



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**FABRICACIÓN Y EVALUACIÓN DE FORMULACIONES TÓPICAS
UTILIZANDO CAPRILOCAPRATO DE COCOILO COMO
EMOLIENTE Y POLOXÁMERO 407 COMO AGENTE
MODIFICADOR DE CONSISTENCIA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

ERIKA MELISSA MORENO PÉREZ



CIUDAD DE MÉXICO

AÑO 2024



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: M. en C. Enrique Amador González

VOCAL: M. en I. Verónica Zamora Salazar

SECRETARIO: Dra. Viridiana Gisela Llera Rojas

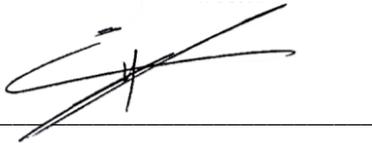
1er. SUPLENTE: M. en I. Andrea Saori Majluf Trejo

2° SUPLENTE: M. en I. Luz Antonia Borja Calderón

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA, FACULTAD
DE QUÍMICA, UNAM, CIUDAD UNIVERSITARIA

ASESOR DEL TEMA:



ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ

SUSTENTANTE (S):



ERIKA MELISSA MORENO PÉREZ

PROTESTA UNIVERSITARIA DE INTEGRIDAD Y HONESTIDAD ACADÉMICA Y PROFESIONAL

De conformidad con lo dispuesto en los artículos 87, fracción V, del Estatuto General, 68, primer párrafo, del Reglamento General de Estudios Universitarios y 26, fracción I, y 35 del Reglamento General de Exámenes, me comprometo en todo tiempo a honrar a la Institución y a cumplir con los principios establecidos en el Código de Ética de la Universidad Nacional Autónoma de México, especialmente con los de integridad y honestidad académica.

De acuerdo con lo anterior, manifiesto que el trabajo escrito titulado Fabricación y Evaluación de formulaciones tópicas utilizando caprilocaprato de cocoilo como emoliente y poloxámero 407 como agente modificador de consistencia que presenté para obtener el título/grado de Química Farmacéutica Bióloga, es original, de mi autoría y lo realicé con el rigor metodológico exigido por mi Entidad Académica, citando las fuentes de ideas, textos, imágenes, gráficos u otro tipo de obras empleadas para su desarrollo.

En consecuencia, acepto que la falta de cumplimiento de las disposiciones reglamentarias y normativas de la Universidad, en particular las ya referidas en el Código de Ética, llevará a la nulidad de los actos de carácter académico administrativo del proceso de titulación/graduación.

Atentamente

Erika Melissa Moreno Pérez *Moreno Pérez Erika Melissa* 313258134

(Nombre, firma y número de cuenta de la persona alumna)

Contenido

1. Introducción	4
2. Marco teórico	6
2.1 La piel humana	6
2.1.1 Estructura de la piel	6
2.1.1.1 Epidermis	6
2.1.1.2 Dermis	9
2.1.1.3 Tejido subcutáneo	10
2.1.2 Clasificación del tipo de piel	10
2.1.2.1 Clasificación según Fitzpatrick	11
2.2 Emulsiones	11
2.2.1 Definición	11
2.2.1.1 Clasificación de las emulsiones de acuerdo con el tamaño de glóbulo ..	12
2.2.2 Tensoactivos	13
2.2.2.1 Clasificación	15
2.2.2.2 Selección del tensoactivo (balance hidrófilo-lipófilo HLB)	16
2.2.3 Fabricación	16
2.2.3.1 Parámetros críticos de proceso	17
2.2.4 Fenómenos de inestabilidad de emulsiones	18
2.2.4.1 Cremado / sedimentación	19
2.2.4.2 Floculación	19
2.2.4.3 Coalescencia	19
2.2.4.4 Fenómeno de "Ostwald ripening" o engrosamiento de Ostwald	20
2.2.4.5 Inversión de fases	20
2.2.5 Evaluación de estabilidad	21
2.2.5.1 Estabilidad preliminar	21
2.2.5.1.1 Evaluación organoléptica	22
2.2.5.1.2 Evaluación fisicoquímica	22
2.2.5.2 Viscosidad	23
2.2.5.3 Centrifugado	25
2.3 Cremas	26
2.3.1 Formulación	27
2.3.2 Emulgel	28
2.4 Ibuprofeno	29

