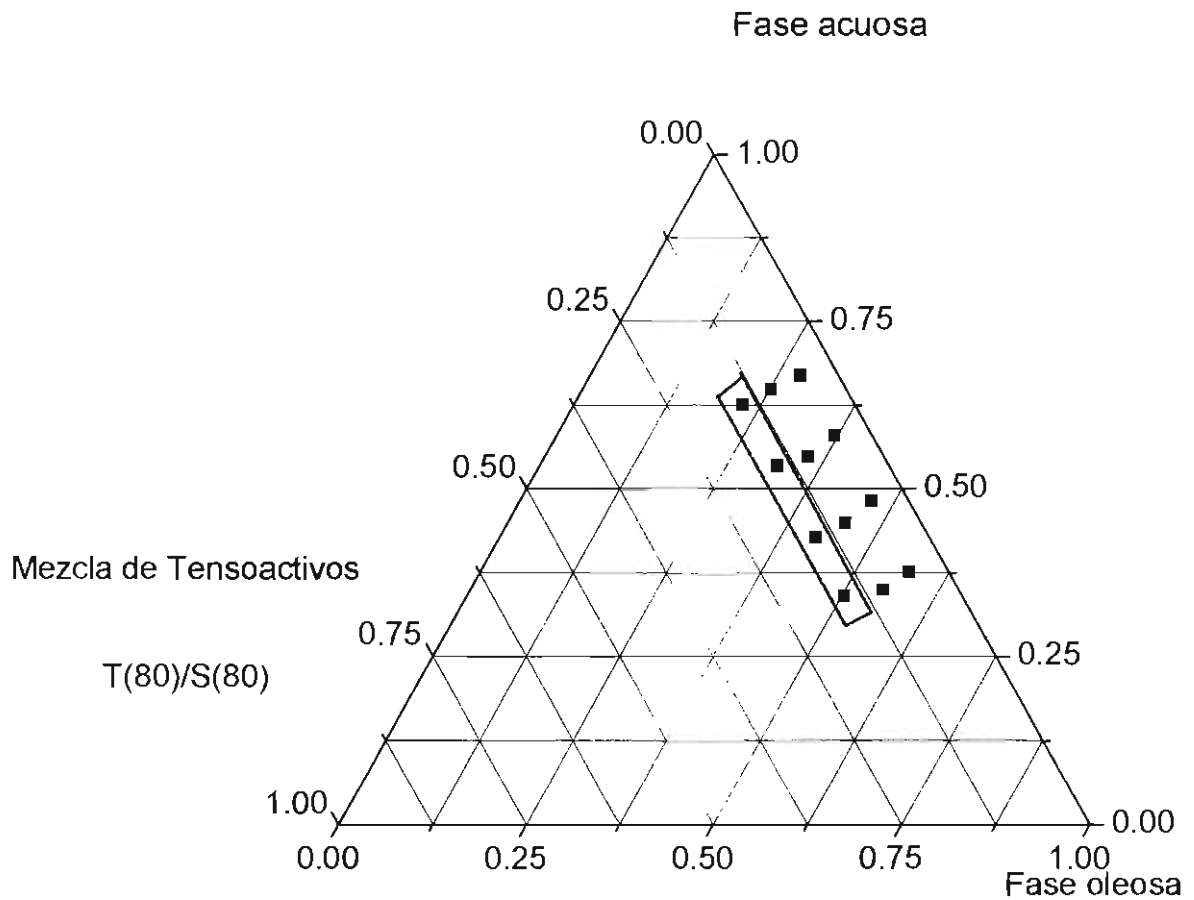


Figura 8.1 Ubicación de la composición de emulsiones en un diagrama pseudoternario.

*Fase oleosa: aceite mineral N.F. 130, Ibuprofeno y d-Limoneno. Fase acuosa: agua destilada, Mezcla de tensoactivos: Tween 80® y Span 80®.

Las emulsiones con mayor estabilidad se muestran en el recuadro de la figura 8.1. A continuación se presentan los resultados de los estudios de estabilidad mediante el tamaño de partícula y características físicas.

Tabla 8.2. Composición y características de la emulsión M1.

M1							
% FASE OLEOSA			% TWEEN/SPAN		% FASE ACUOSA	% CONSERVADOR	
Aceite Mineral	Ibuprofeno	d-Limoneno 96%	80	80	H ₂ O Destilada	Metil-parabeno	Propil-parabeno
52.0	2.5	2.5	2.5	2.6		0.18	.02
57			5.1		37.7	0.2	
DESCRIPCIÓN		PRUEBAS DE ESTABILIDAD			PARÁMETROS DE ELABORACIÓN		
Blanca Lechosa Fluida Emulsión Ag/Ac		1 día: Estable 1 Mes: Sedimentación 2° Mes: Sedimentación 3° Mes: Sedimentación 5° Mes: Coalescencia, precipitación del fármaco.			Gasto: 0.25 mL/min RPM= 350 Temperatura= 28°C ± 0.5		

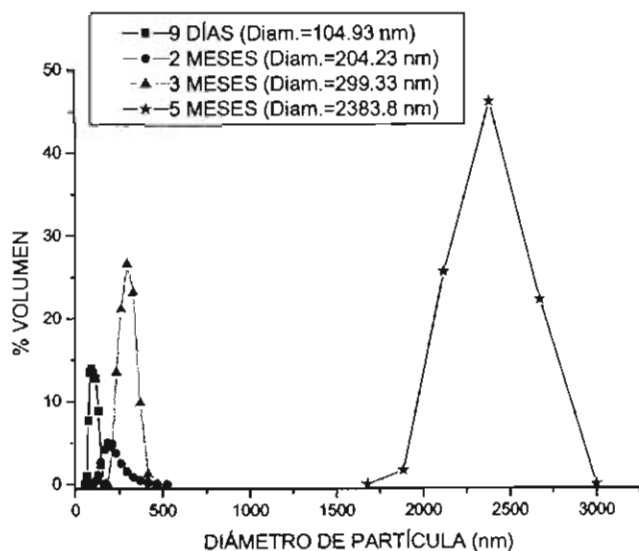


Figura 8.2. Distribución del tamaño de partícula. Emulsión M1.

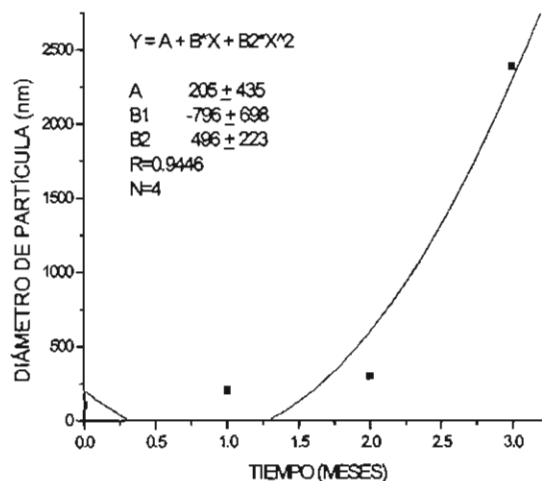


Figura 8.3 Velocidad de coalescencia. Emulsión M1.

Tabla 8.3. Composición y características de la emulsión M2.

M2							
% FASE OLEOSA			% TWEEN/SPAN		% FASE ACUOSA	% CONSERVADOR	
Aceite Mineral	Ibuprofeno	d-Limoneno 96%	80	80	H ₂ O Destilada	Metil-parabeno	Propil-parabeno
49.9	2.5	2.5	5	5		0.18	0.02
54.9			10		34.9	0.2	
DESCRIPCIÓN		PRUEBAS DE ESTABILIDAD			PARÁMETROS DE ELABORACIÓN		
Blanca Azulada Fluida Emulsión Ag/Ac		1 día: Estable 1 Mes: Estable 2° Mes: Estable 3° Mes: Estable 4° Mes: Sedimentación 5° Mes: Sedimentación			Gasto= 0.5 mL/min RPM= 350 Temperatura= 26°C ± 0.6		

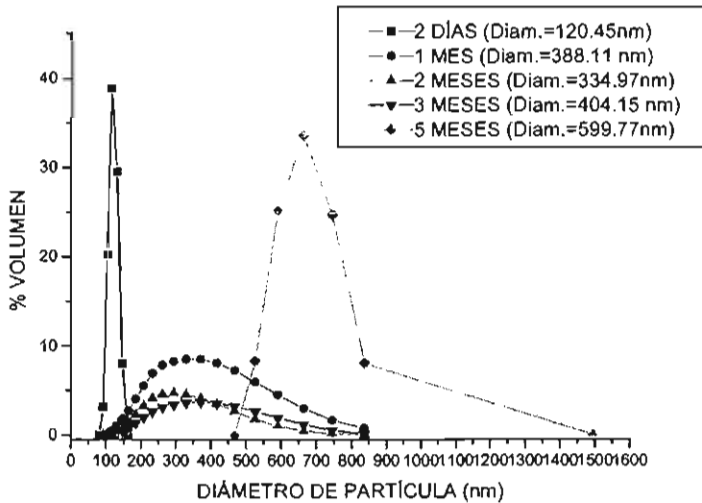


Figura 8.4 Distribución del tamaño de partícula. Emulsión M2

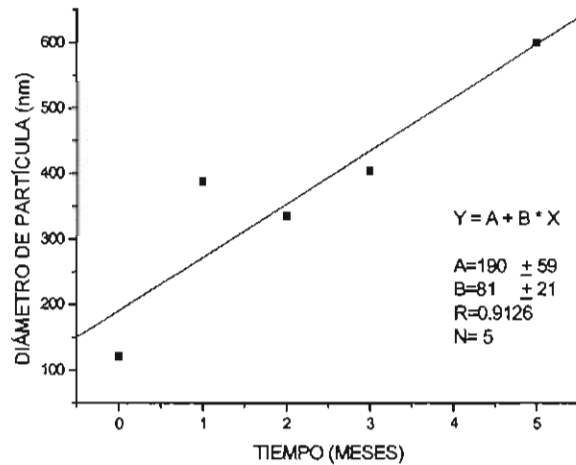


Figura 8.5 Velocidad de coalescencia. Emulsión M2.

Tabla 8.4. Composición y características de la emulsión M3.

M3							
% FASE OLEOSA			% TWEEN/SPAN		% FASE ACUOSA	% CONSERVADOR	
Aceite Mineral	Ibuprofeno	d-Limoneno 96%	80	80	H ₂ O Destilada	Metil-parabeno	Propil-parabeno
44.9	2.6	2.7	7.8	7.8		0.18	0.02
50.2			15.6		34	0.20	
DESCRIPCIÓN	PRUEBAS DE ESTABILIDAD				PARÁMETROS DE ELABORACIÓN		
Blanca Azulada Fluida Emulsión Ag/Ac	2 días: Estable. 1° mes: Estable. 2° mes: Estable. 3° mes: Estable. 4° mes: Estable. 5° mes: Estable. 6° mes: Estable.				Gasto=0.7 mL/min RPM = 350 Temperatura = 26.5°C ± 0.5		

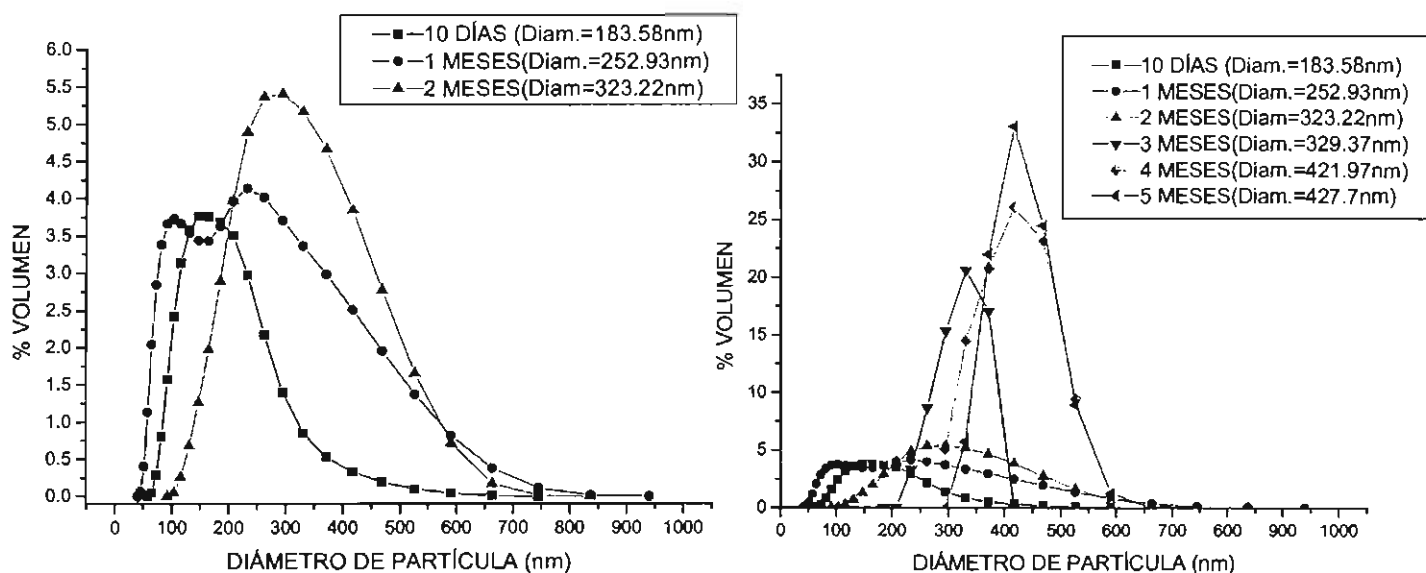


Figura 8.6 Distribución del tamaño de partícula. Emulsión M3.

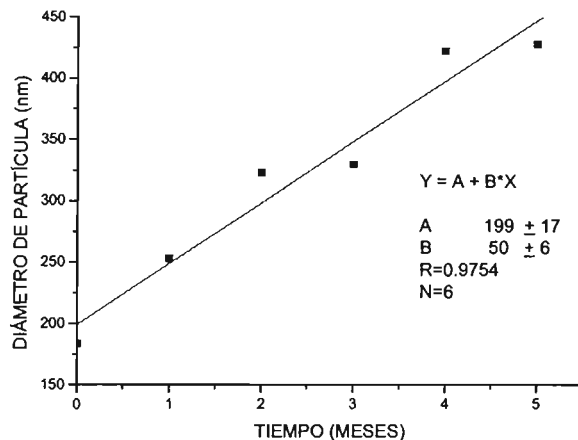


Figura 8.7 Velocidad de coalescencia. Emulsión M3.

Tabla 8.5. Composición y características de la emulsión M4.

M4							
% FASE OLEOSA			% TWEEN/SPAN		% FASE ACUOSA	% CONSERVADOR	
Aceite Mineral	Ibuprofeno	d-Limoneno 96%	80	80	H ₂ O Destilada	Metil-parabeno	Propil-parabeno
41.8	2.5	2.5	2.4	2.5		0.18	0.02
46.8			4.9		48.1	0.20	
DESCRIPCIÓN		PRUEBAS DE ESTABILIDAD			PARÁMETROS DE ELABORACIÓN		
Grumosa Emulsión Ag/Ac		1 día: Coalescencia* Precipita el Fármaco.			Gasto= 0.8 mL/min. RPM= 350 Temperatura= 27 °C ± 0.5		

* El fenómeno de coalescencia se presenta desde el inicio, por lo tanto no se realizó el estudio de estabilidad.

Tabla 8.6. Composición y características de la emulsión M5.

M5							
% FASE OLEOSA			% TWEEN/SPAN		% FASE ACUOSA	% CONSERVADOR	
Aceite Mineral	Ibuprofeno	d-Limoneno 96%	80	80	H ₂ O Destilada	Metil-parabeno	Propil-parabeno
39.9	2.5	2.5	5	5		0.18	0.02
44.9			10		44.9	0.20	
DESCRIPCIÓN	PRUEBAS DE ESTABILIDAD				PARÁMETROS DE ELABORACIÓN		
Grumosa Emulsión Ag/Ac	1 día: Estable 1 mes: Cremado. 2 ^o mes: Cremado 3 ^o mes: Cremado 4 ^o mes: Coalescencia, precipitación del fármaco.				Gasto= 0.8 mL/min RPM = 350 Temperatura = 26°C ± 0.5		

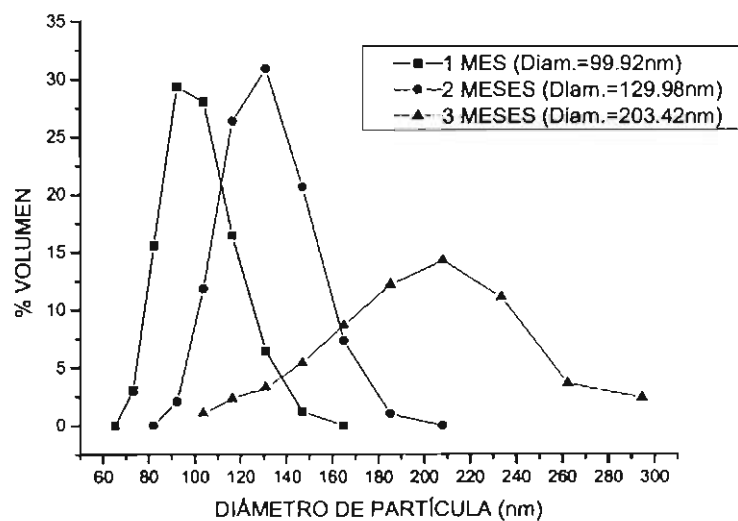


Figura 8.8 Distribución del tamaño de partícula. Emulsión M5.

Tabla 8.7. Composición y características de la emulsión M6.

M6							
% FASE OLEOSA			% TWEEN/SPAN		% FASE ACUOSA	% CONSERVADOR	
Aceite Mineral	Ibuprofeno	d-Limoneno 96%	80	80	H ₂ O Destilada	Metil-parabeno	Propil-parabeno
36.9	2.5	2.6	7.5	7.5		0.18	0.02
42			15		42.8	0.20	
DESCRIPCIÓN		PRUEBAS DE ESTABILIDAD			PARÁMETROS DE ELABORACIÓN		
Fluida Emulsión Ac/Ag		1 día: Estable 1 mes: Estable 2 ^o mes: Estable 3 ^o mes: Estable 4 ^o mes: Estable 5 ^o mes: Cremado 6 ^o mes: Cremado			Gasto= 1 mL/min RPM = 350 Temperatura = 27°C ± 0.5		

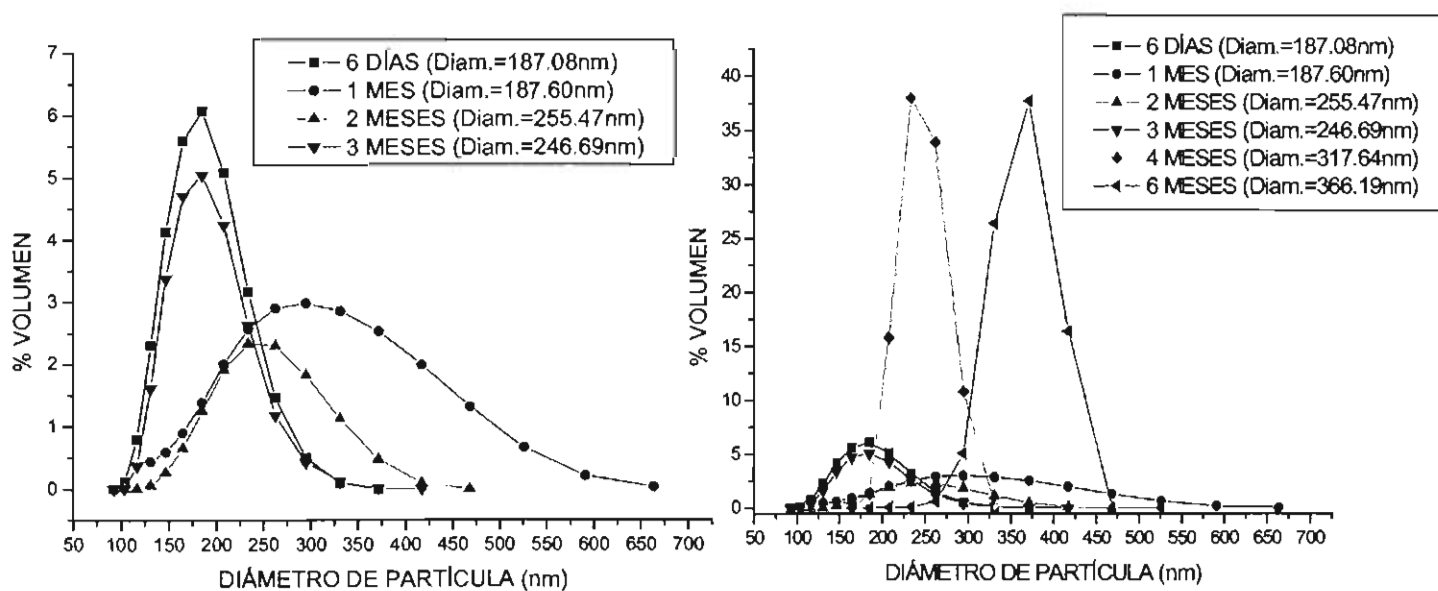


Figura 8.9 Distribución del tamaño de partícula. Emulsión M6.

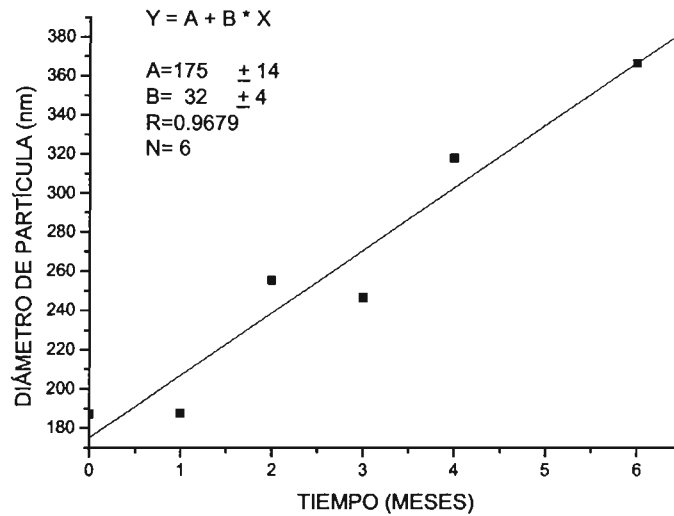


Figura 8.10 Velocidad de coalescencia. Emulsión M6.

Tabla 8.8. Composición y características de la emulsión M7.

M7							
% FASE OLEOSA			% TWEEN/SPAN		% FASE ACUOSA	% CONSERVADOR	
Aceite Mineral	Ibuprofeno	d-Limoneno 96%	80	80	H ₂ O Destilada	Metil-parabeno	Propil-parabeno
31.9	2.5	2.5	2.5	2.5	58	0.18	0.02
37			5			0.20	
DESCRIPCIÓN	PRUEBAS DE ESTABILIDAD			PARÁMETROS DE ELABORACIÓN			
Grumosa Emulsión Ac/Ag	1 día: Floculación, precipita el fármaco 1 mes: coalescencia*			Gasto= 1.1 mL/min RPM = 350 Temperatura = 27°C ± 0.5			

*Se presento el mismo fenómeno que en la M4.