2.5 Caprilocaprato de cocoilo	30
2.6 Poloxámero P407	30
3 Objetivo general.....	32
3.1 General	32
3.2 Objetivos particulares.....	32
4 Hipótesis.....	33
5 Metodología Experimental	34
5.1 Reactivos, instrumentos y equipos	34
5.2 Formulaciones, diseño de experimentos e identificación	35
5.2.1 Etapa 1	35
5.2.2 Etapa 2	36
5.2.3 Emulgel.....	37
5.4 Proceso de fabricación	38
5.4.1 Proceso de fabricación de cremas de ibuprofeno.....	38
5.5 Pruebas realizadas en las cremas y los emulgeles	40
5.5.1 Evaluación organoléptica	40
5.5.2 Determinación de pH	40
5.5.3 Densidad	40
5.5.4 Determinación de la extensibilidad.....	40
5.5.5 Prueba de centrifuga	41
5.5.6 Determinación de la viscosidad.....	41
5.5.7 Distribución y tamaño de los glóbulos de la fase interna.....	41
5.5.8 Estrés térmico.....	42
6 Resultados y análisis	43
6.1 Apariencia y prueba de centrifuga	43
6.2 Densidad y pH.....	50
6.3 Distribución del tamaño de glóbulo de la fase interna.....	51
6.4 Viscosidad.....	53
6.4.1 Viscosidad de las cremas de ibuprofeno de la etapa 1.....	53
6.4.2 Viscosidad de las cremas de ibuprofeno de la etapa 2 del experimento	56
6.4.3 Viscosidad de los emulgeles de ibuprofeno	60
6.5 Extensibilidades	66
6.5.1 Extensibilidades de las cremas de ibuprofeno de código CR	66
6.5.2 Extensibilidades de los emulgeles de ibuprofeno código EM	68
6.6 Estrés térmico	70
7 Conclusiones	76

8	Prospectiva.....	77
9	Referencias	78
10	Anexos.....	82
10.1	Lista de figuras.....	82
10.2	Lista de tablas	82
10.3	Diagramas.....	84
10.4	Gráficos.....	85

1. Introducción

En la actualidad, la industria farmacéutica busca formular productos con la mínima cantidad de excipientes posibles. Se busca reducir la energía empleada en los procesos de fabricación para reducir costos de fabricación además de realizar procesos más amigables con el medio ambiente. Por lo anterior, este trabajo se enfoca a la formulación y comparación de cremas y emulgeles de ibuprofeno utilizando una fórmula sencilla en cuanto a los excipientes que la componen y los pasos de fabricación. Dichas formulaciones tienen como variante la concentración caprilcaprato de cocoilo, alcohol cetosteárico como agente modificador de consistencia para las cremas, así como el poloxámero P407 para los emulgeles. Posterior a una evaluación de estabilidad, se realiza una comparativa entre formulaciones.

Las cremas y los emulgeles son emulsiones los cuales se conforman de dos fases inmiscibles, una fase dispersa en una fase continua. Ambas fases se estabilizan por una sustancia denominada tensoactivo. Un tensoactivo es una sustancia denominada anfifílica ya que posee dos regiones en su estructura química, una llamada hidrofílica afín a medios acuosos compuesta por regiones que pueden ser aniónicas, catiónicas no iónicas o Zwitteriónica; y otra llamada hidrofóbica compuesta comúnmente por cadenas de hidrocarburos saturados o insaturados [1]. Para realizar una emulsión, existen diversos factores críticos como la temperatura a la cual se van a llevar a cabo las distintas fases, el tiempo de mezclado, así como la velocidad de mezclado, la elección del agente tensoactivo, temperatura de enfriamiento, entre otras.

En el presente trabajo se emplean emulsiones del tipo aceite en agua, es decir, en donde la fase continua es agua y la fase dispersa es aceite. Se utilizaron productos como alcohol cetosteárico (factor de consistencia), tensoactivos como polisorbato 60 y éter polioxil 20 cetosteárico; caprilcaprato de cocoilo como emoliente.

También se llevó a cabo la fabricación de emulgeles, éstos poseen un sistema de liberación dual, es decir, gel y emulsión. El principal objetivo es la administración de fármacos hidrófobos para la circulación sistémica a través de la piel. La presencia de un agente gelificante en la fase acuosa convierte una emulsión clásica en un emulgel [2].

El principio activo que se utilizó fue el ibuprofeno, éste es el AINE más utilizado y recetado con mayor frecuencia. Es un inhibidor no selectivo de ciclooxigenasa-1 (COX1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2)[3]. Se usa para controlar y tratar enfermedades antiinflamatorias, trastornos reumatoides, dolor leve a moderado, fiebre, dismenorrea y osteoartritis. Es un medicamento de venta libre en la mayoría de los países, está disponible en formas convenientes para el consumidor, estas formulaciones típicas incluyen la cápsula oral, suspensión oral, tableta oral, tableta masticable, solución intravenosa o gel tópico.

A las formulaciones trabajadas se les agregó ibuprofeno como principio activo por lo que son productos pensados para uso tópico designados a tratar el dolor. Estos poseen varias ventajas sobre los productos de uso oral como por ejemplo se aplica justo en la zona a tratar, se evita el efecto del primer paso evitando daños hepáticos, presentan muy pocos efectos secundarios, entre otros. La eficacia de cada principio activo depende de la capacidad de ser absorbidos, por lo tanto, es de suma importancia formular de manera adecuada para que dicho principio activo sea absorbido y pueda realizar su acción farmacológica. La aplicación tópica de ibuprofeno se está investigando actualmente como un medio más eficaz para tratar enfermedades que se sabe son susceptibles al ibuprofeno como la artritis o la dismenorrea además porque su uso oral se encuentra involucrado con el riesgo de hemorragia gastrointestinal[4].

2. Marco teórico

2.1 La piel humana

La piel es el órgano más grande en los humanos, su área alcanza 1.6-1.8 m² en adultos [5]. Se encuentra en la interfaz de nuestro cuerpo y su principal objetivo es brindar protección y adaptabilidad a los cambios externos. Brinda el control de fluidos corporales hacia el exterior, así como evita la penetración de sustancias extrañas del exterior. Regula la protección de las radiaciones al igual que regula la pérdida de calor [6].

2.1.1 Estructura de la piel

La estructura fundamental de la piel consta de tres capas, comenzando de afuera hacia adentro: la epidermis, la dermis y el tejido subcutáneo (Figura 1-1). La epidermis tiene un grosor de 0.1 a 0.2 mm y está llena de células que incluyen queratinocitos epidérmicos. La dermis es de 1 a 2 mm de espesor y contiene menos células que la epidermis, pero tiene abundantes matrices extracelulares como colágenos, que brindan una modificación en las propiedades físicas de la piel. La red de circulación sanguínea opera en la dermis, proporcionando oxígeno y componentes nutricionales a la piel. El tejido subcutáneo, también llamado hipodermis, almacena grasas; su grosor varía entre sitios anatómicos entre individuos. Existen órganos adicionales conocidos como apéndices, los cuales incluyen folículos pilosos, glándulas sebáceas y conductos sudoríparos [5].

2.1.1.1 Epidermis

La epidermis es la capa que actúa como barrera física y química entre el interior del cuerpo y el medio ambiente externo. Consiste en múltiples capas de epitelio escamoso estratificado, compuesta casi por completo de células epiteliales llamadas queratinocitos [7]. Para Sakamoto, según las características morfológicas, la epidermis se divide en cuatro: la capa basal, la capa espinosa, la capa granular y la capa cornificada o estrato córneo; las células en cada capa se denominan células basales, células espinosas, células granulares y corneocitos o células cornificadas, respectivamente (Figura 1-2). Todas estas

células en conjunto son los llamados queratinocitos que constituyen aproximadamente el 80-90% de la epidermis [5].