Tabla 8.9. Composición y características de la emulsión M8.

M8							
% FASE OLEOSA			% TWEEN/SPAN		% FASE ACUOSA	% CONSERVADOR	
Aceite Mineral	Ibuprofeno	d-Limoneno 96%	80	80	H ₂ O Destilada	Metil-parabeno	Propil-parabeno
29.9	2.5	2.7	5	5		0.18	0.02
35			10		54.8	0.20	
DESCRIPCIÓN		PRUEBAS DE ESTABILIDAD			PARÁMETROS DE ELABORACIÓN		
Blanco Lechosa Emulsión Ac/Ag		1 día: Estable. 1 mes: Cremado 2º mes: Cremado 3º mes: Cremado 4º mes: Cremado 5º mes: Cremado			Gasto= 1.3 mL/min RPM = 350 Temperatura = 29°C ± 0.5		

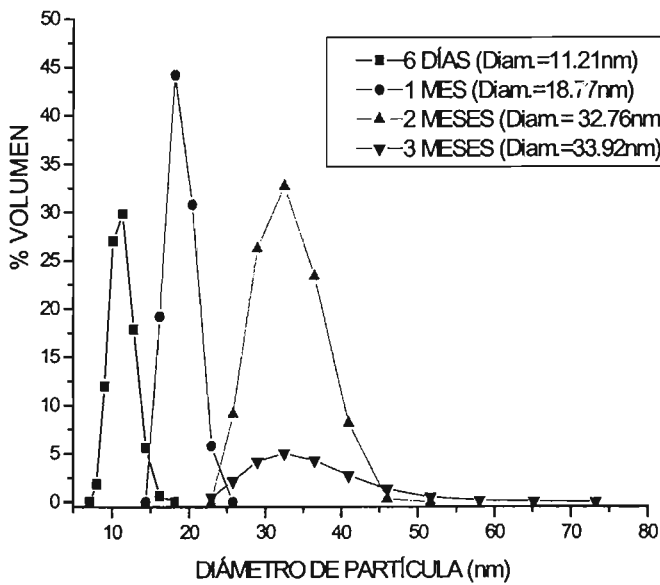


Figura 8.11 Distribución del tamaño de partícula. Emulsión M8.

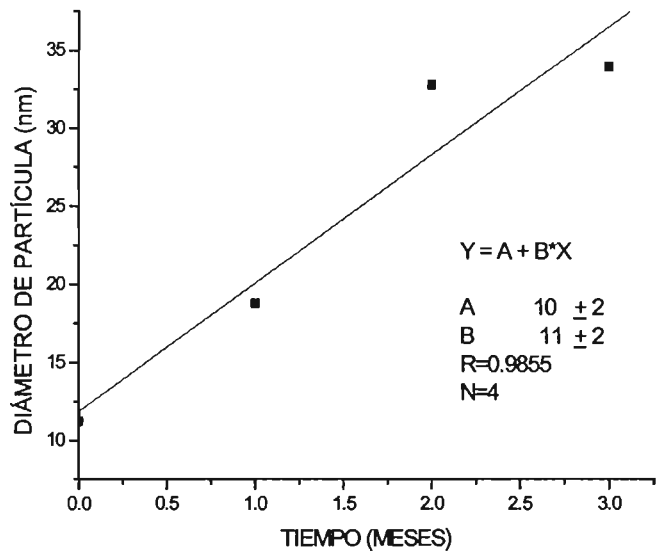


Figura 8.12 Velocidad de coalescencia. Emulsión M8.

Tabla 8.10. Composición y características de la emulsión M9.

M9							
% FASE OLEOSA			% TWEEN/SPAN		% FASE ACUOSA	% CONSERVADOR	
Aceite Mineral	Ibuprofeno	d-Limoneno 96%	80	80	H ₂ O Destilada	Metil-parabeno	Propil-parabeno
26.5	2.4	2.7	7.5	7.3		0.18	0.02
31.6			14.8		53.4	0.20	
DESCRIPCIÓN		PRUEBAS DE ESTABILIDAD			PARÁMETROS DE ELABORACIÓN		
Blanca Azulada Fluida Emulsión Ac/Ag		1 día: Estable. 1° mes: Estable. 2° mes: Estable. 3° mes: Estable. 4° mes: Estable. 5° mes: Estable. 6° mes: Estable. 7° mes: Cremado.			Gasto= 1 mL/min RPM= 350 Temperatura= 31.6°C ± 0.5		

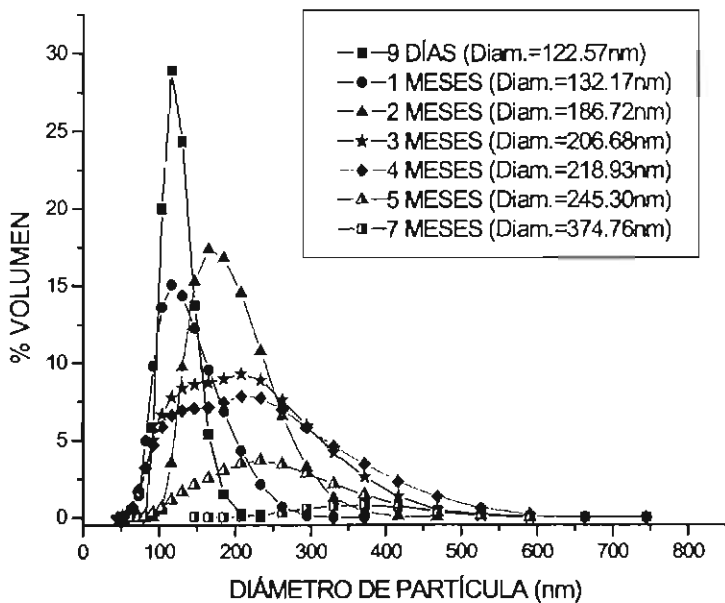


Figura 8.13 Distribución del tamaño de partícula. Emulsión M9.

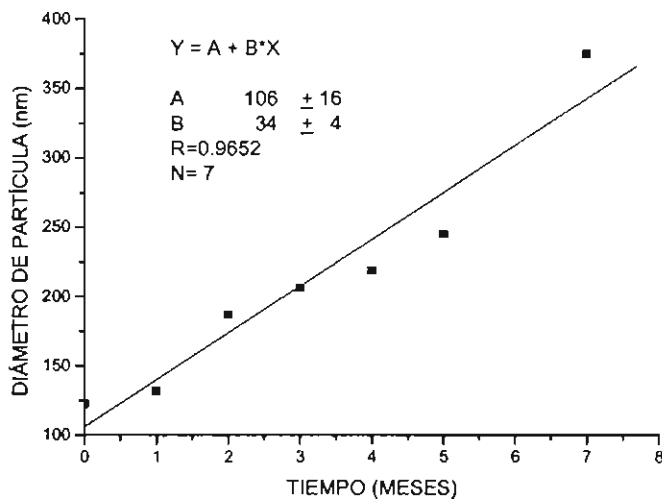


Figura 8.14 Velocidad de coalescencia. Emulsión M9.

Tabla 8.11. Composición y características de la emulsión M10

M10							
% FASE OLEOSA			% TWEEN/SPAN		% FASE ACUOSA	% CONSERVADOR	
Aceite Mineral	Ibuprofeno	d-Limoneno 96%	80	80	H ₂ O Destilada	Metil-parabeno	Propil-parabeno
23	2.5	2.5	2.5	2.5		0.18	0.02
28			5		66.8	0.2	
DESCRIPCIÓN	PRUEBAS DE ESTABILIDAD				PARÁMETROS DE ELABORACIÓN		
Blanca Lechosa Fluida Emulsión Ac/Ag	1 día: Estable 1° mes: Cremado 2° mes: Cremado 3° mes: Coalescencia.				Gasto = 0.6 mL/min RPM = 350 Temperatura = 30.0°C ± 0.5		

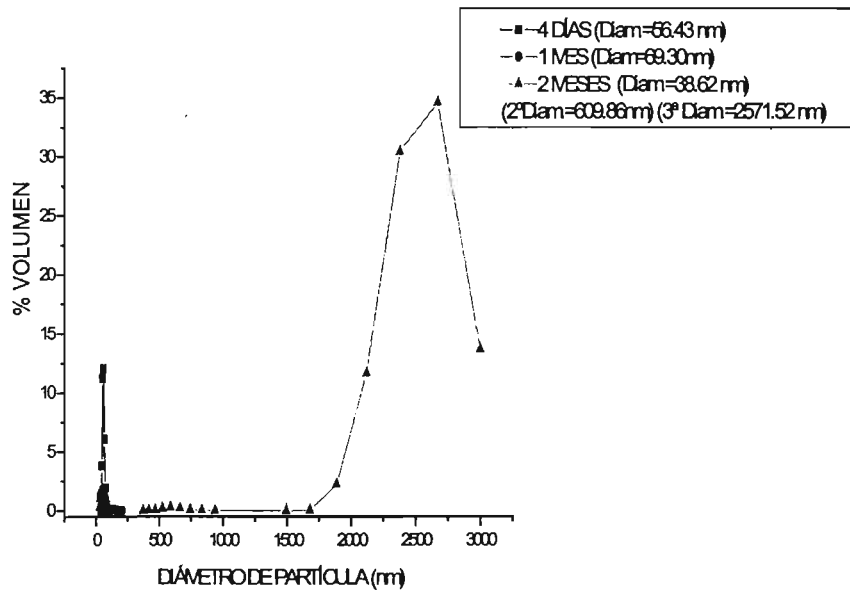


Figura 8.15 Distribución del tamaño de partícula. Emulsión M10.

Tabla 8.12. Composición y características de la emulsión M11.

M11							
% FASE OLEOSA			% TWEEN/SPAN		% FASE ACUOSA	% CONSERVADOR	
Aceite Mineral	Ibuprofeno	d-Limoneno 96%	80	80	H ₂ O Destilada	Metil-parabeno	Propil-parabeno
20.1	2.5	2.5	5.0	5.0		0.17	0.02
25.1			10		64.7	0.19	
DESCRIPCIÓN		PRUEBAS DE ESTABILIDAD			PARÁMETROS DE ELABORACIÓN		
Blanca Lechosa Fluida Emulsión Ac/Ag		1 día Estable 1 ^{er} mes: Cremado 2 ^o mes: Cremado 3 ^o mes: Cremado 4 ^o mes: Cremado 5 ^o mes: Cremado			Gasto= 0.3 mL/min RPM = 350 Temperatura 26.5 °C ± 0.5		

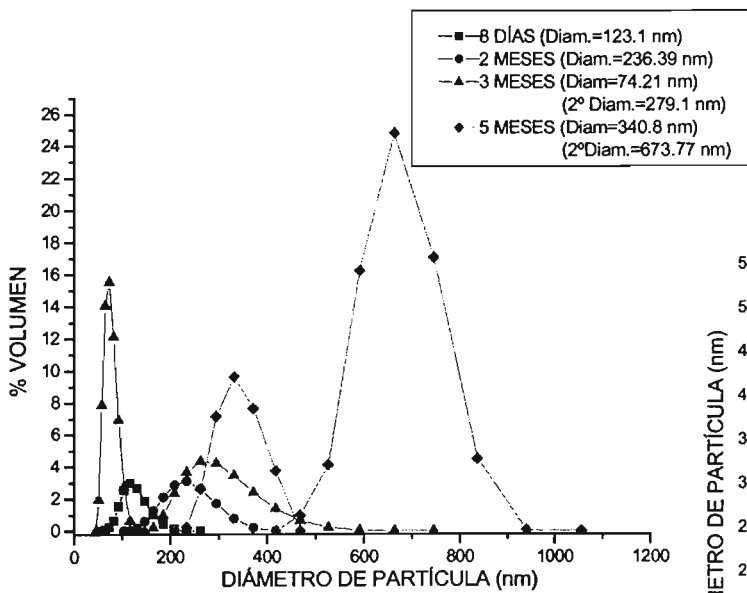


Figura 8.16 Distribución del tamaño de partícula. Emulsión M11.

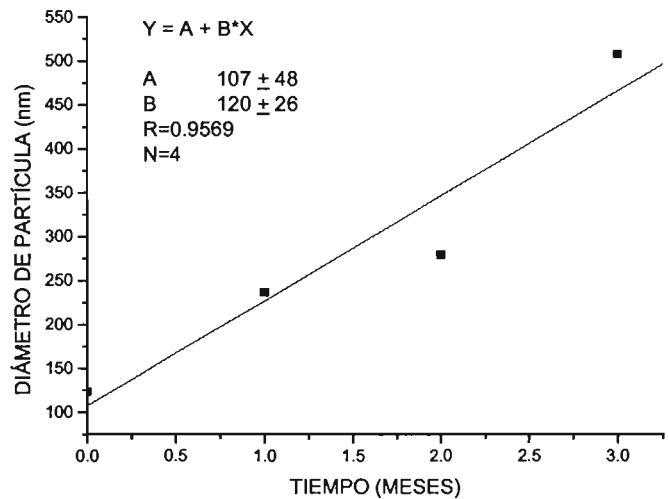


Figura 8.17 Velocidad de coalescencia. Emulsión M11.

Tabla 8.13. Composición y características de la emulsión M12.

M12							
% FASE OLEOSA			% TWEEN/SPAN		% FASE ACUOSA	% CONSERVADOR	
Aceite Mineral	Ibuprofeno	d-Limoneno 96%	80	80	H ₂ O Destilada	Metil-parabeno	Propil-parabeno
17.4	2.5	2.6	7.4	7.4		0.19	0.02
22.5			14.8		62.4	0.21	
DESCRIPCIÓN		PRUEBAS DE ESTABILIDAD			PARÁMETROS DE ELABORACIÓN		
Blanca Azulada Fluida Tipo de emulsión Ac/Ag		1 día: Estable. 1 mes: Estable. 2° mes: Estable 3° mes: Cremado 4° mes: Cremado. 5° mes: Cremado			Gasto= 0.8 mL/min RPM= 350 Temperatura= 27.5°C ± 0.5		

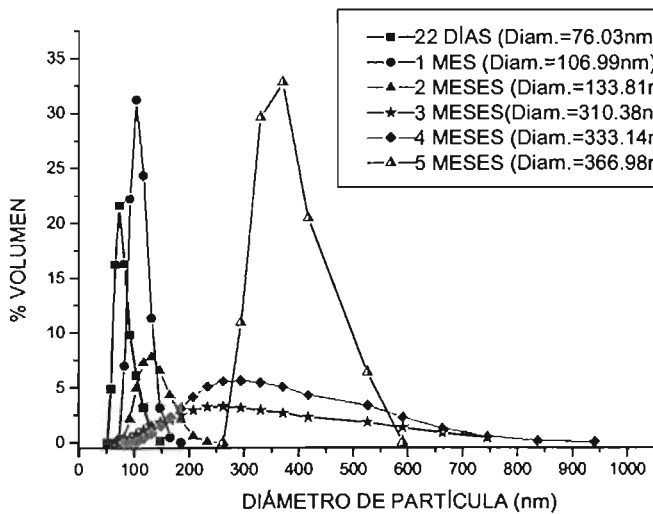


Figura 8.18 Distribución del tamaño de partícula. Emulsión M12.

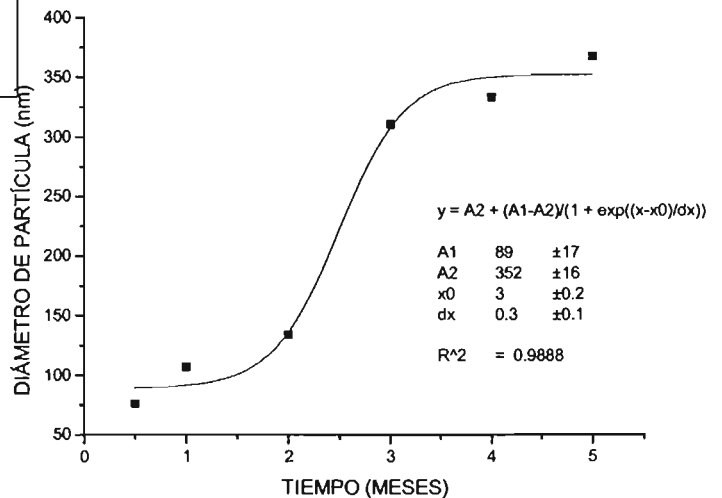


Figura 8.19 Velocidad de coalescencia. Emulsión M12.

Las características físicas de las diferentes emulsiones varían de acuerdo a su composición y modo de elaboración, las que contienen una concentración de 15 % p /p de la mezcla de tensoactivos prometen una mayor estabilidad debido a que muestran distribuciones con una menor variación en el tamaño de partícula como se indica en las figuras correspondientes. Las emulsiones M3 y M9 presenta mayor estabilidad, su apariencia es blanco lechosa, muestran una velocidad de coalescencia mínima debido a que su tamaño de partícula presenta una menor variación conforme al tiempo como se muestran en la figura 8.7 y 8.14. Las emulsiones que contienen un 10% de la mezcla de tensoactivos presentan una segregación de las fases que puede ser resuspendible, como se observa en las figuras 8.4, 8.11 y 8.16 ya que tienen distribuciones mas amplias que las observadas en las emulsiones que contienen un 15 % y presentan una dependencia lineal a través del tiempo lo cual indica que finalmente habrá separación total de las fases. Las emulsiones que presentan la coalescencia contienen un 5% p/p de la mezcla de tensoactivos donde el fármaco precipita y las distribuciones de tamaño de partícula no son uniformes.

Debido a la presencia de cremado y precipitación del fármaco en algunas emulsiones se adicionando un cotensoactivo que ayudara a la estabilidad de la emulsión y a la solubilidad del fármaco. La emulsión M1*A (tabla 8.14) tiene una apariencia azulada y promete una mayor estabilidad ya que el tamaño de partícula no presenta una variación significativa conforme al tiempo en que se evaluó.

En la segunda etapa se efectuó un aumento en el tamaño del lote debido a las dimensiones del equipo LIGHTNIN®, Lab Master TMBK223116 que fue utilizado para determinar la zona de inversión de fases, en donde se efectuaron diferentes ensayos para determinar las condiciones de elaboración como fueron gasto, velocidad y tipo de agitación.

Tabla 8.14. Composición y características de la emulsión

M1*A (Con 10 % Cotensoactivo)							
% FASE OLEOSA			% TWEEN/SPAN		% FASE ACUOSA	% CONSERVADOR	
Aceite Mineral	Ibuprofeno	d-Limoneno 96%	80	80	H ₂ O Destilada	Metil-parabeno	Propil-parabeno
34.8	2.5	2.5	7.5	7.5		0.19	0.02
39.8			15		35	0.20	
DESCRIPCIÓN		PRUEBAS DE ESTABILIDAD			PARÁMETROS DE ELABORACIÓN		
Azulada Fluida Ac/Ag		1 día Estable. 1 mes Estable. 2 ° mes: Estable 3° mes: Estable. 4° mes: Estable 5° mes: Estable 6° mes: Estable 8° mes: Estable			Gasto=0.5mL/min RPM = 350 Temperatura 27°C± 0.6		

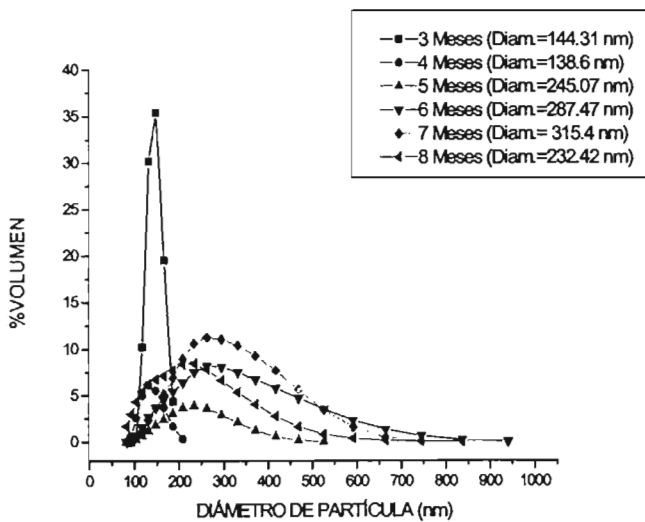


Figura 8.20 Distribución del tamaño de partícula.
Emulsión M1*A.

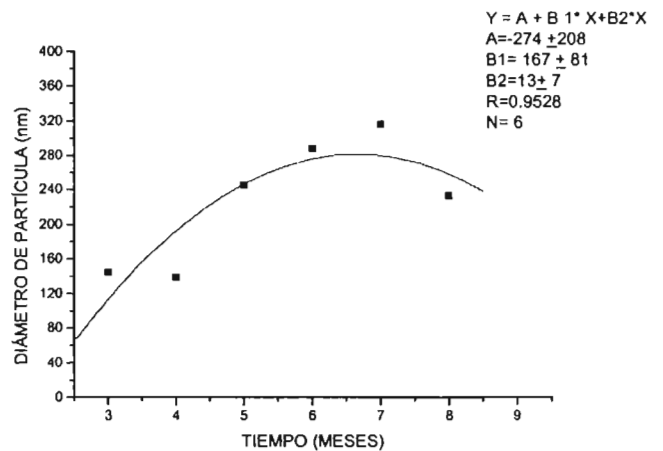


Figura 8.21 Velocidad de coalescencia.
Emulsión M1*A.

8.2 Diagrama pseudoternario de inversión de fases en emulsiones.

El diagrama pseudoternario de la figura 8.22 muestra la zona de inversión de fases de diferentes emulsiones, detectada por la variación en el torque en cada trayectoria. Los cambios en el torque son el resultado del incremento y/o decremento de la viscosidad durante el proceso de emulsificación.