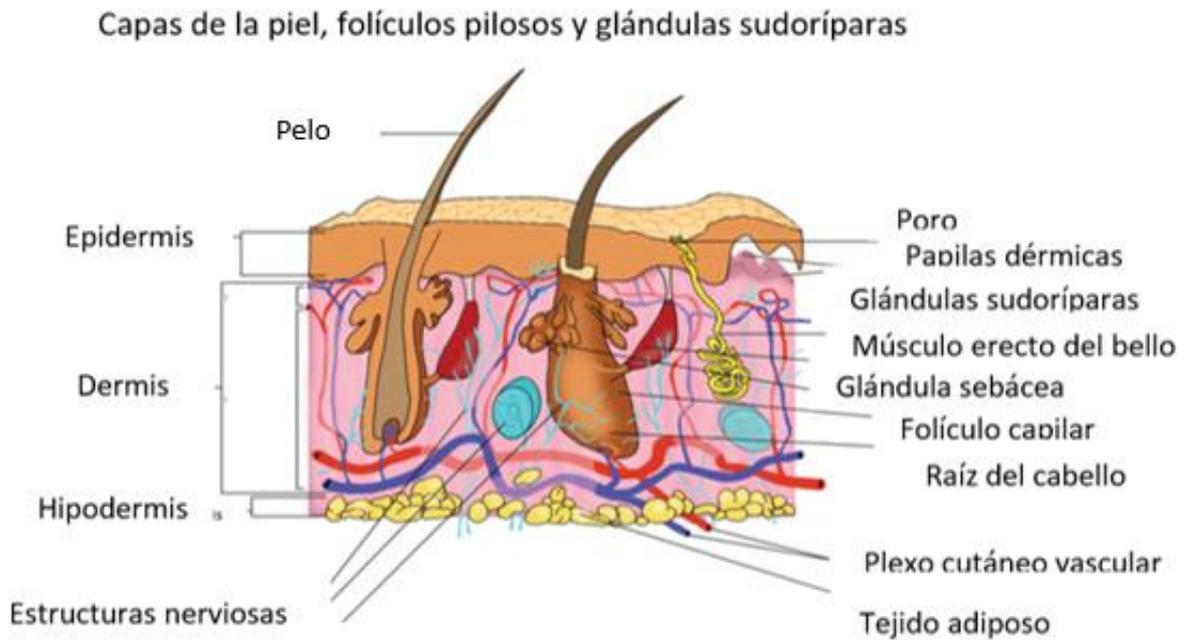


Figura 1-1. Estructura general de la piel.

(Tomada de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/> 19 de mayo de 2022 [8]
Editada por M. Moreno el 19 de mayo de 2022.)

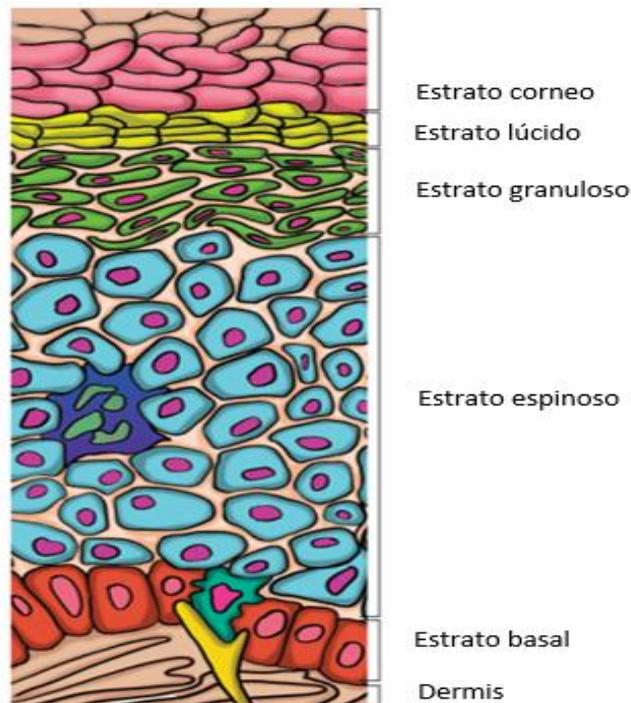


Figura 1-2 Estructura general de la epidermis

(Tomada de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/> 19 de mayo de 2022 [8]
Editada por M. Moreno 19 de mayo de 2022.)

Otros autores sugieren que entre la capa granular y la capa cornificada hay una capa más, denominada capa lúcida [9].

Las células distintas a los queratinocitos epidérmicos consisten en melanocitos, los cuales producen pigmentos de melanina; las células presentadoras de antígeno que inician la respuesta inmune, y las células de Merkel, las cuales se encuentran involucradas en la sensación de tacto ligero, encontrándose en sitios sensibles como son las yemas de los dedos o los labios. Cada una de ellas ocupa fracciones variables a lo largo de la epidermis [5].

La membrana basal es la que separa la epidermis de la dermis, comprende varios tipos de proteínas como el colágeno tipo VI y la laminina 5 (Son una familia de glicoproteínas [10] esencial para la unión de las células epidérmicas, es decir, proporciona una unión estable de la epidermis a la dermis[11]); además comprende las células basales. Estas células proliferan y se diferencian en células espinosas, células granulares y corneocitos, es decir, las células basales proliferan y se diferencian a los diferentes tipos de queratinocitos. Este proceso de diferenciación de queratinocitos se denomina queratinización o cornificación [5]. Esta barrera también se denomina germinativa [12].

La capa espinosa está compuesta por varias hileras de células poliédricas que a medida que ascienden se van aplanando, unidas entre sí por puentes intercelulares, denominados desmosomas, que confieren a su superficie un aspecto espinoso [9]. Según Yousef y colaboradores (2020) la capa espinosa posee de 8 a 10 capas de células poliédricas irregulares [12]. Las células de Langerhans, células inmunológicamente activas derivadas de la médula ósea se pueden encontrar en todas las capas de la epidermis, pero principalmente se encuentran en el medio de esta capa [13].

La capa granular consiste en 2 o 3 hileras de células caracterizadas por la aparición de gránulos irregulares dentro del citoplasma, y son células de eje horizontal mayor. Es decir, son queratinocitos que pierden sus núcleos y citoplasma y aparecen como granulares a este nivel. Estas células poseen granos específicamente de queratohialina que contienen histidina y proteínas ricas en cistina que pueden unir los filamentos de queratina entre sí [13]. Además, contienen gránulos lamelares que contienen glucolípidos que se secretan a la superficie de las células y funcionan como un pegamento, manteniendo las células unidas [12].