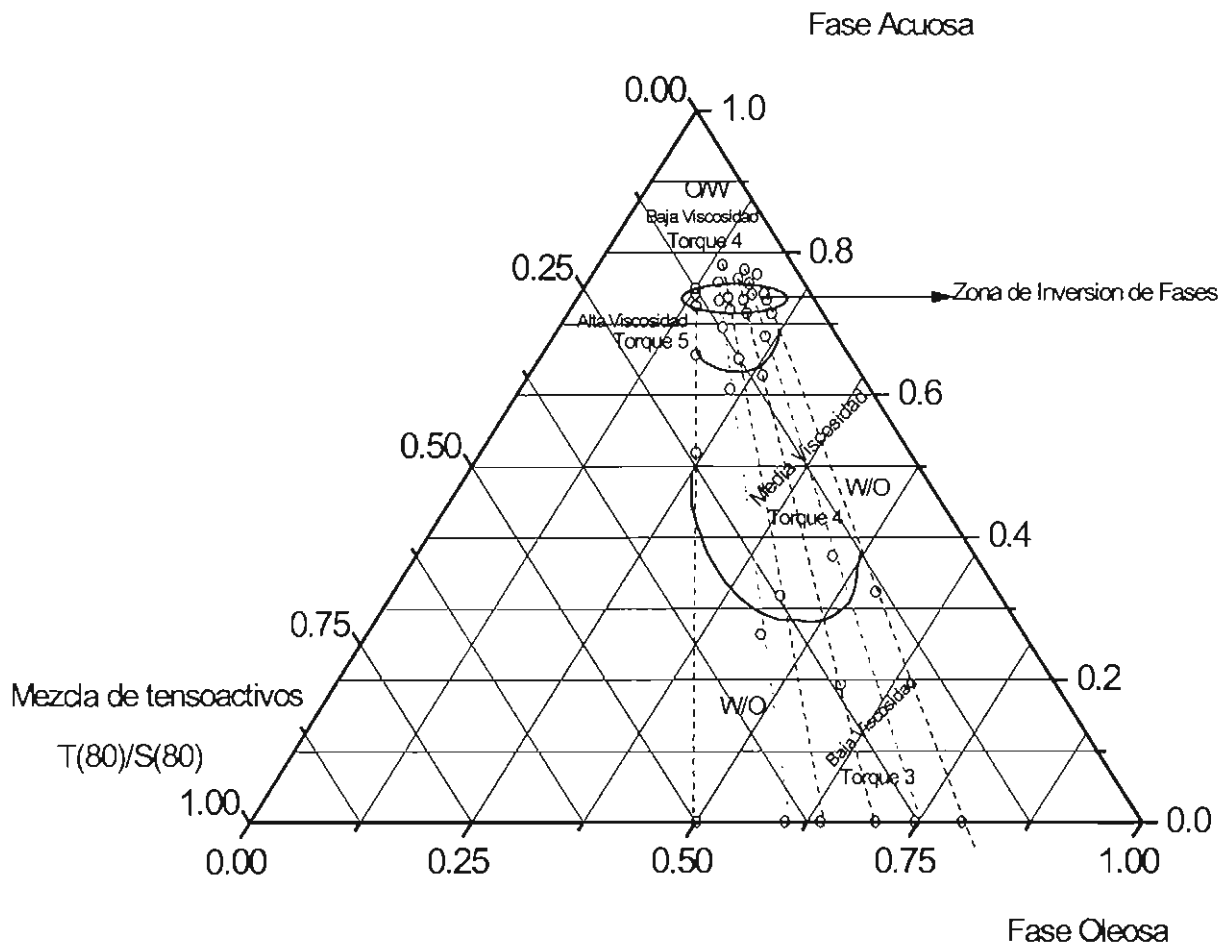


Figura 8.22 Diagrama pseudoternario “Inversión de Fases”.

*Fase oleosa: Aceite Mineral NF 130. Mezcla de tensoactivos: Tween 80 ® y Span 80 ®. Fase acuosa: Agua destilada.

Emulsión 1

Descripción
 Blanco lechosa
 Fluida
 Tipo de emulsión Ac /Ag

Tabla 8.15. Cambio de torque respecto a la composición. Emulsión 1.

Acuosa	Oleosa	T(80)/S(80)	Torque (N cm)
0	0.501	0.499	4
0.519	0.241	0.24	5
0.657	0.172	0.171	6
0.725	0.138	0.137	7
0.742	0.129	0.129	4
0.75	0.125	0.125	4

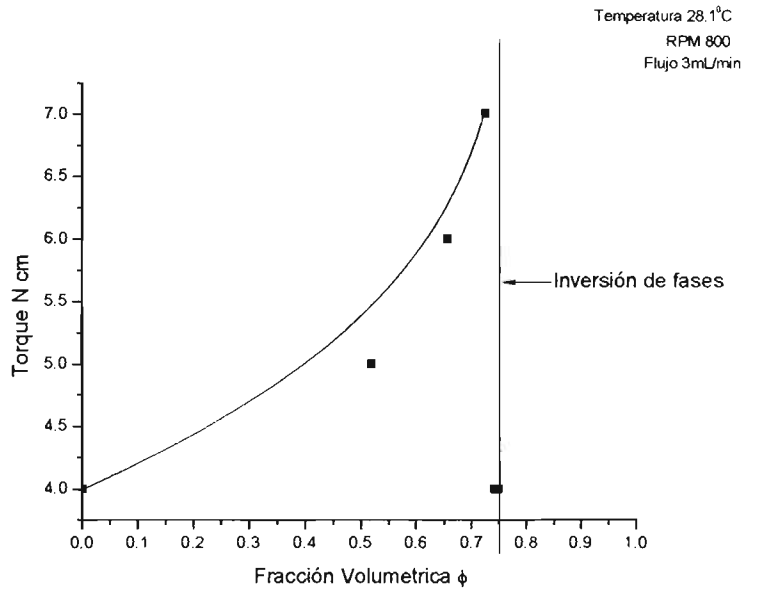


Figura 8.23 Inversión de Fases. Emulsión 1.

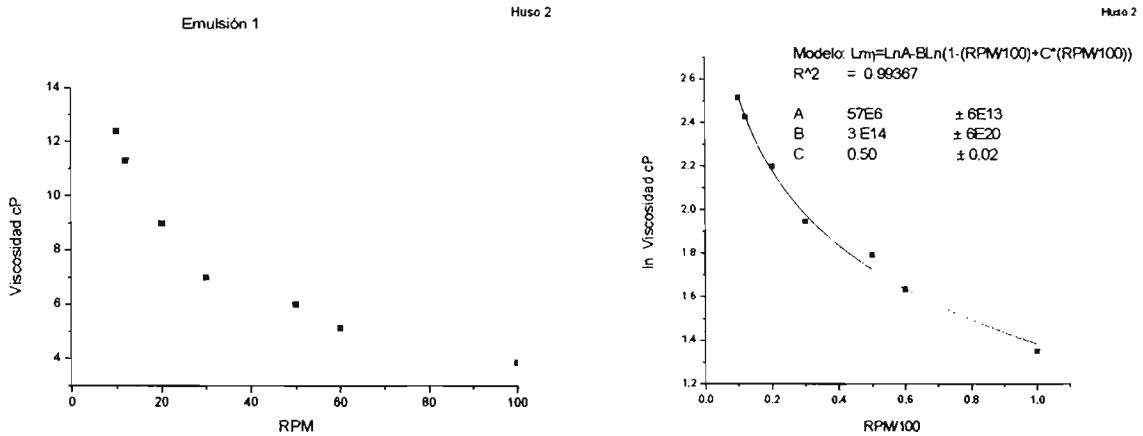


Figura 8.24 Viscosidad. Emulsión 1

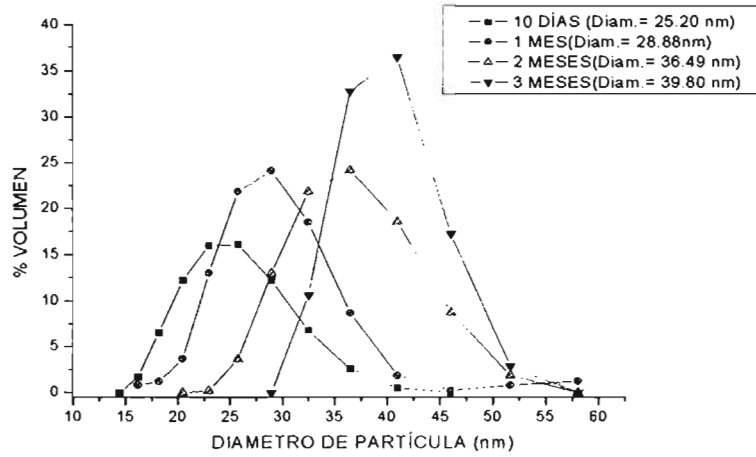


Figura 8.25 Distribución del tamaño de partícula. Emulsión 1.

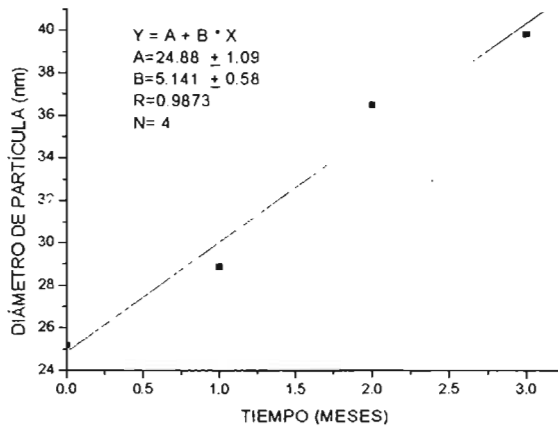


Figura 8.26 Velocidad de coalescencia. Emulsión 1.

Emulsión 2

Descripción
Blanco lechosa Fluida Tipo de emulsión Ac /Ag

Tabla 8.16. Cambio de torque respecto a la composición. Emulsión 2.

Acuosa	Oleosa	T(80)/S(80)	Torque N cm
0	0.6	0.4	3
0.264	0.441	0.295	4
0.608	0.235	0.157	5
0.694	0.183	0.122	6
0.733	0.16	0.107	4
0.757	0.146	0.0947	4

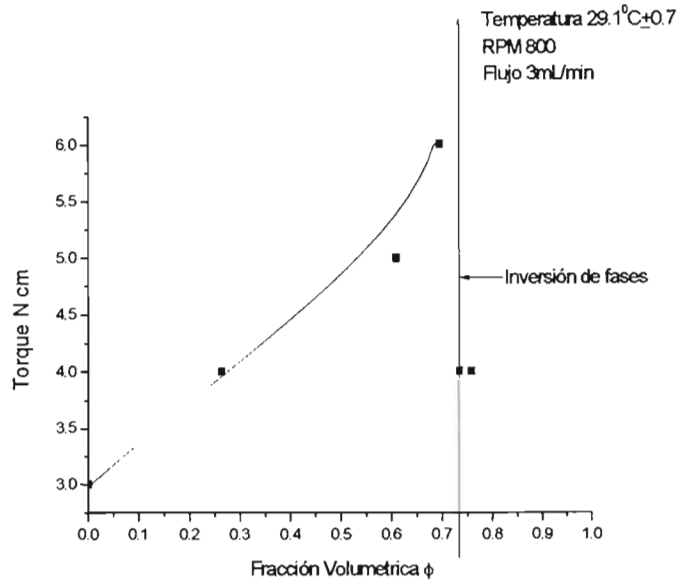


Figura 8.27 Inversión de fases. Emulsión 2

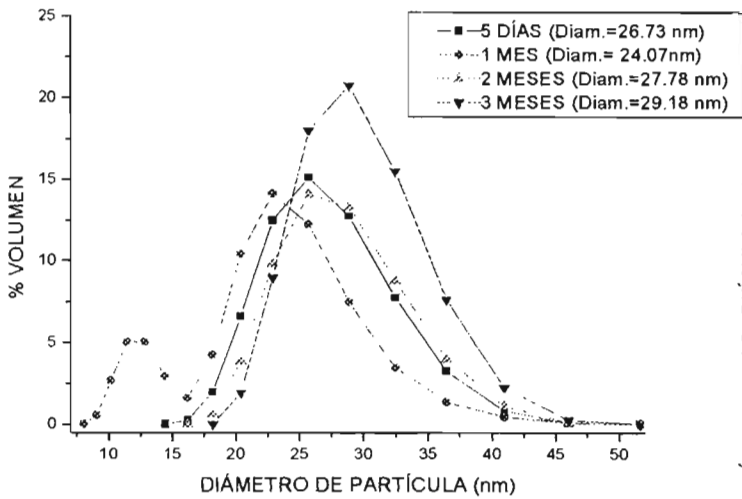


Figura 8.28 Distribución del tamaño de partícula. Emulsión 2.

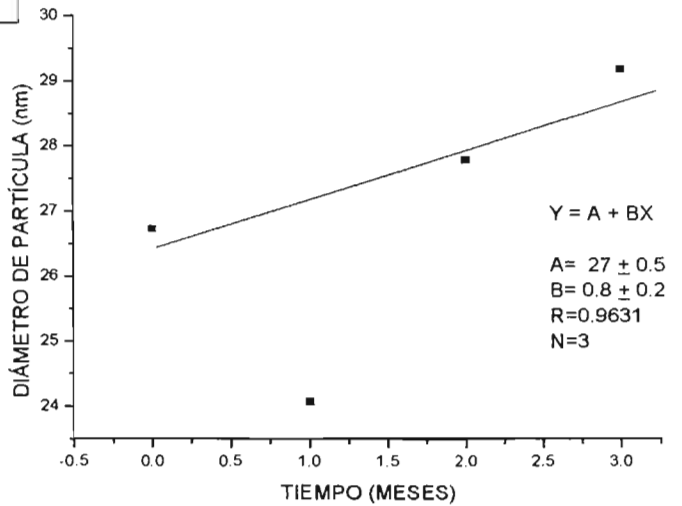


Figura 8.29 Velocidad de coalescencia. Emulsión 2.

Emulsión 3

Descripción
Blanco lechosa
Fluida
Tipo de emulsión Ac /Ag

Tabla 8.17. Cambio de torque respecto a la composición. Emulsión 3.

Acuosa	Oleosa	T(80)/S(80)	Torque N cm
0	0.64	0.36	3
0.318	0.436	0.246	4
0.651	0.223	0.126	5
0.72	0.179	0.101	6
0.737	0.168	0.0949	4
0.745	0.163	0.0920	4

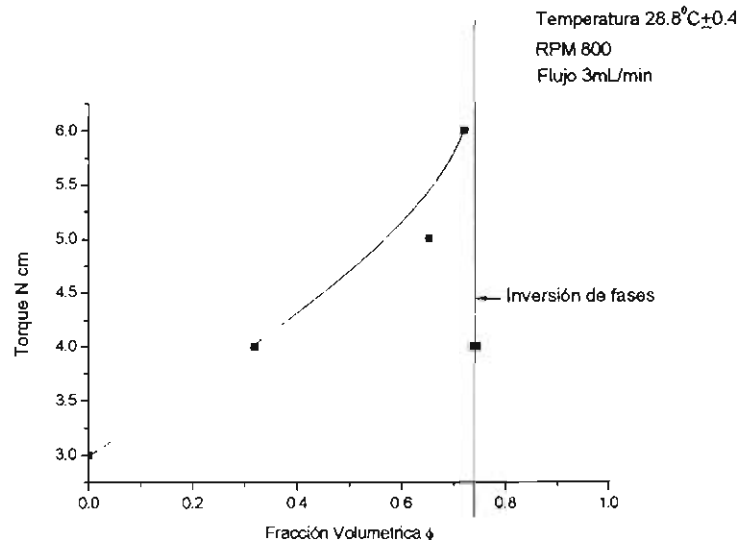


Figura 8.30 Inversión de fases. Emulsión 3.

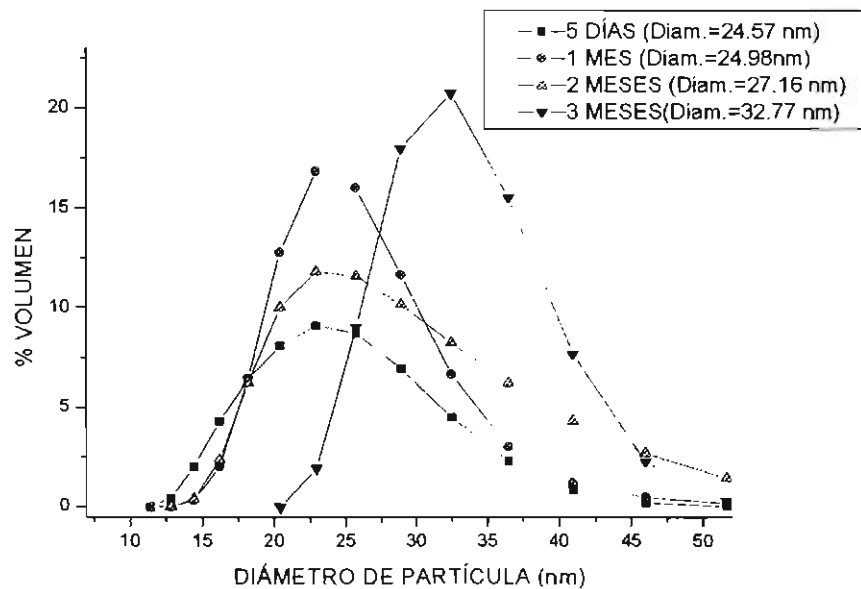


Figura 8.31 Distribución del tamaño de partícula. Emulsión 3

Emulsión 4

Descripción
Blanco lechosa Fluida Tipo de emulsión Ac /Ag

Tabla 8.18. Cambio de torque respecto a la composición. Emulsión 4.

Acuosa	Oleosa	T/S	Torque N cm
0	0.702	0.298	3
0.193	0.566	0.24	4
0.627	0.262	0.111	5
0.716	0.2	0.0848	6
0.734	0.187	0.0793	4
0.764	0.166	0.0704	4

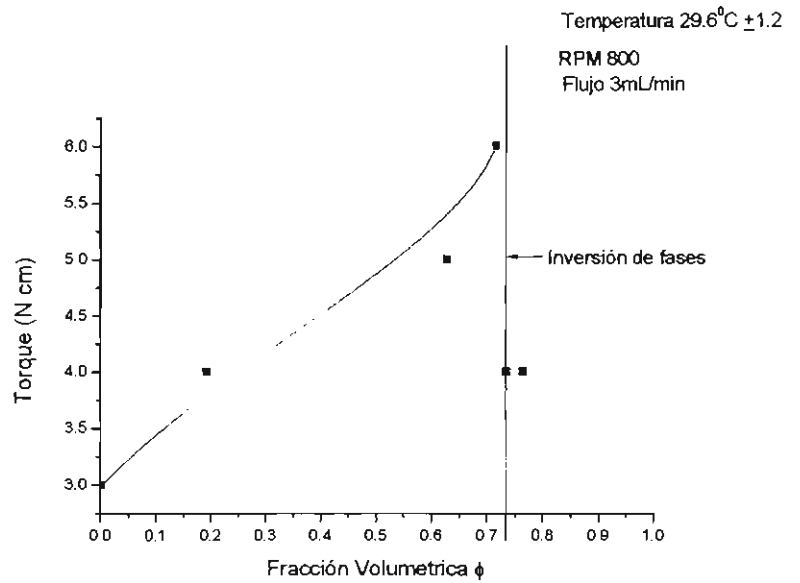


Figura 8.32 Inversión de fases. Emulsión 4

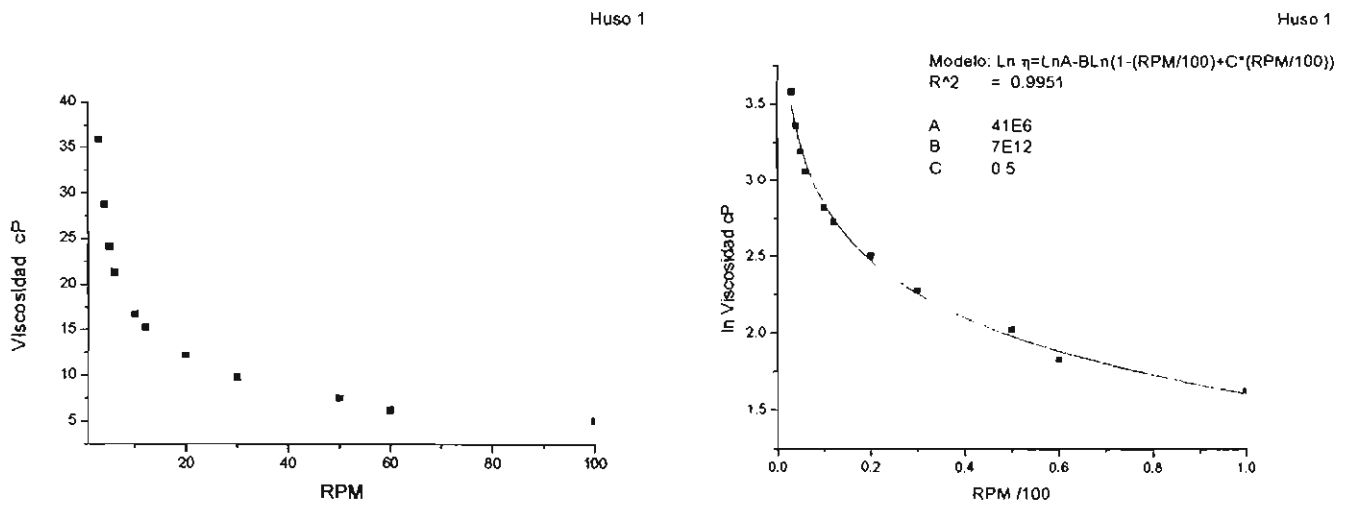


Figura 8.33 Viscosidad. Emulsión 4

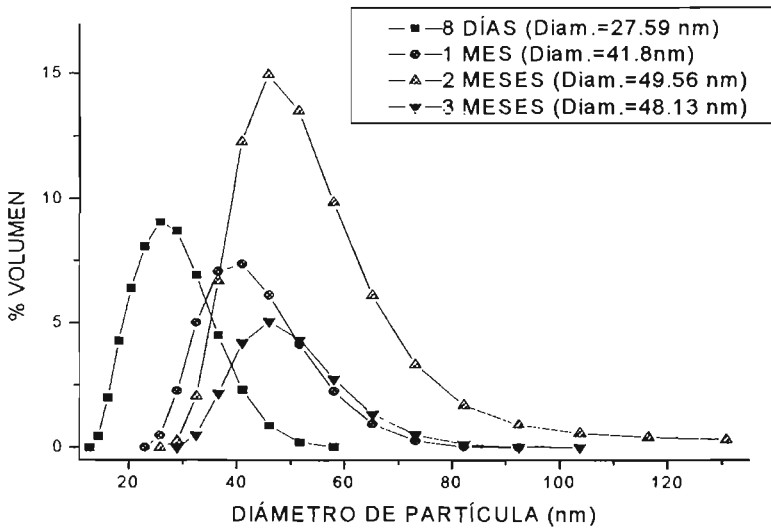


Figura 8.34 Distribución del tamaño de partícula. Emulsión 4.

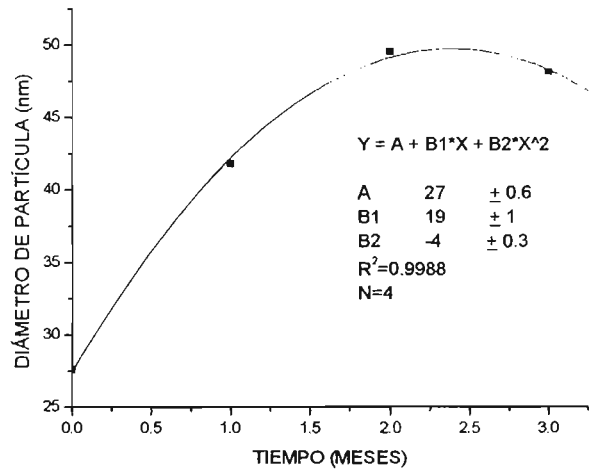


Figura 8.35 Velocidad de coalescencia. Emulsión 4.

Emulsión 5.