La capa lúcida está compuesta por 2 o 3 capas de células, presente en la piel más gruesa que se encuentra en las palmas y plantas de los pies, es una capa delgada y transparente que consiste en eleidina, que es un producto de transformación de la queratohialina [12].

Finalmente, el estrato córneo está constituido por capas apiladas de células grandes, aún más aplanadas, anucleadas, sin orgánulos citoplasmáticos e íntimamente unidas entre sí[9], específicamente 20 a 30 capas de células constituidas por queratina y escamas córneas formadas por queratinocitos muertos, conocidos como células escamosas anucleadas [12]. El estrato córneo es la capa más externa de la epidermis, es el resultado de la maduración de los queratinocitos. Cada cornecito está rodeado por una envoltura proteica y contiene proteínas de queratina que retienen el agua. La orientación de las proteínas de queratina brinda fuerza al estrato córneo. En el espacio extracelular de las células se encuentran bicapas lipídicas. El estrato córneo contiene principalmente tres componentes lipídicos: ceramidas, colesterol y ácidos grasos; sirven como un ambiente fisiológico natural y preservado del agua para la piel [13].

2.1.1.2 Dermis

La dermis se encuentra debajo de la epidermis (Figura 1-3), está compuesta por fibroblastos y crea una matriz celular resistente y de apoyo para la piel. Se compone de dos capas; la capa delgada papilar que se encuentra unida a la epidermis por medio de fibras de colágeno, y una capa gruesa reticular que contiene haces de colágeno que se extienden hasta la hipodermis [13]. La capa papilar es la capa superior, más delgada, compuesta por tejido conectivo laxo, en cambio la capa reticular es la capa más profunda, más gruesa, menos celular y consta de tejido conjuntivo denso (haces de fibras de colágeno) [12].

Los fibroblastos dérmicos producen fibras de colágeno, proteoglicanos estructurales y elastina. El 70% de la dermis está compuesta por proteína de colágeno, principalmente de tipo I y II, que consiste en proteínas fibrosas que forman una estructura de triple hélice. Proporcionan dureza y resistencia a la piel. El proteoglicano proporciona viscosidad e hidratación a la dermis, mientras que la elastina consiste en una fibra elástica que posee propiedades elásticas

similares a las de un resorte es por esto por lo que proporciona elasticidad y flexibilidad a la piel [13].

Las fibras elásticas en conjunto con las fibras de colágeno construyen una arquitectura de red en la dermis y proporcionan propiedades físicas para la recuperación tras la deformación de la piel. Los espacios que se encuentran entre cada estructura proteica están ocupados por varios componentes como el ácido hialurónico, el sulfato de condroitina y el sulfato de heparan, que pueden retener abundante agua. En la dermis la cantidad de células es menor en comparación de la epidermis. En la dermis se suministra oxígeno y factores nutritivos a través de los tejidos de la piel [5].

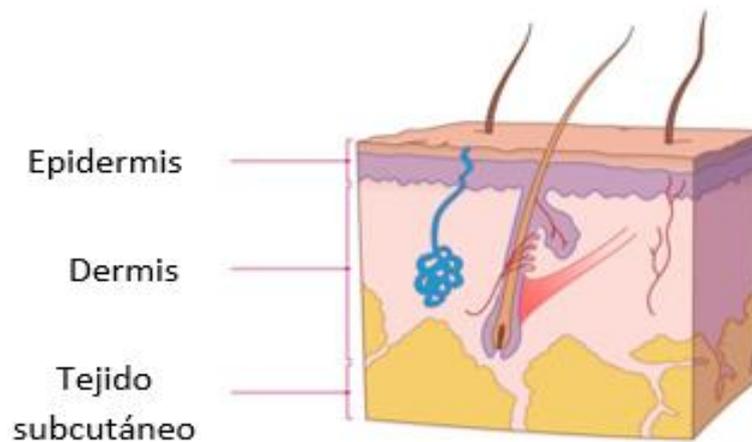


Figura 1-3 Estructura general de la piel.

(Tomada de <https://www.healthline.com/health/layers-of-skin> el 25 de mayo de 2022 [14])

2.1.1.3 Tejido subcutáneo

También llamada hipodermis, es la capa más interna y está formada por adipocitos o células productoras de lípidos, al igual que la dermis, en la hipodermis se encuentran una multitud de vasos sanguíneos y nervios [15].