Descripción
Blanco lechosa
Fluida
Tipo de emulsión Ac /Ag

Tabla 8.19. Cambio de torque respecto a la composición. Emulsión 5

Acuosa	Oleosa	T/S	Torque N cm
0	0.746	0.254	3
0.374	0.467	0.159	4
0.683	0.237	0.0805	5
0.742	0.193	0.0656	6
0.757	0.182	0.0618	4
0.776	0.167	0.0568	4

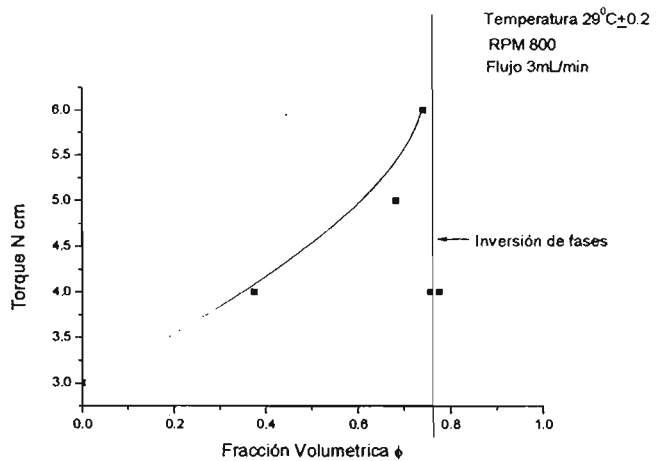


Figura 8.36 Inversión de fases. Emulsión 5

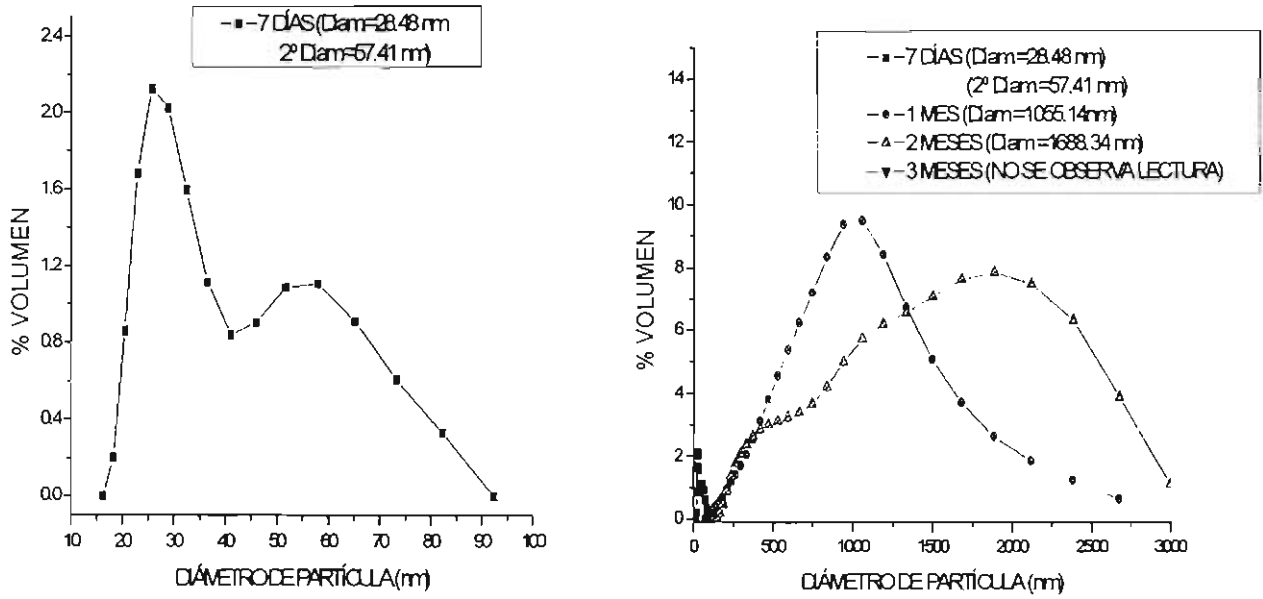


Figura 8.37 Distribución de Tamaño de partícula de la emulsión 5.

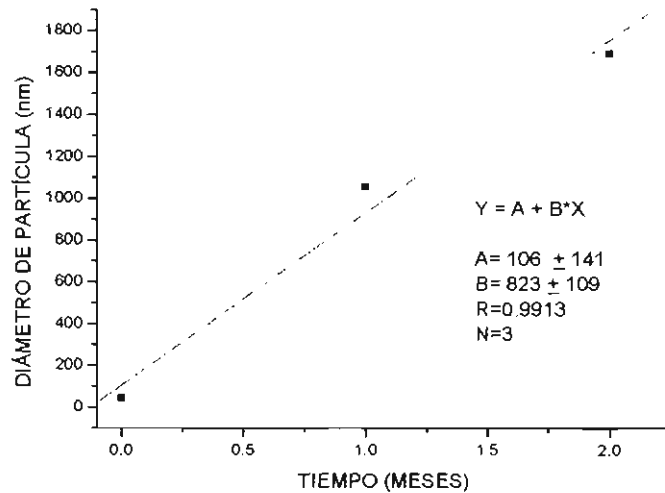


Figura 8.38 Velocidad de coalescencia. Emulsión 5.

Emulsión 6

Descripción
Blanco lechosa
Fluida
Tipo de emulsión Ac /Ag

Tabla 8.20. Cambio de torque respecto a la composición. Emulsión 6

Acuosa	Oleosa	T/S	Torque N cm
0	0.799	0.201	3
0.323	0.54	0.136	4
0.715	0.228	0.0573	5
0.733	0.213	0.0537	4
0.742	0.206	0.052	3
0.77	0.184	0.0463	3

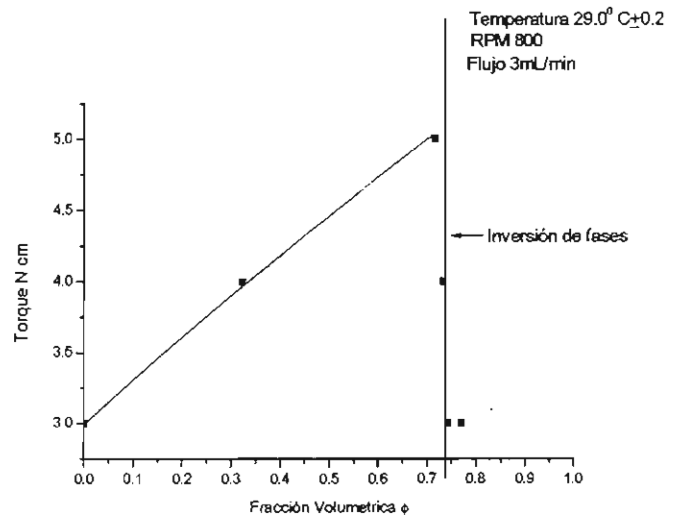


Figura 8.39 Inversión de fases. Emulsión 6

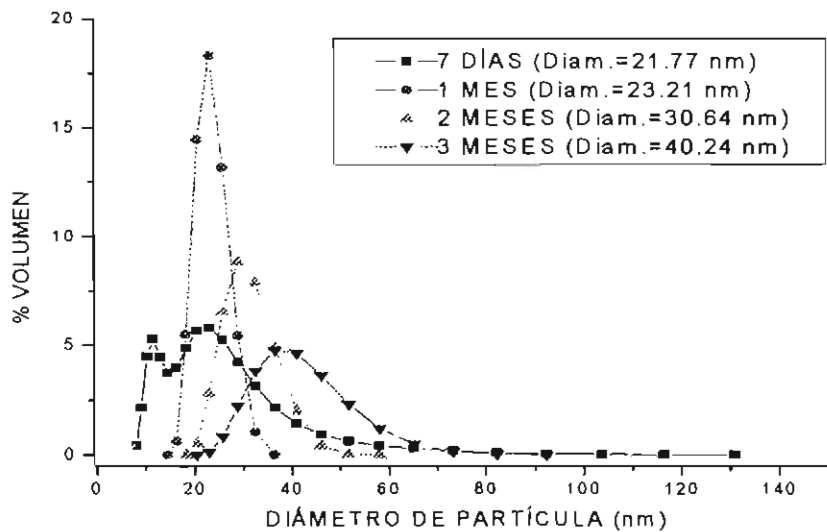


Figura 8.40 Distribución del tamaño de partícula. Emulsión 6.

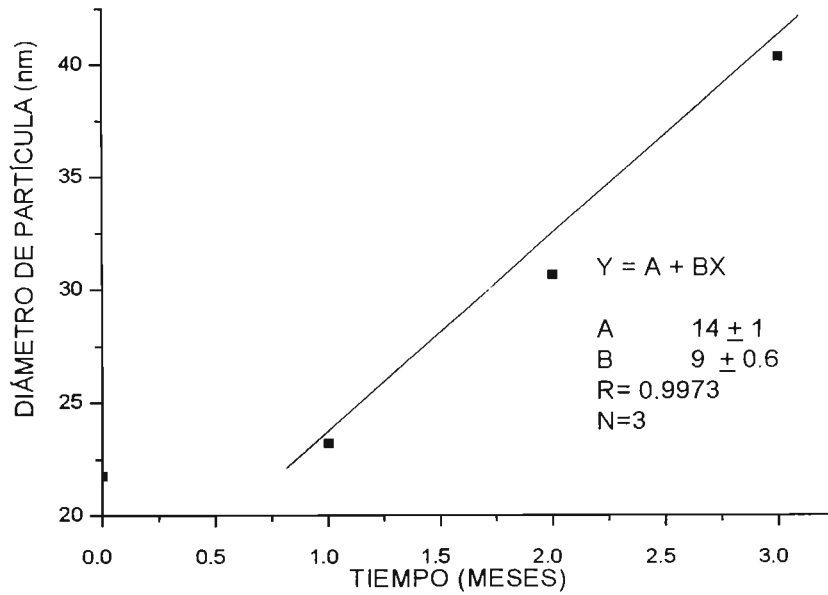


Figura 8.41 Velocidad de coalescencia. Emulsión 6.

Tabla 8. 21 Estabilidad a condiciones extremas de las emulsiones del diagrama pseudoternario. (Figura 8.22).

EMULSIÓN	INVERSIÓN DE FASES		
	TEMPERATURA		
	25° C ± 5°	45° C	5° C
1	B	B	B
2	S	S	B
3	S	NA	B
4	B	B	B
5	NA	NA	B
6	B	S	B

8.3 Diagrama pseudoternario de inversión de fases en emulsiones con el 2.5% (p/p) de Ibuprofeno y 2.5% (p/p) de d-Limoneno.

En la figura 8.42 se muestra el diagrama pseudoternario siguiendo las mismas trayectorias de las formulaciones anteriores, adicionando el 2.5% p/p de Ibuprofeno y 2.5 % p/p de d-Limoneno en la fase oleosa. Con la variación del torque en cada trayectoria se logra ubicar la zona donde se produce la inversión de fases.

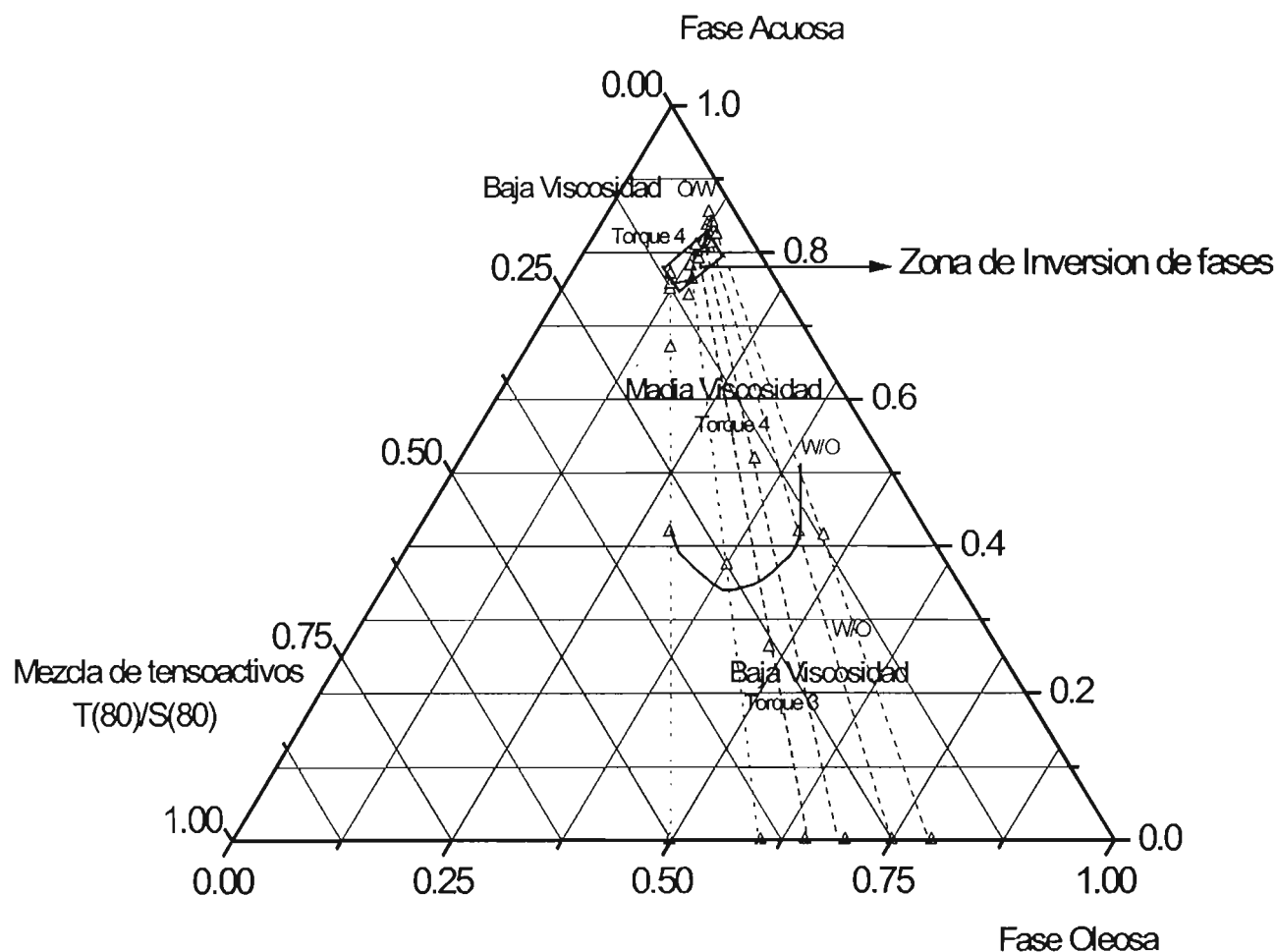


Figura 8.42 Diagrama pseudoternario “Inversión de Fases” en emulsiones que contienen el 2.5% de Ibuprofeno y el 2.5% d-Limoneno.

*Fase oleosa: aceite mineral NF 130; Ibuprofeno y d-Limoneno. Mezcla de tensoactivos Tween 80® y Span 80®. Fase Acuosa Agua destilada.

Emulsión 1 FL

Descripción

Blanco lechosa
 Fluida
 Tipo de emulsión Ac /Ag

Tabla 8.22. Cambio de torque respecto a la composición. Emulsión 1FL.

Acuosa	Oleosa	T/S	Torque N cm
0	0.498	0.502	3
0.419	0.289	0.292	4
0.671	0.164	0.165	5
0.75	0.124	0.126	4
0.764	0.117	0.118	4

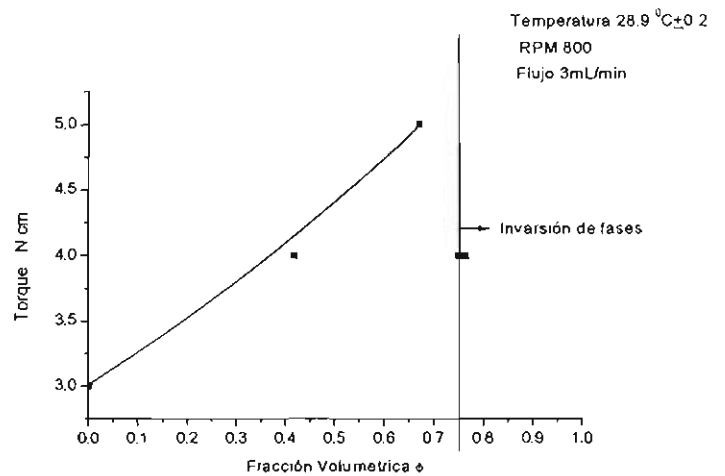


Figura 8.43 Inversión de fases. Emulsión 1 FL

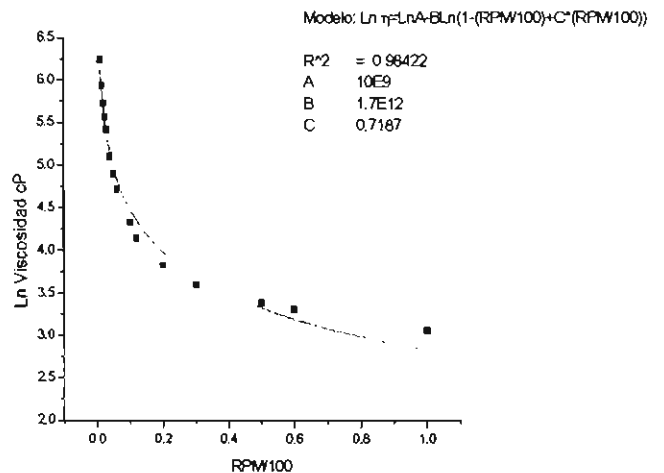
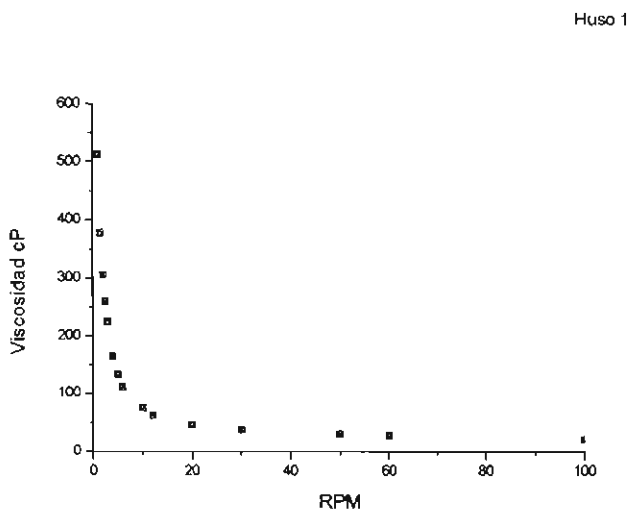


Figura 8.44 Viscosidad. Emulsión 1FL

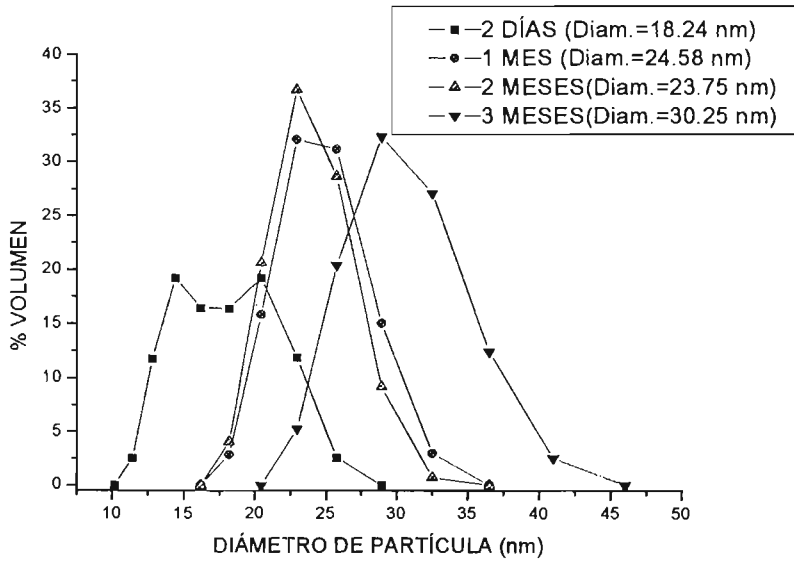


Figura 8.45 Distribución del tamaño de partícula.
Emulsión 1FL.

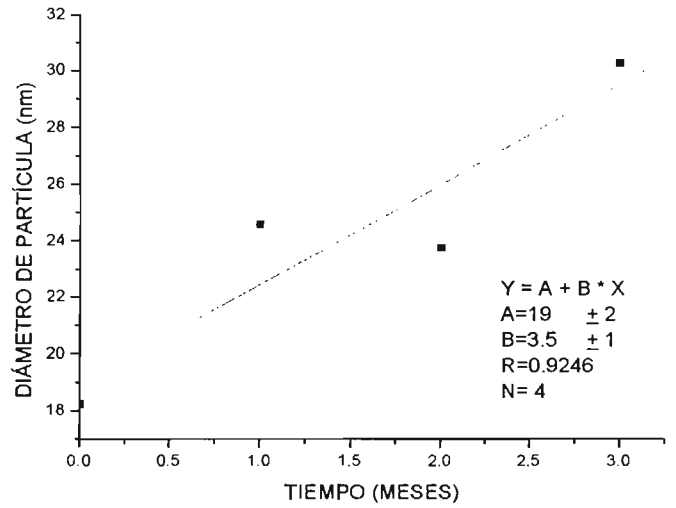


Figura 8.46 Velocidad de coalescencia.
Emulsión 1FL.

Emulsión 2 FL

Descripción
Blanco lechosa
Fluida
Tipo de emulsión Ac /Ag

Tabla 8.23. Cambio de torque respecto a la composición. Emulsión 2 FL.

Acuosa	Oleosa	T(80)/S(80)	Torque N cm
0	0.601	0.399	3
0.374	0.376	0.25	4
0.749	0.151	0.11	5
0.764	0.142	0.0944	4
0.782	0.131	0.0871	4

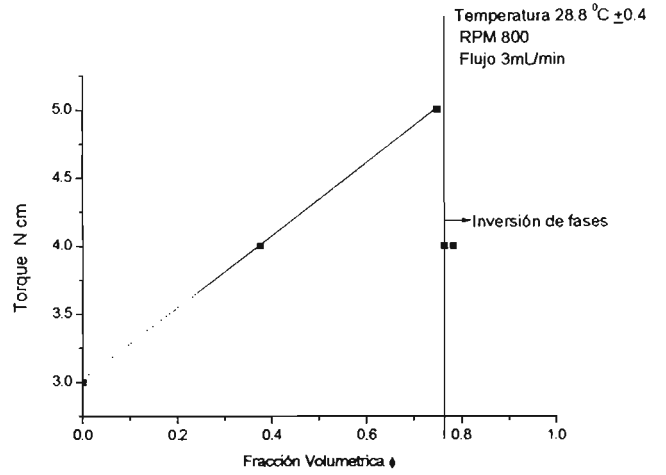


Figura 8.47 Inversión de fases. Emulsión 2 FL

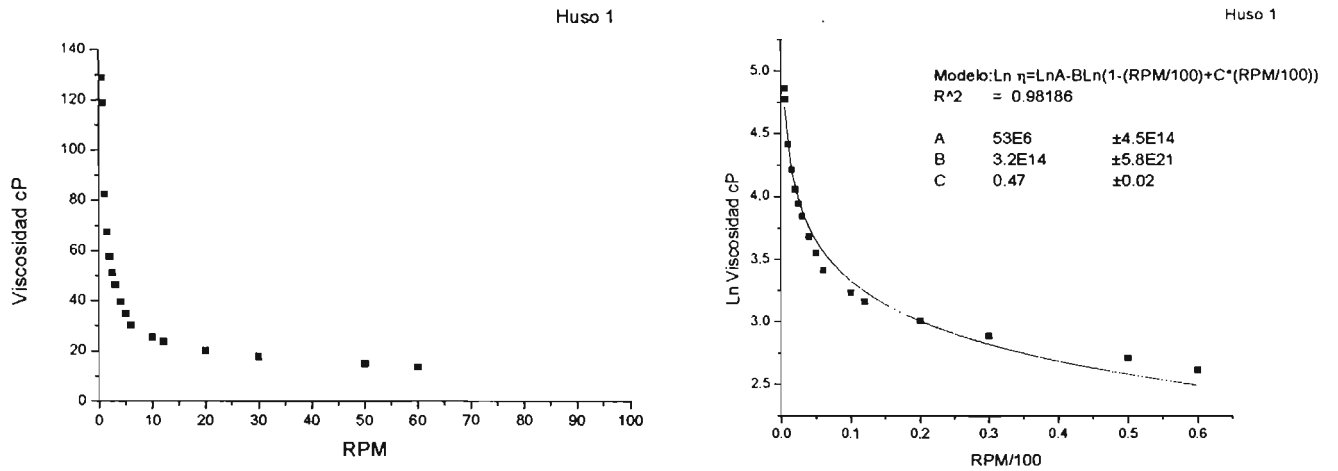


Figura 8.48 Viscosidad. Emulsión 2 FL

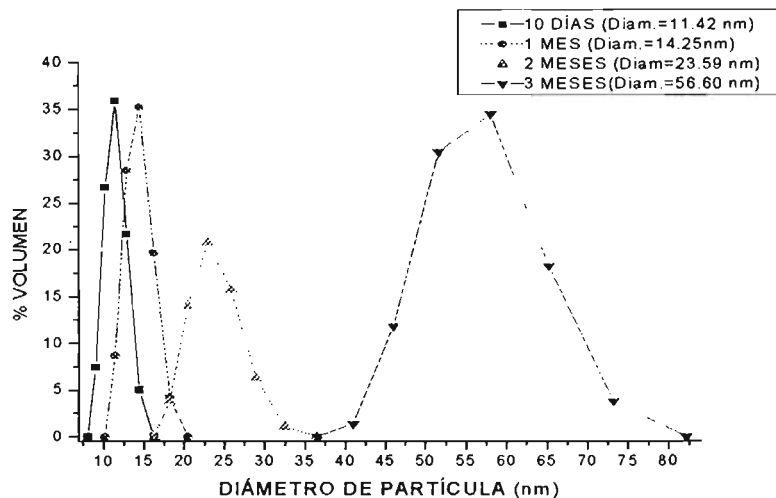


Figura 8.49 Distribución del tamaño de partícula. Emulsión 2FL.

Emulsión 3FL

Descripción
Blanco lechosa Fluida Tipo de emulsión Ac /Ag

Tabla 8.24. Cambio de torque respecto a la composición. Emulsión 3 FL.

Acuosa	Oleosa	T(80)/S(80)	Torque N cm
0	0.651	0.349	3
0.263	0.48	0.258	4
0.792	0.136	0.0728	5
0.801	0.129	0.0694	4
0.81	0.123	0.0663	4

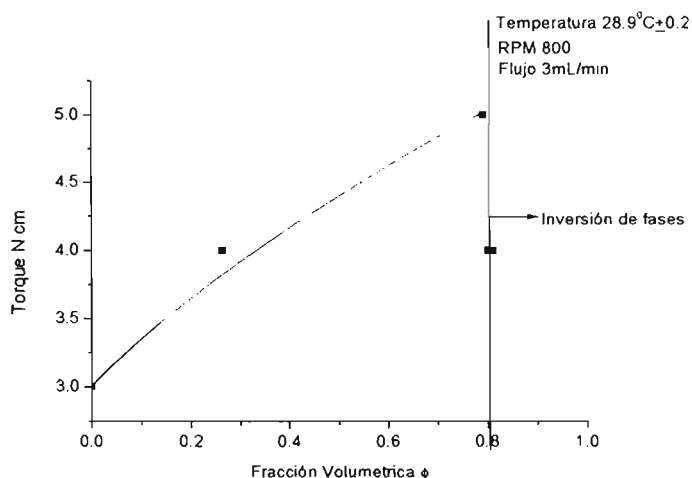


Figura 8.50 Inversión de fases. Emulsión 3 FL

F
i



Huso 1

Huso 1

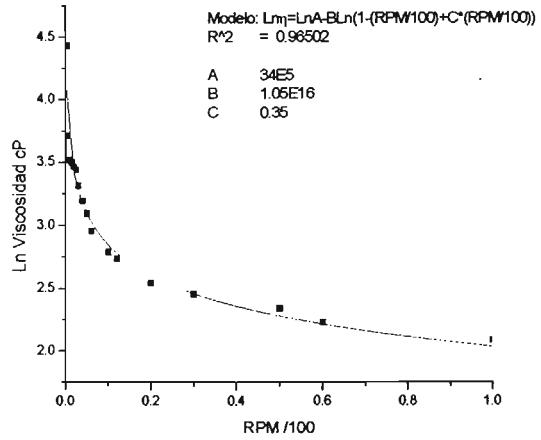
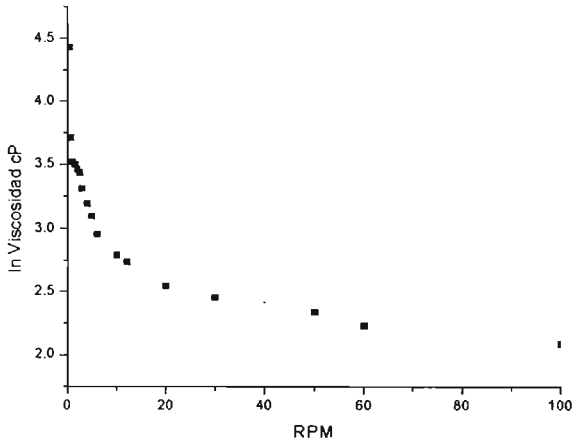


Figura 8.51 Viscosidad. Emulsión 3 FL

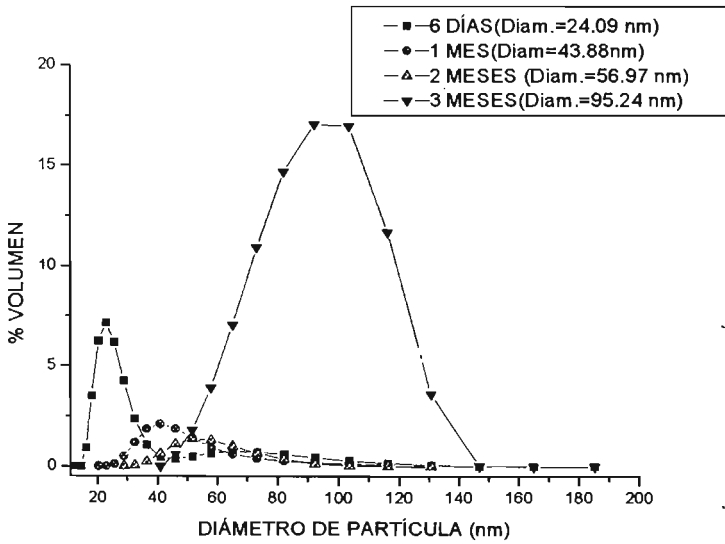


Figura 8.52 Distribución del tamaño de partícula. Emulsión 3FL.

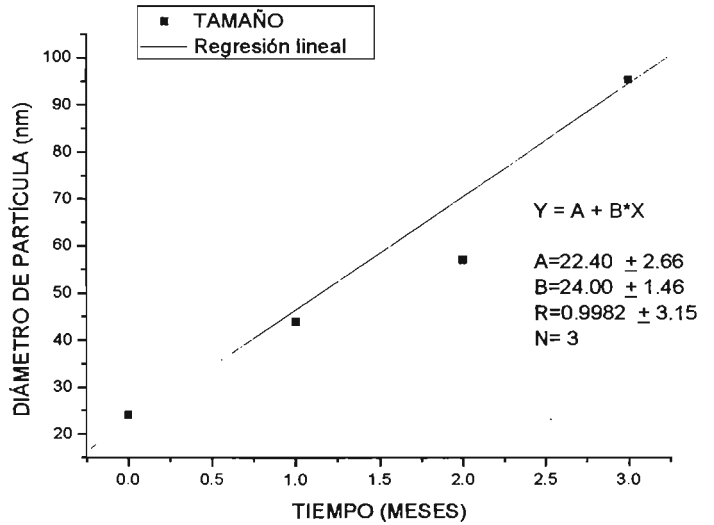


Figura 8.53 Velocidad de coalescencia. Emulsión 3FL.

Emulsión 4FL

Descripción
Blanco lechosa Fluida Tipo de emulsión Ac /Ag

Tabla 8.25. Cambio de torque respecto a la composición. Emulsión 4 FL.

Acuosa	Oleosa	T(80)/S(80)	Torque N cm
0	0.697	0.303	3
0.518	0.336	0.146	4
0.807	0.135	0.0586	4

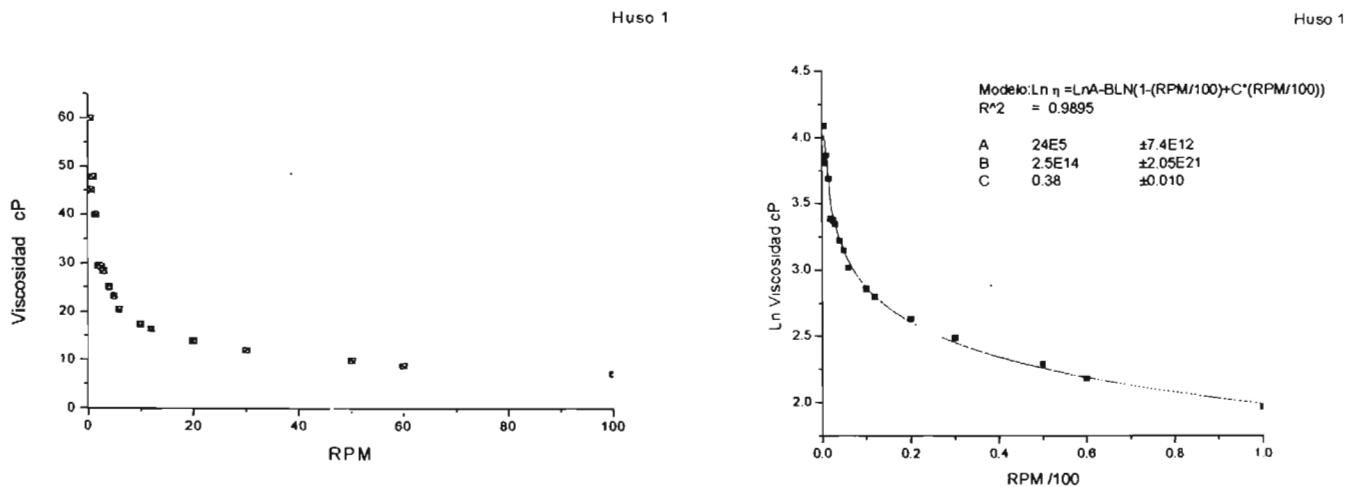


Figura 8.54 Viscosidad. Emulsión 4FL

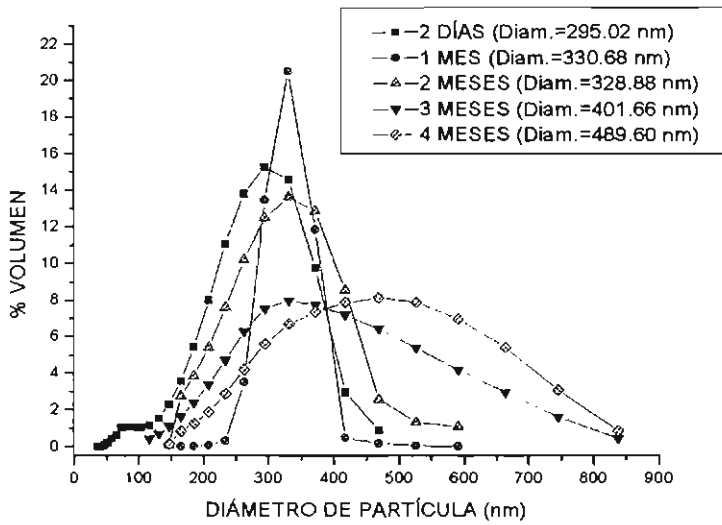


Figura 8.55 Distribución del tamaño de partícula. Emulsión 4FL.

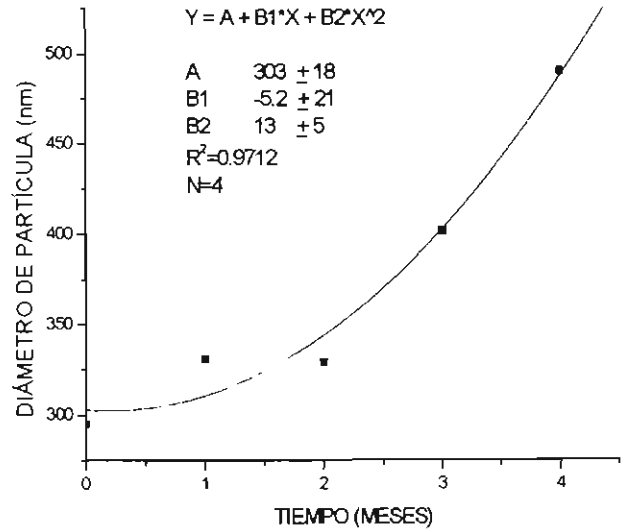


Figura 8.56 Velocidad de coalescencia. Emulsión 4FL.

Emulsión 5FL

Descripción
Blanco lechosa
Fluida
Tipo de emulsión Ac/Ag

Tabla 8.26. Cambio de torque respecto a la composición. Emulsión 5 FL.

Acuosa	Oleosa	T(80)/S(80)	Torque N cm
0	0.749	0.251	3
0.419	0.435	0.146	4
0.812	0.141	0.0474	5
0.824	0.132	0.0442	4
0.838	0.122	0.0407	4

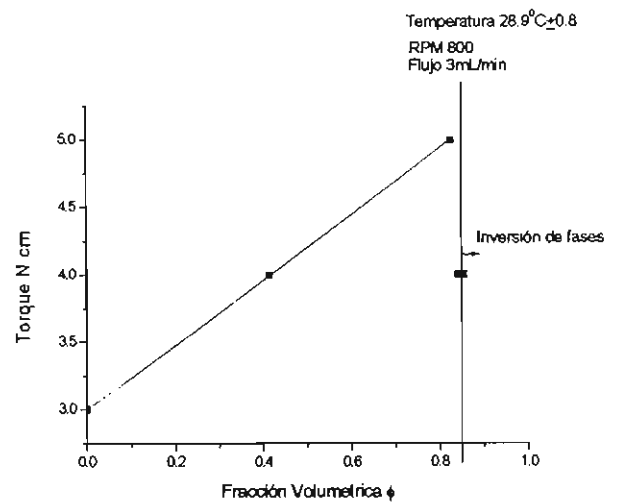


Figura 8.57 Inversión de fases. 5 FL

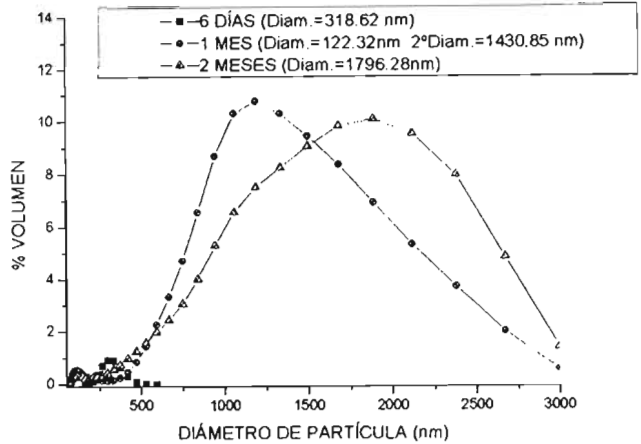
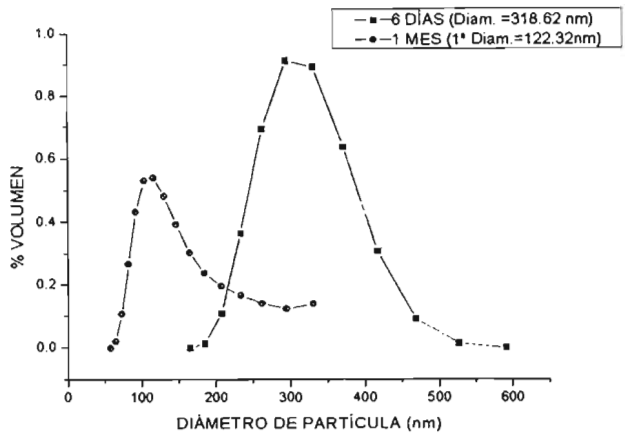


Figura 8.58 Distribución del tamaño partícula. Emulsión 5 FL.

Emulsión 6FL

Descripción
Blanco lechosa Fluida Tipo de emulsión Ac /Ag

Tabla 8.27. Cambio de torque respecto a la composición. Emulsión 6 FL.

Acuosa	Oleosa	T(80)/S(80)	Torque N cm
0	0.749	0.206	3
0.414	0.465	0.12	4
0.825	0.139	0.036	5
0.841	0.126	0.0326	4
0.855	0.115	0.0298	4

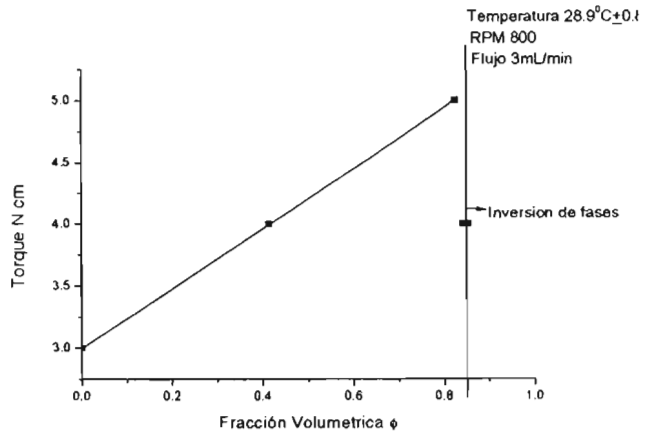


Figura 8.59 Inversión de fases. Emulsión 6 FL

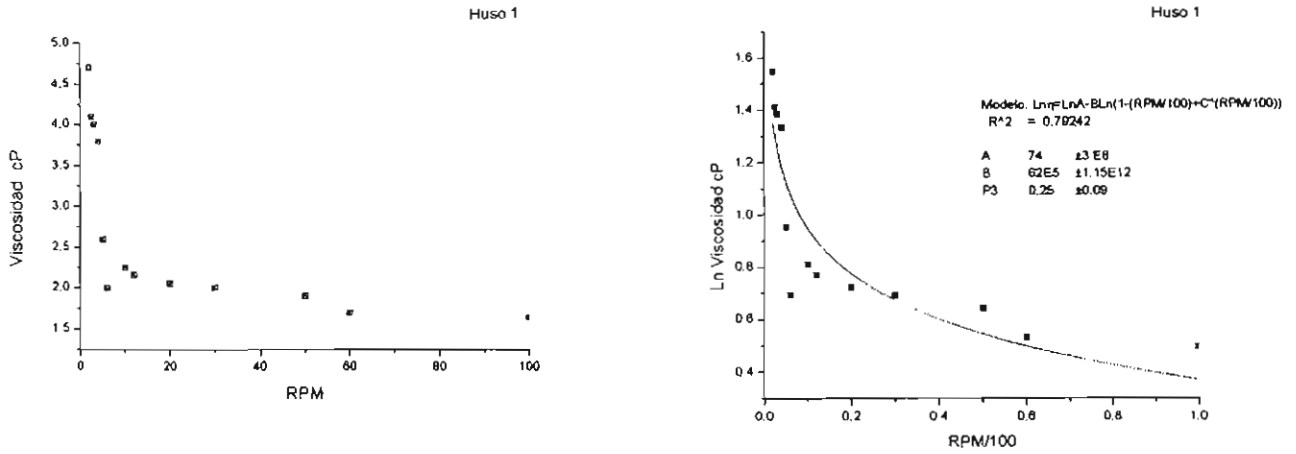


Figura 8.60 Viscosidad. Emulsión 6 FL

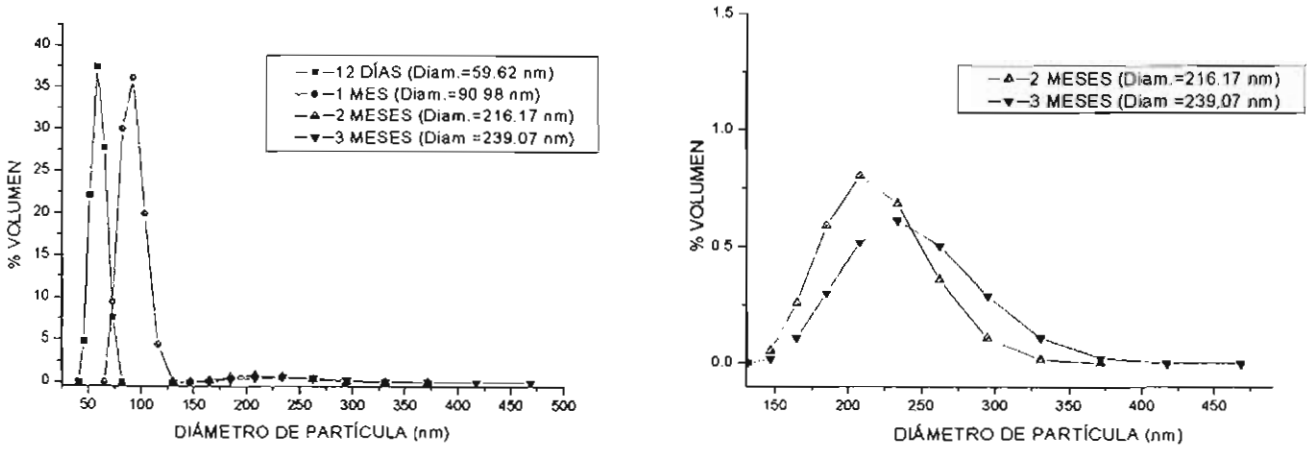


Figura 8.61 Distribución del tamaño de partícula. Emulsión 6 FL.