2.1.2 Clasificación del tipo de piel

Existen diversas clasificaciones del tipo de piel, desde la más simples como por ejemplo piel grasa, mixta o seca; así como las más complejas como por ejemplo la clasificación “Fitzpatrick skin phototype” (Fototipo de piel de Fitzpatrick), la cual es la clasificación estándar de oro. De acuerdo con el contenido de humedad y

sebo se pueden clasificar los diferentes tipos de piel. (Tabla 1 Tipos de piel y su aspecto). [16]

Tabla 1. Tipos de piel y su aspecto[16].

Tipo	Característica	Aspecto
Grasosa	Alta producción de sebo u poros abiertos	Acné
Húmeda	Exceso de sebo	Sin problemas
Alípica o seca	Baja producción de sebo	Irritable y áspera
Deshidratada	Baja secreción sudorípara y sebácea	Arrugas
Mixta	Posee áreas grasosas y secas	Varios
Asfítica	Aspecto maltratado	Poros cerrados

2.1.2.1 Clasificación según Fitzpatrick

La clasificación según Fitzpatrick se basa en el fototipo de piel de los pacientes, es decir, la capacidad de quemarse y broncearse al ser expuesta a la radiación UV(UVR) [17].

A continuación, se muestran los elementos de la escala de clasificación de tipos de piel según Fitzpatrick.

Tabla 2. Escala de Fitzpatrick para determinar el tipo de piel.

Tipo	Descripción
FZI	Piel blanca, siempre presenta quemaduras, nunca se broncea
FZII	Piel blanca, siempre presenta quemaduras, bronceado mínimo
FZIII	Piel blanca, presenta quemaduras mínimas, se broncea moderada y gradualmente
FZIV	Piel marrón clara, presenta quemaduras mínimas, se broncea bien
FZV	Piel morena, rara vez presenta quemaduras, se broncea profundamente
FZVI	Piel marrón oscura/negra, nunca presenta quemaduras, se broncea profundamente.

2.2 Emulsiones

2.2.1 Definición

Para Tadros y colaboradores (2016) las emulsiones son una clase de sistemas dispersos constituidos por dos líquidos inmiscibles. Los glóbulos de un líquido (la

fase dispersa) se encuentran dispersos en un medio líquido (la fase continua). [18].

Se denomina O/W (aceite en agua, por sus siglas en inglés) si la fase oleosa se encuentra suspendida en agua y W/O (agua en aceite, por sus siglas en inglés) si la fase acuosa es la suspendida en aceite [19].

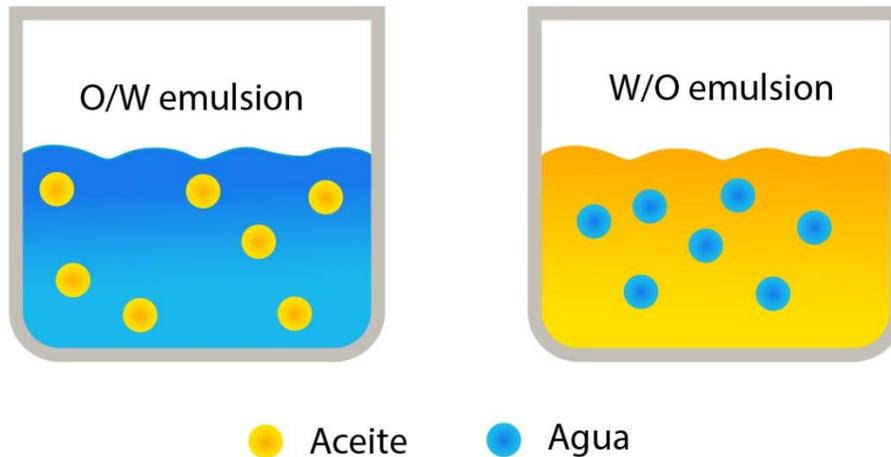


Figura 2-1 Esquema de emulsiones aceite en agua (izquierda) y agua en aceite (derecha). Tomada el 30 de Enero de 2023 de <https://www.hannacolombia.com/blog/post/719/medicion-ph-en-emulsiones-asfalticas> [20]

2.2.1.1 Clasificación de las emulsiones de acuerdo con el tamaño de glóbulo

Las emulsiones son opacas, mientras que las microemulsiones suelen ser transparentes o translúcidas. [21]

- ❖ Macroemulsiones: poseen un intervalo de tamaño de $0.1 \mu\text{m}$ a $5 \mu\text{m}$ con un promedio de $1 \mu\text{m}$ a $2 \mu\text{m}$. Estos sistemas usualmente son opacos o lechosos debido al gran tamaño de los glóbulos y la diferencia significativa en el índice de refracción entre las fases acuosa y oleosa.
- ❖ Microemulsiones: Poseen un tamaño aproximado de $0.01 \mu\text{m}$ [22]. Es considerada microemulsión cuando su fase dispersa tiene gotas de menos de $0.1 \mu\text{m}$.
- ❖ Nano-emulsiones: Estas usualmente poseen un intervalo de tamaño de 20 nm a 100 nm . Como las macroemulsiones, éstas solo son cinéticamente estables. Pueden ser transparentes, translúcidas u opacas,

dependiendo el tamaño del glóbulo, el índice de refracción entre las dos fases y el volumen de la fracción de la fase dispersa.

- ❖ Dobles y múltiples emulsiones: Son emulsiones cuya fase dispersa contiene glóbulos de otra emulsión. Estas son sistemas de emulsiones, W/O/W y O/W/O. Son usualmente preparadas usando dos etapas en el proceso. Por ejemplo, W/O/W está preparada para la formación de una emulsión W/O, que es entonces emulsificada en agua para obtener la forma de la emulsión final.

2.2.2 Tensoactivos

Un tensoactivo es una sustancia, que cuando presenta una baja concentración en un sistema, posee la propiedad de adsorberse sobre la superficie o interfase de un sistema y alterar en gran medida la superficie o las energías libres interfaciales de esas superficies. El término interfaz indica el perímetro entre dos fases inmiscibles [23]. La estructura química del tensoactivo consiste en grupos hidrófilos y lipófilos. El grupo lipofílico de la molécula de tensoactivo tiende a alejarse de las moléculas de agua mediante la llamada interacción hidrofóbica [5].

Estas moléculas son llamadas anfifílica debido a que poseen dos regiones. La porción hidrofílica posee átomos electronegativos que pueden formar puentes de hidrógeno con el agua. La porción hidrofóbica usualmente está constituida por cadenas de hidrocarburos, pueden contener sistemas heterocíclicos y aromáticos[24].

La energía libre interfacial es la cantidad mínima de trabajo que se requiere para crear esa interfaz. La tensión interfacial también es una medida de la diferencia de las dos fases reunidas en la interfaz. Cuanto mayor es la diferencia en sus naturalezas, mayor es la tensión interfacial entre ellas. Cuando se mide la tensión superficial de un líquido, se está midiendo la energía libre interfacial por unidad de área del límite entre el líquido y el aire sobre él. Cuando se extiende una interfaz, por lo tanto, el trabajo mínimo requerido para crear una cantidad adicional de esa interfaz es producto de la tensión interfacial y el aumento del área de la interfaz [23].

Las moléculas de la superficie de un líquido no están completamente rodeadas por otras moléculas como las que se encuentran en el interior del líquido. Como resultado existe una fuerza de atracción neta hacia dentro ejercida sobre una molécula de la superficie, lo que da como resultado a que la superficie se contraiga. La contracción de la superficie es espontánea, es decir, está acompañado de una disminución de la energía libre de Gibbs. La superficie contraída representa el estado mínimo de energía libre y cualquier intento de expandir la superficie implica un aumento de la energía libre [1].

Un tensoactivo es, por lo tanto, una sustancia que a bajas concentraciones adsorbe en algunas o todas las interfaces en el sistema y cambia significativamente la cantidad de trabajo requerido para expandir esas interfaces. Cuando una molécula con una estructura anfipática se agrega a un solvente, el grupo hidrofóbico puede distorsionar la estructura del solvente, incrementando la energía del sistema. Cuando esto ocurre, el sistema responde de alguna manera para minimizar el contacto entre el grupo hidrofóbico y el solvente. En el caso de que un tensoactivo se disuelva en un medio acuoso, el grupo hidrofóbico distorsiona la estructura del agua (rompiendo los enlaces de hidrógeno y estructurando el agua en la vecindad del grupo hidrofóbico). Como resultado de esta distorsión, algunas de las moléculas del tensoactivo son expulsadas a las interfaces del sistema con sus grupos hidrofóbicos orientados para así minimizar el contacto con las moléculas del agua. La superficie del agua se cubre con una sola capa de moléculas de tensoactivo con sus grupos hidrofóbicos orientados predominantemente hacia el exterior. Por otro lado, la presencia del grupo hidrofílico evita que el tensoactivo sea expulsado completamente del solvente como una fase separada. Además, las moléculas de tensoactivo se auto ensamblan en agua formando micelas a una concentración micelar crítica. Por lo tanto, los tensoactivos disminuyen la tensión interfacial ya que logran acumularse en la interfaz y reduce el exceso de energía libre en la interfaz[23].