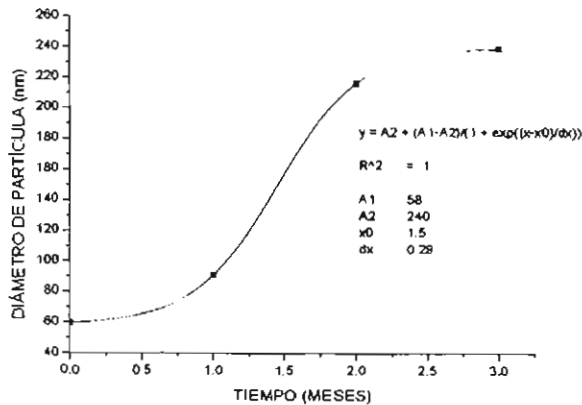


Figura 8.62 Velocidad de coalescencia. Emulsión 6 FL.

Tabla 8.28. Estabilidad en condiciones extremas de las emulsiones del diagrama pseudoternario. (Figura 8.42)

INVERSIÓN DE FASES con FÁRMACO Y d-LIMONENO			
EMULSIÓN	TEMPERATURA		
	25° C ± 5°	45° C	5° C
1FL	MB	S	B
2FL	B	B	B
3FL	MB	B	B
4FL	MB	B	B
5FL	NA	NA	B
6FL	S	S	B

Para la elaboración de emulsiones con el equipo LIGHTNIN®, Lab. Master™BK223116 fue necesario cambiar las condiciones de operación como son: RPM, el tipo de propela, así como un aumento del lote de fabricación. También fue necesario el cambio de la velocidad de flujo de aproximadamente 1 mL/min a 3 mL/min debido a la cantidad de emulsión elaborada; estas emulsiones tuvieron un mayor control del flujo a través del uso de una bomba peristáltica evitando así las variaciones de operación manual con la bureta enchaquetada. Con este equipo pudo detectarse la zona de inversión de fases conforme a los cambios de torque que son señalados en las figuras 8.22 y 8.42, donde se ubica el cambio de tipo de emulsión a una fracción volumétrica mayor al 0.7 de la fase acuosa obteniéndose emulsiones Ac/Ag. En general, las emulsiones presentan un comportamiento pseudoplástico, por lo que se pueden aplicar fácilmente sobre la piel, lo que permite su adsorción y su acondicionamiento.

Los resultados obtenidos en la distribución del tamaño de partícula de las emulsiones uno a seis muestran que la velocidad de coalescencia no es significativa debido a que no existe variación en el diámetro de partícula; excepto la emulsión 5 que muestra coalescencia a diferencia de las otras emulsiones que solo presentan floculación o cremado hasta los tres meses; resultados que son confirmados con las pruebas de estabilidad a condiciones extremas de la tabla 8.21 en donde las emulsiones uno y cuatro prometen estabilidad.

A partir de ubicar la zona de inversión de fases se procedió a la fabricación de emulsiones donde se adiciono en la fase oleosa el Ibuprofeno y el d-Limoneno, lo cual provoco disminución en los cambios de torque durante el proceso de emulsificación. Las graficas de velocidad de coalescencia de estas emulsiones no predice este fenómeno ya que el aumento del tamaño de partícula no es relevante, resultados que se ratifican en las pruebas de estabilidad a condiciones extremas de la tabla 8.28, donde la mayoría garantiza estabilidad, excepto la formulación 5FL.

Posterior a estos resultados, se efectuaron variaciones al proceso buscando mejorar las formulaciones, el primer cambio realizado es la incorporación de un cotensoactivo en la fase acuosa obteniendo en su mayoría emulsiones estables con y sin el fármaco y el promotor de permeación en piel que tienen una apariencia blanco lechosa (1C y 2C) y una blanco azulada (1CF y 2CF). La segunda variación fue incorporar cada uno de los tensoactivos con su fase afín, método que no resulta factible para el proceso de emulsificación ya que las emulsiones 1*A y 2*A presentan coalescencia y las emulsiones con Ibuprofeno y el d-Limoneno muestran que la 1*AF tiene floculación y la 2*AF promete estabilidad. Finalmente se incorporo el Tween®80 en la fase acuosa con el cotensoactivo, donde se obtuvieron emulsiones que presentan cremado.

8.4 Mejoramiento de las formulaciones.

Las formulaciones que se presentan están desarrolladas cambiando algunas variables para mejorar el proceso de emulsificación, siguiendo la técnica de inversión de fases.

Emulsión1.- Utilizando un cotensoactivo (1C)

Descripción
Blanco lechosa Fluida Tipo de emulsión Ac/ Ag

Tabla 8.29. Cambio de torque respecto a la composición. Emulsión 1C.

Acuosa	Oleosa	T(80)/S(80)	Torque N cm
0	0.6	0.4	3
0.193	0.485	0.323	4
0.568	0.259	0.173	5
0.642	0.215	0.143	6
0.649	0.184	0.122	5
0.733	0.16	0.107	4
0.749	0.151	0.1	3
0.782	0.131	0.0871	3

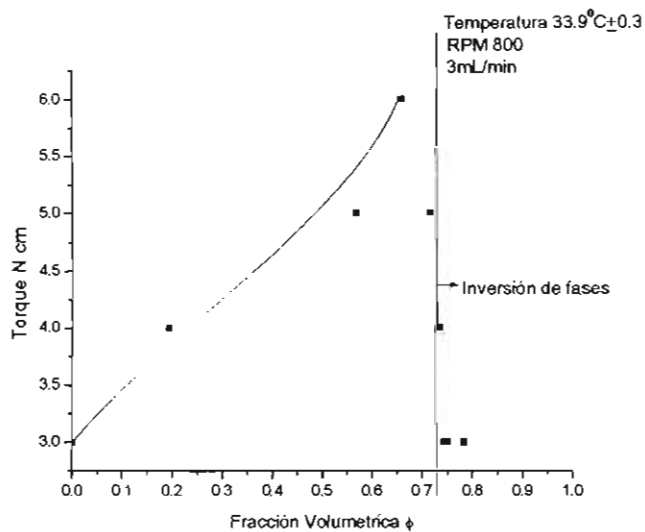


Figura 8.63 Inversión de fases. Emulsión 1C.

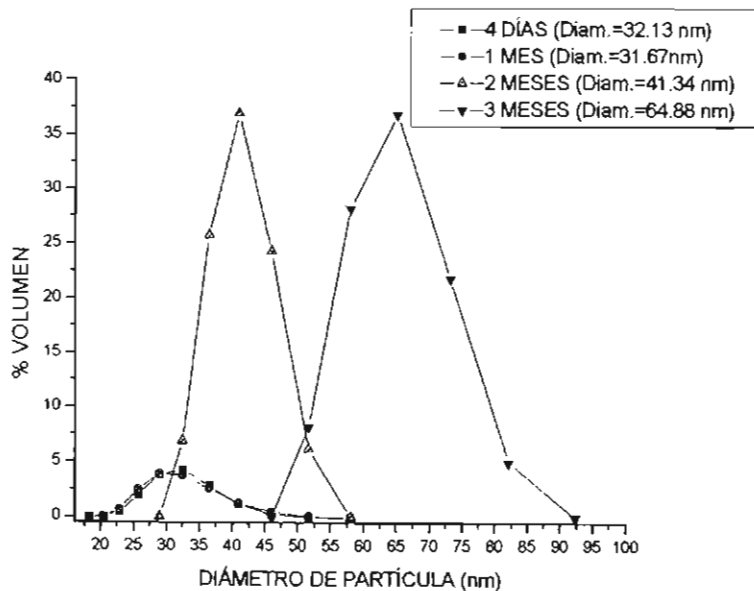


Figura 8.64 Distribución de Tamaño de partícula de la emulsión 1 C.

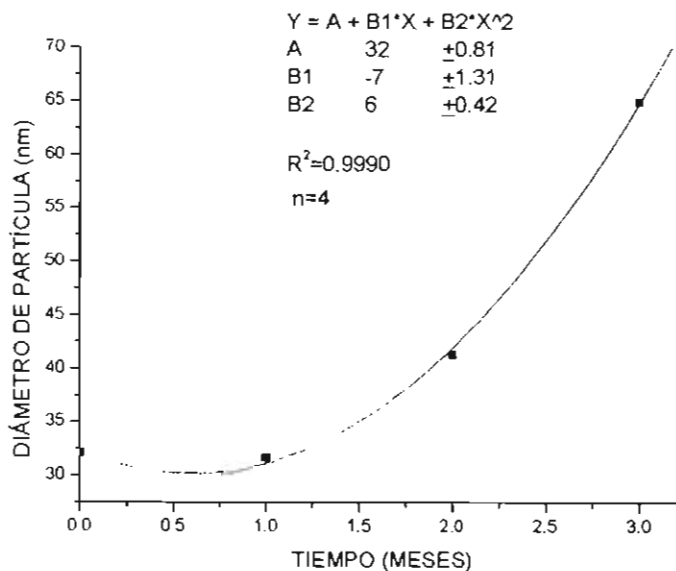


Figura 8.65 Velocidad de coalescencia. Emulsión 1C.

Emulsión 2.- Utilizando un cotensoactivo (2C)

Descripción

Blanco lechosa
 Fluida
 Tipo de emulsión Ac/ Ag

Tabla 8.30. Cambio de torque respecto a la composición. Emulsión 2C.

Acuosa	Oleosa	T(80)/S(80)	Torque N cm
0	0.695	0.305	3
0.263	0.513	0.225	4
0.655	0.24	0.105	5
0.732	0.186	0.0818	6
0.769	0.161	0.0706	5
0.775	0.156	0.0687	4
0.781	0.152	0.0669	4

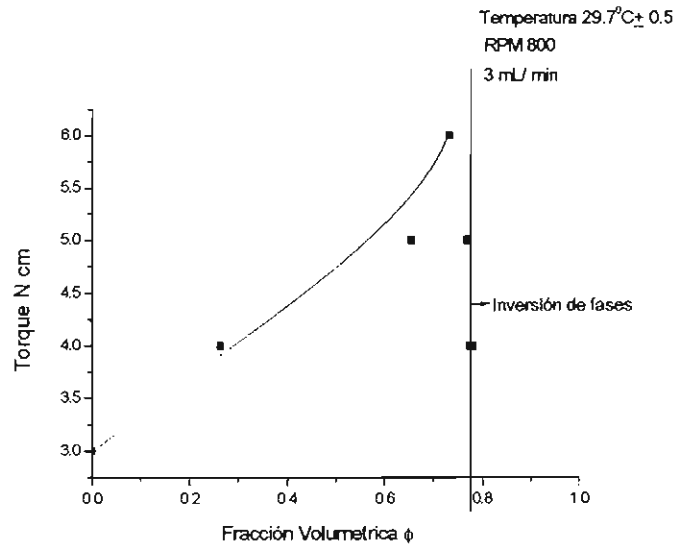


Figura 8.66 Inversión de fases. Emulsión 2C.

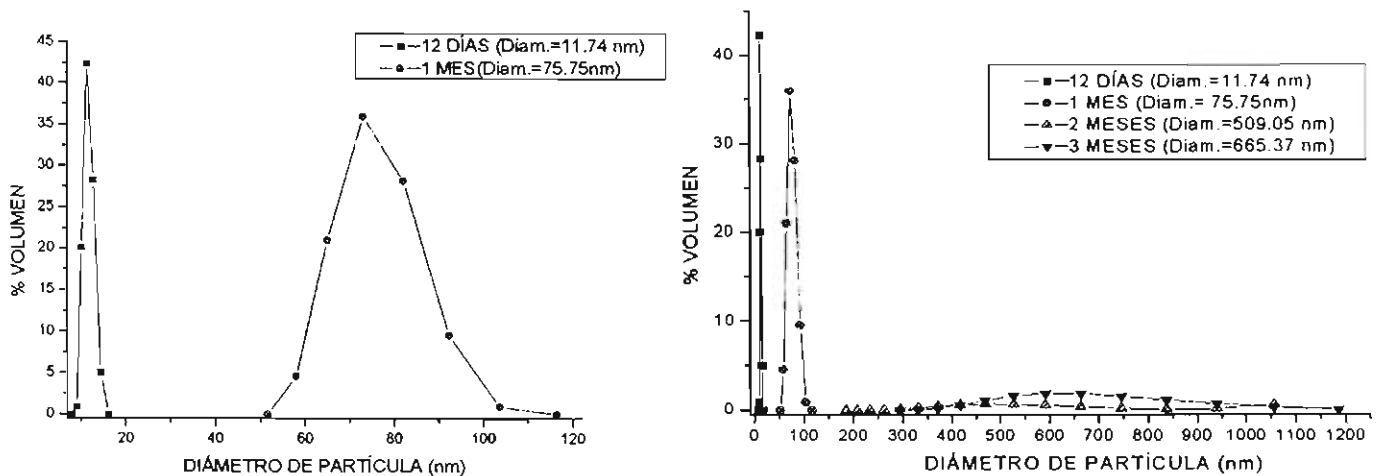


Figura 8.67 Distribución del tamaño de partícula. Emulsión 2 C.

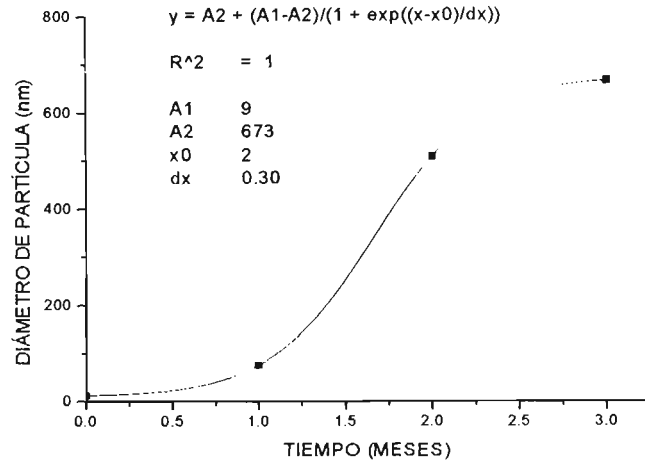


Figura 8.68 Velocidad de coalescencia. Emulsión 2C.

Emulsión3.- Utilizando Cotensoactivo, Fármaco y d-Limoneno. (1CF)

Descripción
Blanco azulada
Fluida
Tipo de emulsión Ac/ Ag

Tabla 8.30. Cambio de torque respecto a la composición. Emulsión 1CF.

Acuosa	Oleosa	T(80)/S(80)	Torque
0	0.595	0.405	3
0.192	0.481	0.327	4
0.775	0.134	0.0911	5
0.786	0.127	0.0865	4
0.792	0.124	0.0844	4

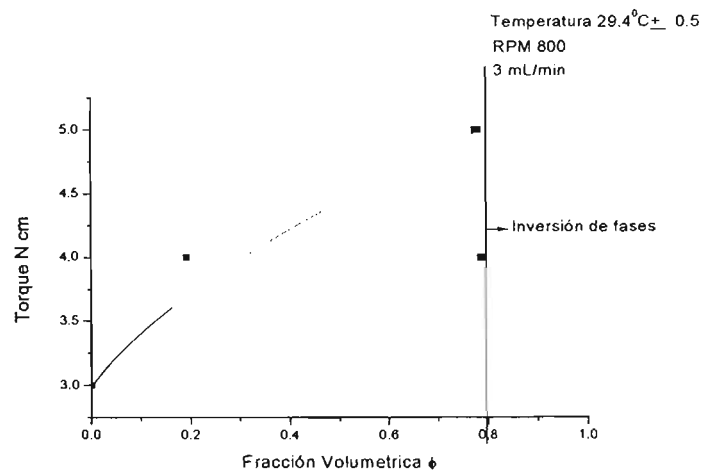


Figura 8.69 Inversión de fases. Emulsión 1CF.

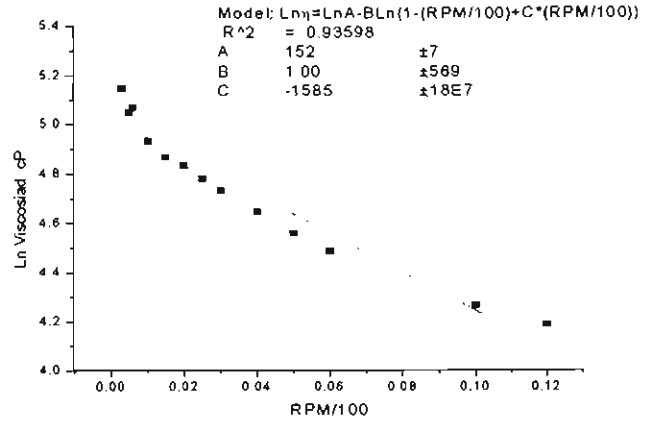
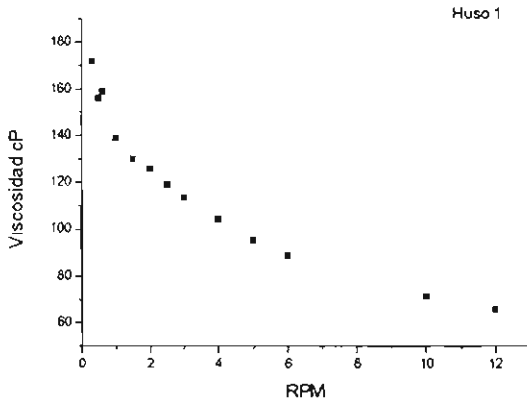


Figura 8.70 Viscosidad. Emulsión ICF

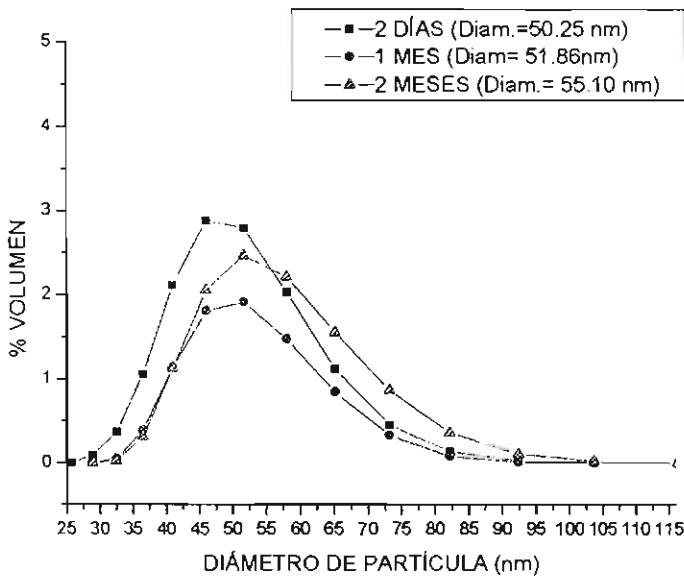


Figura 8.71 Distribución del tamaño de partícula. Emulsión ICF.

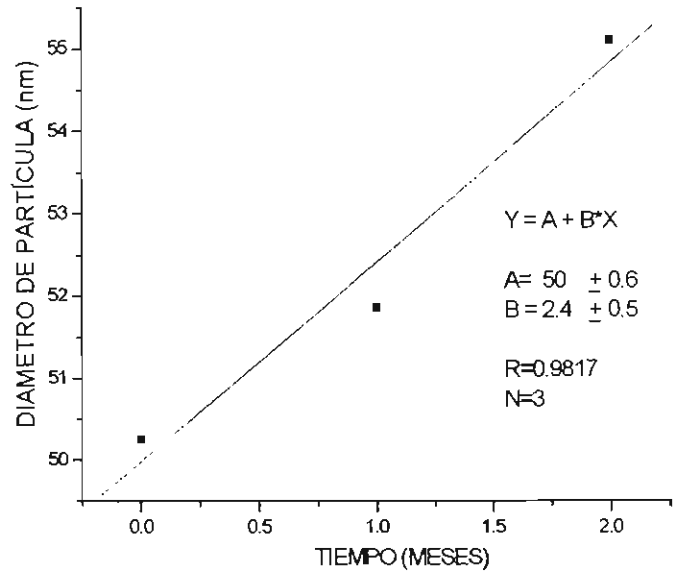


Figura 8.72 Velocidad de coalescencia. Emulsión ICF.

Emulsión 4.- Utilizando Cosolvente, Fármaco y d-Limoneno. (2CF)

Descripción
Blanco azulada Fluida Tipo de emulsión Ac/ Ag

Tabla 8.31. Cambio de torque respecto a la composición de cada una de las fases de la emulsión 2CF.

Acuosa	Oleosa	T(80)/S(80)	Torque N cm
0	0.7	0.3	3
0.519	0.337	0.144	4
0.793	0.145	0.062	4

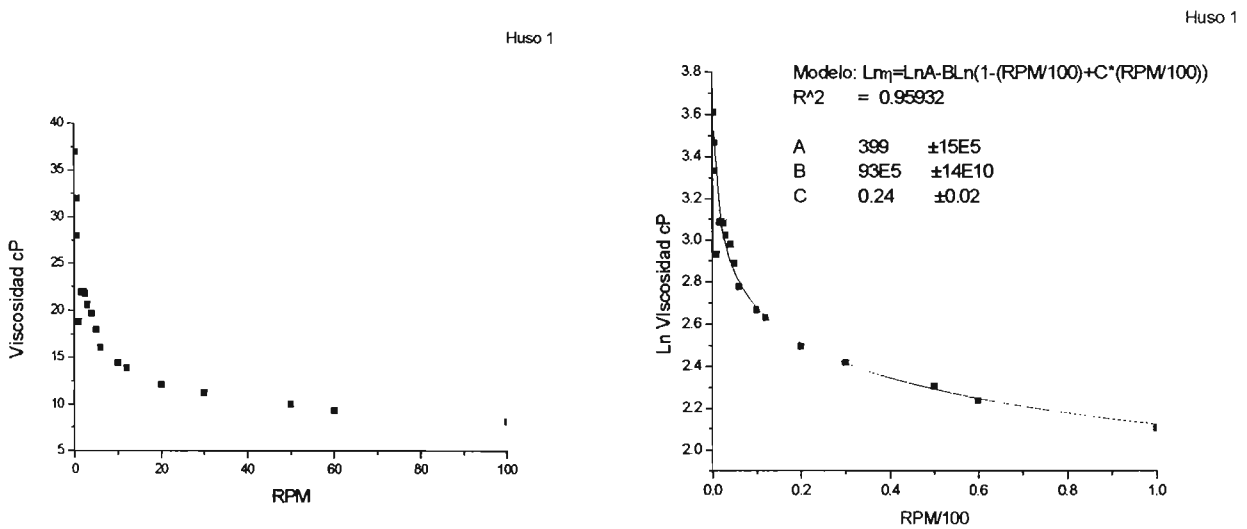


Figura 8.73 Viscosidad. Emulsión 2CF

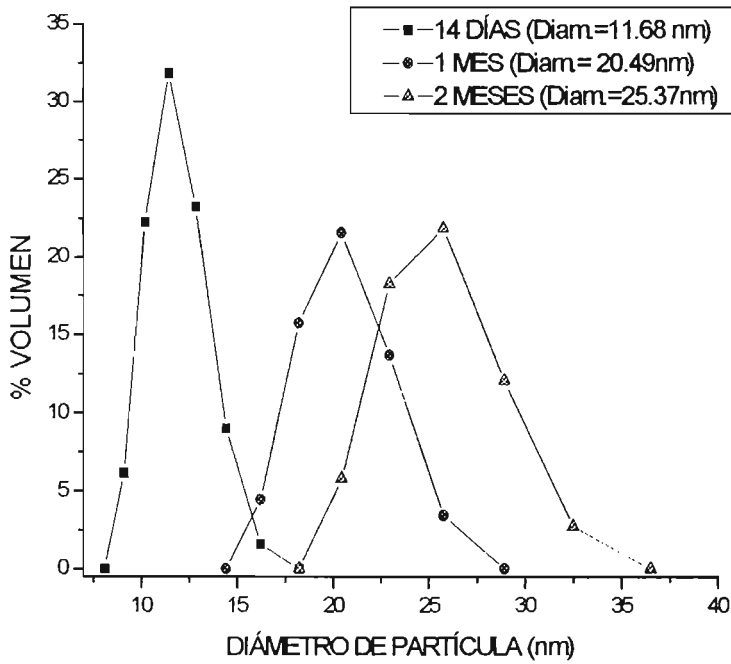


Figura 8.74 Distribución del tamaño de partícula. Emulsión 2CF

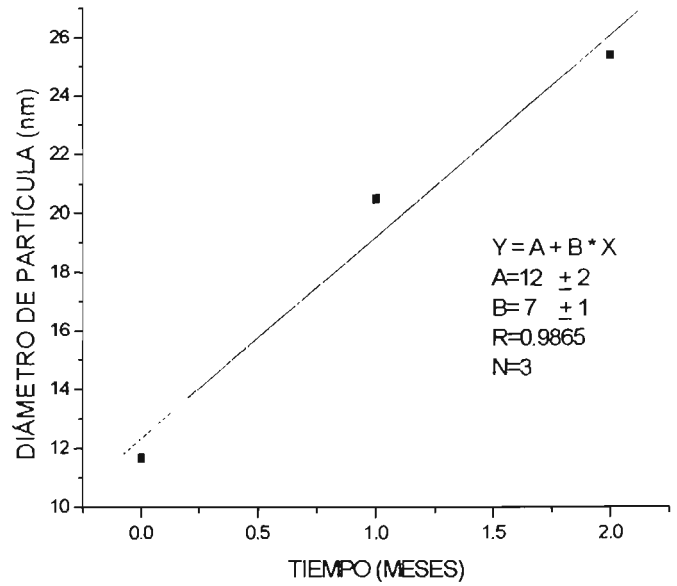


Figura 8.75 Velocidad de coalescencia. Emulsión 2CF.

Emulsión 5.- (1*A)

Descripción
Blanco lechosa
Fluida
Tipo de emulsión Ac/ Ag

Tabla 8.32. Cambio de torque respecto a la composición. Emulsión 1*A.

Acuosa	Oleosa	T(80)/S(80)	Torque N cm
0	0.6	0.4	3
0.455	0.327	0.218	4
0.715	0.171	0.114	5
0.749	0.151	0.101	5

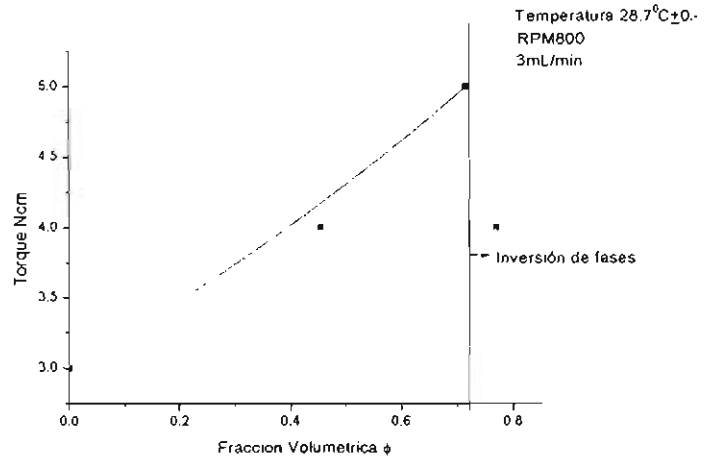


Figura 8.76 Inversión de Fases. Emulsión 1*A.

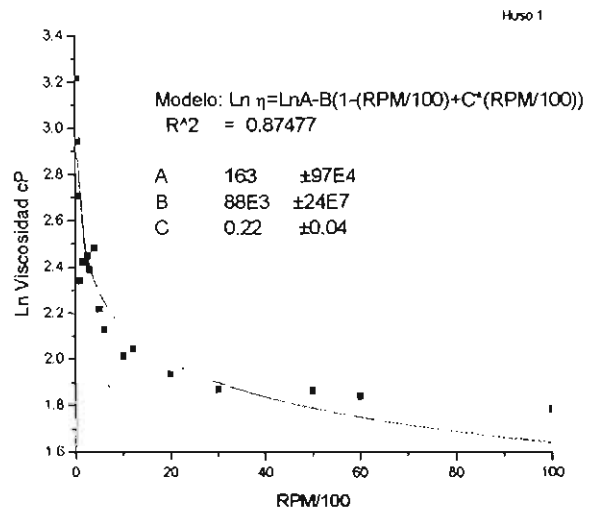
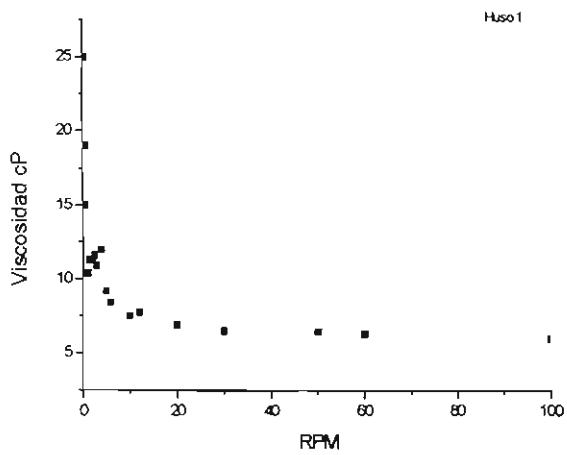


Figura 8.77 Viscosidad. Emulsión 1*A

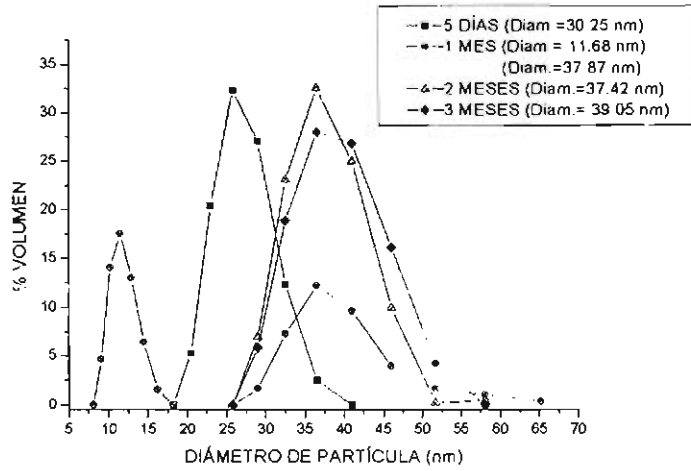


Figura 8.78 Distribución del tamaño de partícula. Emulsión 1*A.

Emulsión 6.- (2*A)

Descripción
Blanco lechosa
Fluida
Tipo de emulsión Ac/ Ag

Tabla 8.33. Cambio de torque respecto a la composición. Emulsión 2*A.

Acuosa	Oleosa	T(80)/S(80)	Torque N cm
0	0.697	0.303	3
0.545	0.318	0.138	4
0.725	0.192	0.0833	4

Huso 1

Huso 1

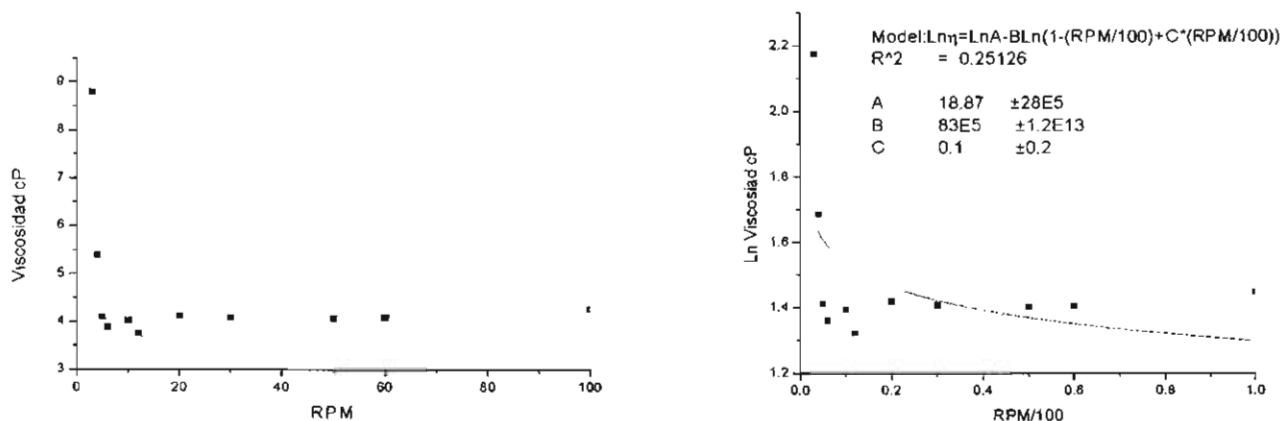


Figura 8.79 Viscosidad. Emulsión 2*A

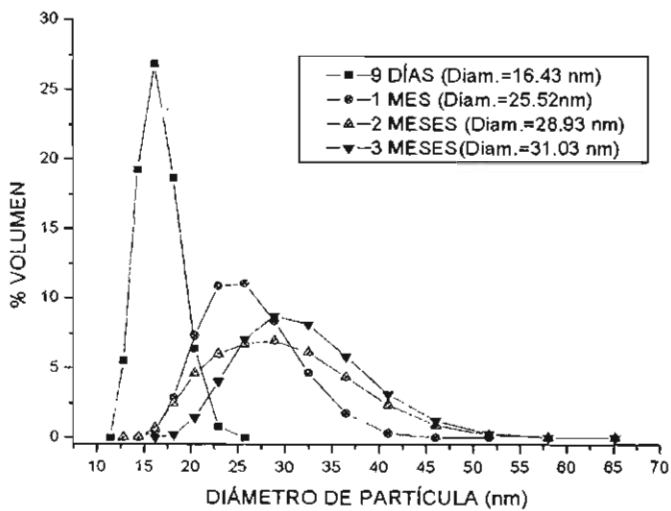


Figura 8.80 Distribución del tamaño de partícula. Emulsión 2*A.

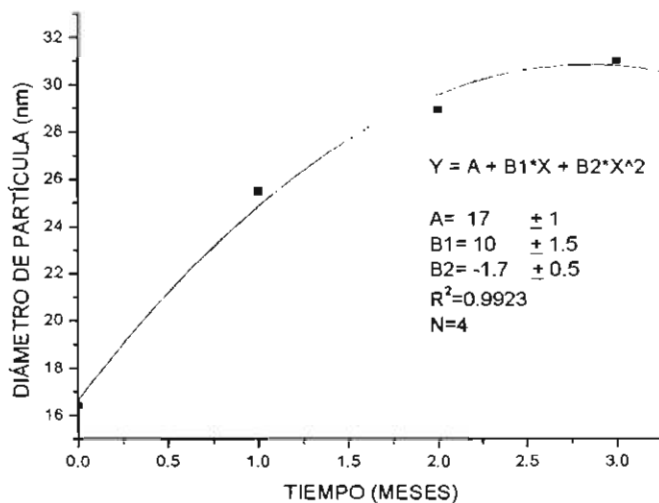


Figura 8.81 Velocidad de coalescencia. Emulsión 2*A.

Emulsión 7.- Con Fármaco y Limoneno (1*AF)

Descripción
Blanco azulada
Fluida
Tipo de emulsión Ac/ Ag

Tabla 8.34. Cambio de torque respecto a la composición. Emulsión 1*AF.

Acuosa	Oleosa	T(80)/S(80)	Torque N cm
0	0.603	0.397	3
0.487	0.309	0.204	4
0.713	0.173	0.114	4

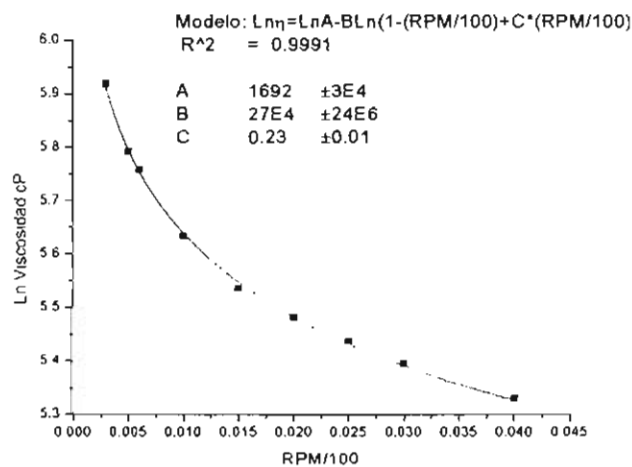
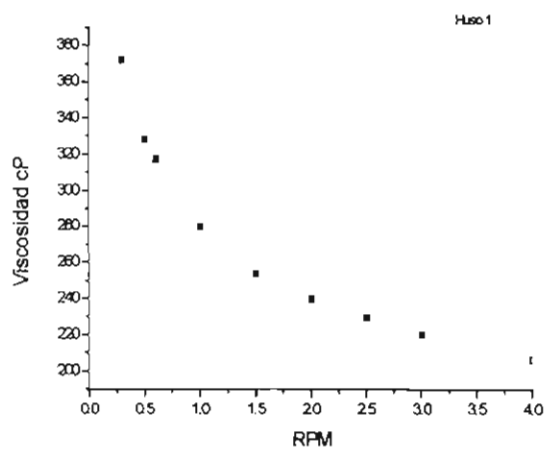


Figura 8.82 Viscosidad. Emulsión 1*AF

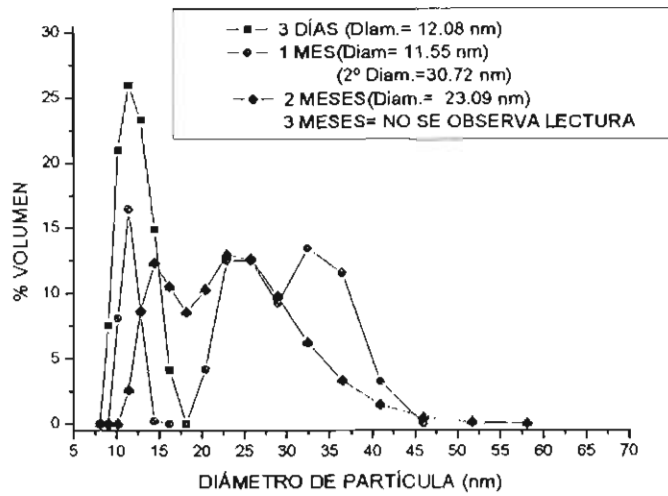


Figura 8.83 Distribución del tamaño de partícula. Emulsión 1*AF.

Emulsión 8.- Con Fármaco y Limoneno (2*AF)

Descripción
Blanco lechosa Fluida Tipo de emulsión Ac/ Ag

Tabla 8.35. Cambio de torque respecto a la composición. Emulsión 2*AF.

Acuosa	Oleosa	T(80)/S(80)	Torque N cm
0	0.691	0.307	3
0.516	0.334	0.148	4
0.723	0.192	0.0851	4

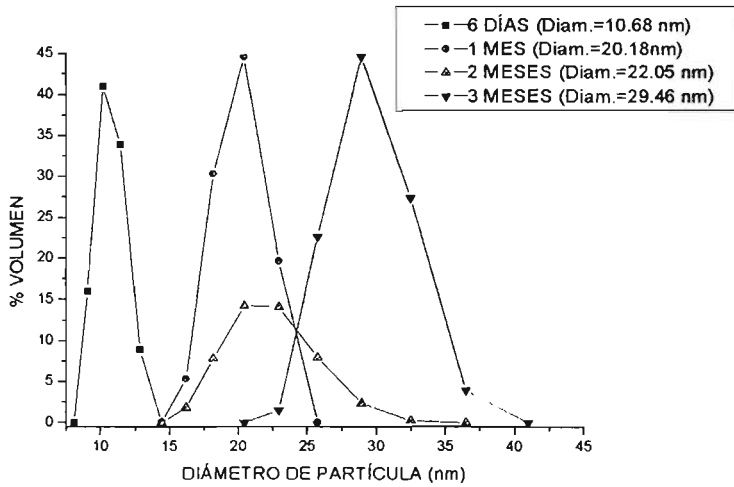


Figura 8.84 Distribución del tamaño de partícula. Emulsión 2*AF.

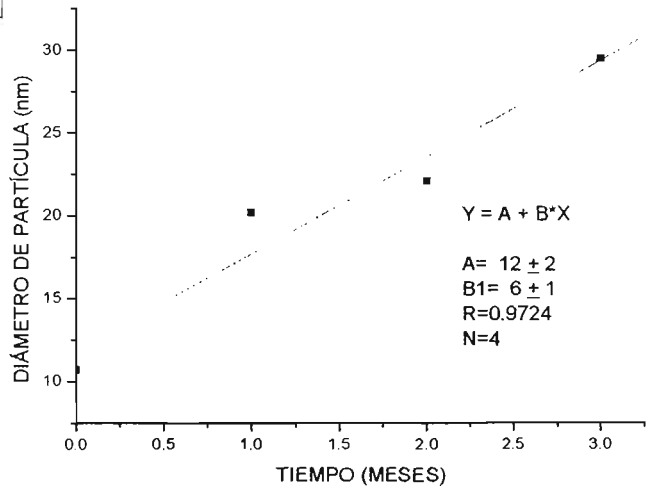


Figura 8.85 Velocidad de coalescencia. Emulsión 2*AF.

Emulsión 9.- Optimización, utilizando Cotensoactivo, Fármaco y Limoneno (1*ACF)

Descripción
Blanco lechosa
Fluida
Tipo de emulsión Ac/ Ag

Tabla 8.35. Cambio de torque respecto a la composición. Emulsión 1*ACF.

Acuosa	Oleosa	T(80)/S(80)	Torque N cm
0	0.603	0.397	3
0.704	0.179	0.118	4
0.748	0.1525	0.1	5
0.781	0.132	0.0871	5

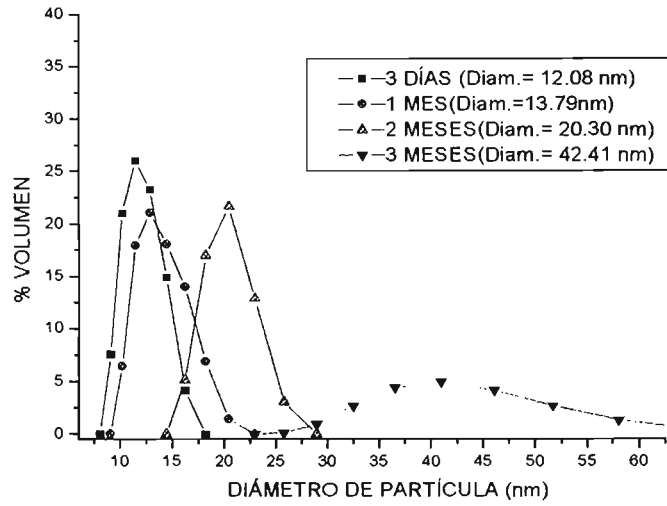


Figura 8.86 Distribución de Tamaño de partícula de la emulsión 1*ACF.

Emulsión 10.- Con Cosolvente, Fármaco y Limoneno (2*ACF)

Descripción
Blanco azulada
Fluida
Tipo de emulsión Ac/ Ag

Tabla 8.36. Cambio de torque respecto a la composición. Emulsión 2*ACF.

Acuosa	Oleosa	T(80)/S(80)	Torque N cm
0	0.692	0.308	3
0.372	0.435	0.193	4
0.748	0.175	0.077	4

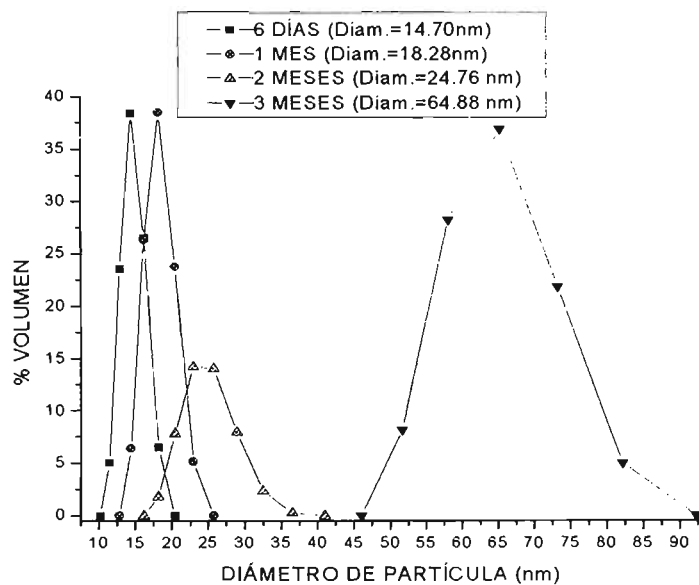


Figura 8.87 Distribución del tamaño de partícula. Emulsión 2*ACF

Tabla 8. 37 Estabilidad acelerada de las emulsiones en los procesos de optimización.

EMULSIÓN	INVERSIÓN DE FASES (CON COSOLVENTE)		
	25° C ± 5°	45° C	5° C
1C	B	MB	MB
2C	B	B	MB
INVERSIÓN DE FASES (CON COSOLVENTE-FÁRMACO-LIMONENO)			
1CF	B	B	MB
2CF	B	B	MB
INVERSIÓN DE FASES (MEJORAMIENTO)			
1*A	NA	S	S
2*A	NA	NA	B
INVERSIÓN DE FASES (MEJORAMIENTO-FÁRMACO-LIMONENO)			
1*AF	S	S	B
2*AF	MB	MB	MB
INVERSIÓN DE FASES (MEJORAMIENTO-FÁRMACO-LIMONENO-COSOLVENTE)			
1*AFC	B	B	MB
2*AFC	B	B	MB

CAPÍTULO 9

CONCLUSIONES

Se lograron obtener emulsiones estables y microemulsiones aceite en agua (Ac/Ag) con una composición de 2.5% p/p ibuprofeno y 2.5% p/p d-limoneno, destinadas a obtener un efecto terapéutico antiinflamatorio de aplicación tópica.

Las emulsiones elaboradas tienen apariencia blanco lechosa u opalescente, presentan un comportamiento pseudoplástico y una distribución de tamaño de partícula uniforme.

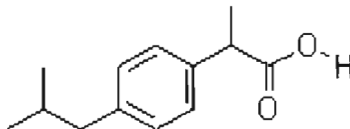
Los tensoactivos fueron seleccionados por su baja irritabilidad en piel y su aprobación en la industria farmacéutica, cosmética y alimenticia. Aplicando la teoría de momentos se optimizó el intervalo de opciones de la mezcla de tensoactivos para la base oleosa que se utilizó, por lo tanto se disminuyó el tiempo y recursos en el desarrollo del proyecto.

La distribución del tamaño de partícula en función del tiempo permite pronosticar la estabilidad de las emulsiones, de acuerdo fenómeno de superficies curvas expuesto por la ecuación de Youg Laplace.

Mediante los diagramas pseudoternarios fue posible diseñar y ubicar diferentes trayectorias en el diseño experimental, para la fabricación de emulsiones en las diferentes etapas.

El fenómeno de adsorción presente en la interfase aceite agua muestra la contribución principal para comprender criterios de emulsificación en términos del proceso de inversión de fases, el orden de adición de los componentes de la formulación, la temperatura del proceso, el tipo y velocidad de agitación y la concentración del fármaco.

Para estudios subsiguientes es preciso determinar, a través de un protocolo, parámetros como uniformidad de dosis, estabilidad del Fármaco, prueba de eficacia de conservadores y/o valoración de los mismos, límites microbianos, prueba de irritabilidad y permeación en piel.

IBUPROFENO

Sinónimos: Ácido α -metil-4-(2-metilpropil) benceno acético, ácido 2-(4-isobutilfenil) propiónico, ácido isobutil α -metilfenilacético

CAS No: 15687-27-1

Fórmula Molecular: C₁₃H₁₈O₂ **Peso Molecular:** 206.28 g/mol

Seguridad: Dañino. Posible riesgo para niños. Los individuos con el síndrome de asma, urticaria y sensibilidad al ácido acetilsalicílico, están bajo riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad al Ibuprofeno.

Características físicas y químicas: Polvo cristalino blanco o cristales sin color. Prácticamente insoluble en agua, soluble en acetona, en metanol y cloruro de metileno. Se disuelve en soluciones diluidas de carbonatos e hidróxidos alcalinos. Ángulo de rotación óptica: -0.05° a +0.05°. Detección en espectrofotómetro a 220 nm. Punto de fusión: 75-77°C. pKa: 4.41 \pm 0.20.

Estabilidad y Reactividad: El S-(+) enantiómero es el responsable de los efectos del Ibuprofeno, en estado sólido, es considerablemente estable cuando esta sujeto al ambiente y a pruebas de estabilidad acelerada. Menos del 0.1% de degradación es observada a pesar de la exposición de varios meses a las condiciones ambientales. En solución ha sido mostrado ser relativamente estable incluso cuando ha sido expuesto a condiciones severas como a soluciones 1N de NaOH, 1N HCl, o 50% de H₂O₂.

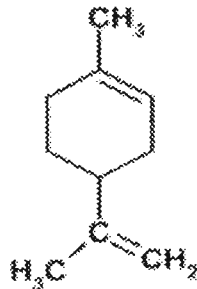
Interacciones medicamentosas: Debe ser administrado con precaución en pacientes que están siendo manejados con derivados de la cumarina, debido a su elevado grado de unión con la albúmina plasmática, puede desplazar a los hipoglucemiantes orales y la warfarina de tal manera que es importante valorar las dosificaciones de estos últimos cuando se administran conjuntamente. Puede reducir los efectos diuréticos y natriuréticos de la furosemida tanto como los efectos antihipertensivos de las tiazidas, de los bloqueadores beta, prazosina y captopril, posiblemente por inhibición de la síntesis de prostaglandinas en los riñones

Información Toxicológica: DL₅₀ en perros: 600mg/kg.

APLICACIÓN EN FORMULACIONES FARMACÉUTICAS.

El Ibuprofeno es un excelente antiinflamatorio y analgésico, utilizado para el tratamiento de estados dolorosos, acompañados de inflamación significativa, como artritis reumatoide leve y alteraciones musculoesqueléticas (osteoartritis, lumbago, bursitis, tendinitis, hombro doloroso, esguinces, torceduras, etc.). Se utiliza para el tratamiento del dolor moderado en postoperatorio, en dolor dental, postepisiotomía, dismenorrea primaria, dolor de cabeza.

LIMONENO



Sinónimos: Limoneno 99%, Limoneno 145, (+)-p-Meta-1,8-dieno, (R)-(+)-4-isopropenil-1-metil-1-ciclohexano.

CAS No.: 5989-27-5

Fórmula Molecular: C₁₀H₁₆

Peso Molecular : 136.23 g/mol

Seguridad: Irritante para la piel. Puede causar sensibilización al contacto con la piel. Peligroso para el ambiente, muy tóxico para organismos acuáticos.. Inflamable. No corrosivo.

Características físicas y químicas: Líquido transparente. Olor como el limón. Soluble en alcohol y éter, insoluble en agua. Densidad: 0.8405g/mL. Punto de ebullición: 175.4-176°C. Índice de refracción a 20°C:1.47-1.474. Punto de inflamación:48 °C. Presión de vapor: 20 torr. Gravedad específica:0.838.

Estabilidad y Reactividad: Normalmente estable. Puede oxidarse y formar una pequeña película en presencia de aire.

Incompatibilidad: Agentes oxidantes que incrementan el riesgo de fuego y explosión. El pentafluoruro de yodo reacciona con el limoneno.

Información Toxicológica: DL₅₀ en ratas: 4400 mg/kg.

APLICACIÓN EN FORMULACIONES FARMACÉUTICAS.

El limoneno se utiliza como saborizante, fragancia, promotor de permeación en piel.

ACEITE MINERAL (NF 130)

Sinónimos: Parafina líquida, petrolato líquido.

CAS No.: -----

Fórmula Molecular: ----- **Peso Molecular :** -----

Seguridad: Para la FDA es considerado seguro para uso directo en los alimentos y cosméticos. El uso crónico puede deteriorar el apetito e interferir la absorción de vitaminas liposolubles.

Características físicas y químicas: Líquido viscoso transparente. Sin olor y sabor. Soluble en benceno, cloroformo, éter, insoluble en agua, glicerina y alcohol. Miscible con la mayoría de aceites con excepción del aceite de castor. La adición de pequeñas cantidades de tensoactivo promueven su solubilización. Tensión superficial: 35 dinas/cm a 25°C. Índice de refracción: 1.4577 a 1.4774 a 20°C. Gravedad específica: 0.845 a 0.905.

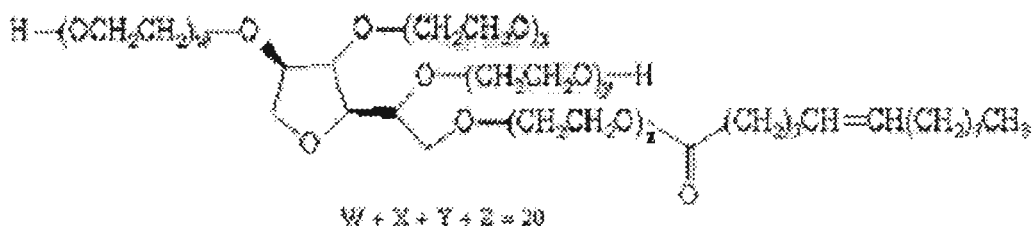
Estabilidad y Reactividad: Cuando es expuesto a la luz y al calor, el aceite mineral presenta varias reacciones, pero la más común es la oxidación. De la oxidación se producen aldehídos y ácidos orgánicos que provocan que el aceite presente olor. Se puede agregar un estabilizador como el tocoferol por su función como antioxidante.

Incompatibilidad: Con oxidantes fuertes.

APLICACIÓN EN FORMULACIONES FARMACÉUTICAS.

USO	CONC. (%)
Ingrediente en ungüentos, cremas y emulsiones.	Tanto como se requiera
Solvente para cápsulas de gelatina para fabricación de medicamentos.	Tanto como se requiera

POLISORBATO 80 (TWEEN80®)



Sinónimos: Mono-oleato de sorbitan (20) polioxietilenado, Polisorbato 80 NF, Sorlatos

CAS No.: 9005-65-6

Fórmula Molecular: Aprox. $C_{64}H_{125}O_{26}$

Peso Molecular: Aprox. 1309 g/mol

Seguridad: Baja toxicidad, puede causar la irritación en ojos.

Datos SAF-T-DATA™, grado de seguridad: Para la salud: 1-Leve, **Inflamabilidad:** 1-Leve (148 °C), Reactividad: 1-Leve, Exposición: 1-Leve.

Inhalación: No esperado ser un peligro para la salud. **Ingestión:** No esperado ser un peligro para la salud. Las dosis grandes pueden producir espasmos abdominales y diarrea. **Contacto con la Piel:** Ningún efecto nocivos esperados. Irritación en individuos sensibles. **Contacto con los ojos:** Irritación suave, enrojecimiento posible. **Exposición Crónica:** Ninguna información encontrada.

Características físicas y químicas: Líquido amarillo-ámbar. Inodoro. Soluble en agua, etanol, insoluble en aceite vegetal. Gravedad Específica: 1.08. pH: 5-7 (solución acuosa del 5%). Punto de ebullición: >100°C (> 212°F). Viscosidad: 425cps. HLB: 15.0. No de Hidroxilo: 65-80. No. De Saponificación:45-55. Porcentaje de agua: 3.0%. No de Ácido: 2.0.

Estabilidad y Reactividad: Estable bajo condiciones ordinarias del uso y del almacenaje. Los polisorbatos son estables a los electrolitos así como a los ácidos y bases débiles. Existe una saponificación gradual al contacto con los ácidos y bases fuertes. Los esteres de ácidos grasos son sensibles a la oxidación. Conservar en contenedores rígidos protegidos de la luz.

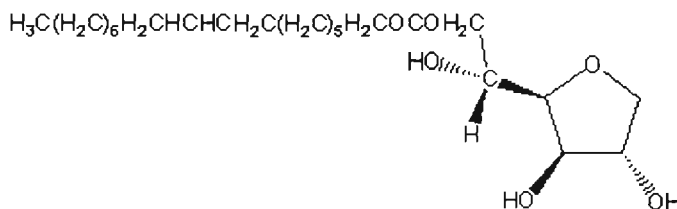
Incompatibilidad: Decoloración y/o precipitación ocurren con varias sustancias, especialmente con taninos, fenoles y alquitrán.

Información Toxicológica: DL₅₀ en ratas: 34500 mg/kg.

APLICACIÓN EN FORMULACIONES FARMACÉUTICAS.

USO		CONC. (%)
Agente Emulsificante	Usado sólo en emulsiones agua en aceite.	1-15
	Usado en combinación con un emulsificante lipofílico en emulsiones aceite en agua.	1-10
	Para ungüentos.	1-10
Agente Solubilizante	Para fármacos poco solubles en bases hidrofílicas.	1-10
Agente Humectante	Para fármacos insolubles en bases hidrofílicas.	0.1-3

MONOOLEATO DE SORBITÁN (SPAN 80®)



Sinónimos: Mono-oleato de sorbitan, Span 80, Ester de mono-9-octadecanoato de sorbitan, Arlacel 80, (Z)-Sorbitan Mono-9-Octadecenoato.

CAS No.: 1338-43-8 o 5938-38-5

Fórmula Molecular: Aprox. $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_6$ **Peso Molecular :** Aprox. 429 g/mol

Seguridad: Baja toxicidad, puede causar la irritación en ojos.
(Similar al monooleato de sorbitan polioxipropileno)

Características físicas y químicas: Líquido viscoso marrón. Olor y sabor característicos. Soluble en ácidos grasos y etil acetato, insoluble en agua y acetona. Punto de ebullición: $>100^\circ\text{C}$ ($> 212^\circ\text{F}$). Punto de inflamación: 149°C Viscosidad: 1000cps. HLB: 4.3. Índice de Hidroxilo: 190-210. Índice de Saponificación: 145-160. No de Ácido: 2.0. No de Yodo: 62-76. Porcentaje de agua $\leq 1.0\%$. Riqueza de Ácidos grasos: 72-78%. Riqueza de polioles: 25-31%. Índice de peróxido: 10

Estabilidad y Reactividad: Formación gradual de jabón al contacto con ácidos o bases fuertes, pero estable al contacto con ácidos débiles. Son solubles en gran cantidad de solventes orgánicos. En agua son insolubles pero se dispersan.

Incompatibilidad: No existe evidencia en la literatura.

Información Toxicológica: DL_{50} en ratas: 39800 mg/kg.

APLICACIÓN EN FORMULACIONES FARMACÉUTICAS.

USO		CONC. (%)
Agente Emulsificante	Usado sólo en emulsiones aceite en agua.	1-15
	Usado en combinación con un emulsificante hidrofílico en emulsiones aceite en agua.	1-10
	Para ungüentos.	1-10
Agente Solubilizante	Para fármacos poco solubles en bases lipofílicas.	1-10
Agente Humectante	Para fármacos insolubles en bases lipofílicas	0.1-3

BIBLIOGRAFÍA

 ARTICULOS.

1. Hadgraft Jonathan et. al. ***“The selection of non-steroidal antiinflammatory agents for dermal delivery.”*** International Journal of Pharmaceutics. Vol. 207 (2000) pp. 31–37
2. Yun- Seok rhee, Jung – Gyo Choi, Eun- Seck Park, Sang-Cheol Chi. ***“Trasdermal delivery of Ketoprofen using microemulsions.”*** International Journal Of Pharmaceutics. Vol. 228 (2001) pp. 161-170
3. D. Perumal. ***“Microencapsulacion of Ibuprofen and Euragit® RS 100 by the emulsion solvent diffusion technique.”*** International Journal of Pharmaceutics. Vol. 218 (2001) pp. 1-11
4. López Castellano, A., Cortell, C., López Carballo, G., Herráez M. ***“Estudio del Mecanismo de acción de Promotores de Penetración Cutánea: Utilidad del Coeficiente de Reparto.”*** VI Congreso SEFIG y 3^{as} Jornadas TF. Granada 2003. pp. 395-397.
5. García Delgado, R., Escario Travesedo, E., Sánchez Romero, A. ***“Uso racional de la medicación típica en dermatología”.*** Med. Cutan. Iber. Lat. Am. Vol. 32, No. 1. 2004. pp. 39-54
6. Shah, V.P., Behl, C.R., Flynn, G.L., Higuchi, W.L., Schaefer, H., ***“Principles and criteria in the development and optimization of topical therapeutic products.”*** Skin Pharmacol. Vol. 6. 1993. pp. 72-80
7. Rodríguez Orjales, Ileana. ***“Agentes promotores de la permeación percutánea.”*** Rev. Cubana Farm. Vol. 32, No. 1. 1998. pp. 68-75
8. Escribano, E., San Martín, H., Calpena, A.C., Moreno, J., Obach, R., Domenech, J. ***“Influence of the formulation on the transdermal penetration of Piroxicam.”*** 14th Pharmaceutical Technology Conference Spain (Memories). Barcelona 1995. 2a: 670-676.

9. Park, E.S. et.al. ***“Enhancing effect of polyoxyethylene alkylethers on the skin permation of Ibuprofen.”*** International Journal of Pharmaceutics 209(2000) pp. 109-119
10. William N. Charman, Hak- Kim Chan et al. ***“Drug Delivery : A key Factor in Realising the full Therapeutic Potential of Drugs.”*** Drug Development Research 46 (1999) pp. 316-327
11. Novelo Torres, A.M. y Gracia Fadrique, J. ***“Concentración Micelar Crítica. Mediante la ecuación de Adsorción de Gibbs.”*** Educación Química. Vol.16, No. 1. México 2005. pp. 63-67.
12. Novelo- Torres, A.M., Sosa- Aviles, Y, y Gracia Fadrique, J. ***“Esteres de Sorbitan, Constitución local”.*** XIX Congreso Nacional de Termoquímica, Memorias. 6 al 9 de Septiembre del 2004. México, Hidalgo.
13. Novelo Torres Alma M. y Gracia Fadrique Jesús. ***“Idealidad en superficies fluidas”.*** Educación Química Vol.4, No. 4 México 2003. pp. 220-224
14. Gracia Fadrique, Jesús ***“Teoría de Momentos en la Selección Optima de emulsificantes.”*** XXIV Jornadas del Comité de España de la Detergencia. pp. 259-276.
15. Schott, Hans. ***“Hydrophile-Lipophile Balance and Cloud Points Of Nonionic Surfactants.”*** Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 58, No.12, December 1969. pp. 1143-1148.
16. Griffin, William C. ***“Classification of Surface –Active Agents. By HLB”.*** Journal of the Society of Cosmetic Chemists. Vol 1.Octubre 1949. pp. 311-325.
17. Griffin, William, C.. ***“Calculation of HLB values of Non- Ionic Surfactants.”*** Atlas Power Company Wilmington. Del. May 1954. pp. 249-255

18. Becher, Paul. "*Use of Triangular Diagrams in the Study of Emulsion.*" Encyclopedia of Emulsion Technology. Vol 3. Basic Theory, measurement, applications. M. Dekker. New York 1988. pp. 27-36, 233-237.
19. Becher, Paul. "*Nonionic surface-Active Compounds. XI. Micellar Size, Shape, and Hydration from light-Scattering and Hydrodynamic Measurement.*" Journal of Colloid and Interface Science. Vol.27 No. 4. August 1968. pp. 634-641
20. Boyd, J. Parkinson C. and Sherman P. "*Factors Affecting Emulsion Stability, and the HLB Concept.*" Journal of Colloid and Interface Science. Vol. 41. No. 2. November 1972. p. 359-370.
21. Guallapalli, Rampurna P. Sheth, Bhogi B. "*Influencia of an optimized non-ionic emulsifier blend on properties of oil-in – water emulsion.*" European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. Vol. 48 (1999) pp. 233-238
22. Mulley B.A. and Metcalf A. D. "*Nonionic Surface – Active Agents.*" Part VI. Phase Equilibria in binary and ternary systems containing noionic surface-active agents. Journal of Colloid Science. Vol. 19. (1964) pp. 501-515
23. Samaha, Magda W. and Naggar Viviane F. "*Micellar propeties of non-ionic Surfactants in relation to their Solubility parameters.*" International Journal of Pharmaceutics. Vol. 42 (1998) pp. 1-9.

LIBROS

1. Castellan, Gilbert W. "*Fisicoquímica.*" 2a Edición. Addison Wesley Longman. México 1987. pp. 432-452
2. Toral, María Teresa. "*Fisicoquímica de superficie y Sistemas Dispersos*". Urmo. España 1973. pp. 304

3. Adamson, Arthur W. and Gast Alice P. "*Physical Chemistry of Surfaces.*" 6a Edition Wiley & Sons, Inc. New York 1997. pp. 4-8.
4. Maron, Samuel H. y Prutton, Carl F. "*Fundamentos de Fisicoquímica.*" Limusa. México 1989. pp. 899
5. Walters Kenneth, A. "*Dermatological and Transdermal Formulations, Drugs and the Pharmaceutical Sciences.*" Vol. 119. Marcel Dekker, Inc. New York 2002. pp. 2-6, 90-100.
6. Katzung, Beltram G. "*Farmacología Básica y Clínica.*" 5ª Edición. Manual Moderno. México 1994. pp. 613-624.
7. Camean, M., Buzo, G., Rodríguez, JC, Ávila, J.R., "*Administración tópica y transdérmica en administración de medicamentos. Teoría y Práctica.*" Díaz Santos. España 1994. pp. 75-98
8. Shinoda, Kozió. "*Emulsions and Solubization.*" Willey. New York 1986. pp 169
9. Lieberman A., Herbert, et. al. *Pharmaceutical Dosage Forms Disperse Systems.* Marcel Dekker, Inc. New York 1989. pp. 335-369
10. Lachman, Leon., et. al. "*The Theory and Practice of Industrial Pharmacy.*" LEA & FEBIGER. Philadelphia 1986. pp. 510-512.
11. Becher, Paul. "*Emulsiones Teoría y Practica.*" Blume. España 1972. pp. 398
12. Litter Manuel. "*Farmacología Experimental y Clínica.*" 7ª edición. El Ateneo. Buenos Aires Argentina 1986. pp. 1303-1306, 1343-1348.

13. Goodman & Gilman. *“Las bases farmacológicas de la terapéutica”* 9ª ed. Volumen I. Mc Graw-Hill Interamericana. México 1996. pp. 661-662.6
14. Genaro Alfonso R. *“Remington Farmacia.”* 20ª ed. Tomo I. Medica Panamericana. México 2003. pp. 372-385, 857-864
15. FEUM. Volumen I. 8ª Edición. México 2004. pp. 52
16. USP24. The United States Pharmacopeia Convetion, Inc. Estados Unidos 2000. pp. 854-856, 2111
17. The Index MercK 30ª ed. Estados Unidos 2001 pp. 876
18. Florey, Klaus. *“Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients.”* Vol. 27. Academic Press. New York 2001. pp. 265-296.
19. Kreyzig, Erwin *“Introducción a la Estadística Matemática.”* Limusa. México 1982. pp. 50-51, 100-109

CATÁLOGOS.

1. *“The HLB System Surfactant Selection.”* ICI Americans Inc. Wilmington Delaware. 1990. pp. 4
2. *“The HLB Required HLB for Typical Ingredients to be Emulsified System”*. ICI Americans Inc. Wilmington Delaware. 1990. pp 7.
3. *“Brij® 721 and 721 S (S= sprayed) Polyoxyethylene 21 Starlyl Ether”*. ICI Americans Inc. 1997. pp. 10
4. *“Products for Personal Care.”* ICI Americans Inc. Wilmington Delaware. 1990. pp.10

5. Castellanos, Chávez Enrique C., et. al. *“Reología y sistemas farmacéuticos.”* Tópicos Selectos de Tecnología Farmacéutica. Asociación Farmacéutica Mexicana. México 2003 pp. 66
6. *ASTM* Designation: D5562 (Reapproved 1995) Determination of the Acidity As Free Fatty Acids/Acid Number in the Presence of Ammonium or Triethanolamine Soaps.
7. *ASTM* Designation: D 1962-85 (Reapproved 1995) Standard Test Method for Saponification Value of Drying Oils, Fatty Acids, and Polymerized Fatty Acids.

TESIS.

1. UNAM, Facultad de Química. *“Análisis experimental de la teoría de momentos en la selección optima de emulsificantes.”* Tesis que para obtener el titulo de Ingeniera Química: Yumiko Raquel García Macias. México D.F 1998.
2. UNAM, Facultad de Química. *“Análisis Homomorfismo Aceite- Tensoactivo en la Estabilidad de Emulsiones.”* Tesis que para obtener el titulo de Ingeniera Química: Andrea Díaz Fernández. México D.F 2002.

WEB

1. <http://www.vecom.com.ar/emulsiones/equipos>
2. <http://intox.org/databank/dódocuments/chemical/limoene/cie635.htm>