2.2.2.1 Clasificación

Dependiendo de la naturaleza del grupo hidrofílico, el tensoactivo se puede clasificar como [25]:

1. Aniónico: En solución se ionizan y el grupo hidrófobo queda cargado negativamente. Es por eso por lo que se dice que la porción de superficie activa de la molécula posee carga negativa como. Se disocian a pH alto, en condiciones ácidas las propiedades emulsionantes se pierden y las emulsiones se vuelven inestables.
2. Catiónico: Son aquellos que en solución forman iones, resultando que el grupo hidrofóbico de la molécula se cargue positivamente, por lo que se dice que la porción de superficie activa posee una carga positiva. Se disocian en condiciones alcalinas.
3. Zwitteriónico: Actúan dependiendo el medio donde se encuentren, en medio básico son alcalinos, mientras que en medios ácidos son catiónicos. Ambas cargas, positivas y negativas, pueden presentarse en la porción de superficie activa.
4. No iónico: Son aquellos que, sin ionizarse, se solubilizan. Debido a que no se ionizan en ningún grado, son más resistentes que los tensoactivos iónicos. La porción de superficie activa no posee cargas. La mayoría de los surfactantes no iónicos se basan en una región hidrófoba compuesta de 12 a 18 átomos de carbono y un resto hidrófilo compuesto por un alcohol y/o grupos de óxido de etileno unidos entre sí para formar cadenas largas de polioxietileno

Tabla 3. Ejemplos de tensoactivos

Tensoactivo	Ejemplo
Aniónico	Dodecilsulfato de sodio, lauril sulfato de amonio, alcohol éter sulfato
Catiónico	Sales de amonio cuaternarias, cloruro de dicocodimonio, cloruro de dicetildomonio
Zwitteriónico	Betahinas, N-alquil aminoácidos, sultainas
No iónico	Alcoholes grasos etoxilados, éteres de propilenglicol, éteres de sorbitano, polisorbatos, ésteres de glicerol.

2.2.2.2 Selección del tensoactivo (balance hidrófilo-lipófilo HLB)

Al manipular emulsiones, especialmente en campos industriales, un tensoactivo utilizado para formar una emulsión se denomina “emulsionante” y las características de un emulsionante a menudo se expresan mediante el número de balance hidrófilo-lipófilo (HLB) [5]. En 1949, Griffin ideó una escala de valores para medir la contribución relativa de las regiones hidrofílicas y lipofílicas de los tensoactivos y carácter hidrofílico/lipofílico global, que podría utilizarse para seleccionar agentes emulsificantes para una aplicación determinada. Este sistema se conoce como sistema de equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) [24].

El método de balance hidrofílico – lipofílico consiste en seleccionar mezclas de agentes emulsionantes para producir emulsiones físicamente estables. Originalmente se aplicó a tensoactivos no iónicos, ahora su uso se ha extendido a los tensoactivos iónicos. Cada tensoactivo posee un número HLB entre 0 y 20, una escala numérica que expresa la relación del tamaño y fuerza de la región polar con respecto a la porción no polar de la molécula de tensoactivo. Entonces, entre más alto sea el número HLB, el tensoactivo será más hidrófilo, es decir, será soluble en agua; mientras menor sea el número HLB, el tensoactivo será más lipófilo y, por tanto, será más soluble en medios oleosos [25]. En el extremo superior de la escala, los tensoactivos son hidrófilos y actúan como agentes solubilizantes, detergentes y emulsionantes.

2.2.3 Fabricación

La fabricación de una emulsión debe realizarse de una manera controlada para poder obtener un producto lo más uniforme posible. El proceso de fabricación de una emulsión comienza por una premezcla para después realizar una emulsificación. Por lo tanto, emulsionar es el proceso de mezclar dos líquidos que son inmiscibles entre sí con la ayuda de un emulsificante [26].

Las emulsiones se preparan generalmente de forma experimental a pequeña escala en el laboratorio antes de que se realicen a mayor escala. Primero, los agentes emulsionantes y otros componentes solubles en agua o en aceite se disuelven por separado en la fase en la que son más solubles. En el caso que se requiera calor, como por ejemplo para derretir ceras, ambas fases se calientan

por separado a la misma temperatura (unos pocos grados por encima del punto de fusión más alto de la cera) y se mantiene la temperatura mientras se juntan y se mezclan. El calentamiento previo es importante para evitar la formación de un producto granular debido a la solidificación prematura de la fase oleosa cuando se mezcla con una fase acuosa con menor temperatura. Generalmente, la fase dispersa se agrega a la fase continua externa con agitación constante para producir la distribución requerida del tamaño de los glóbulos. Los componentes volátiles o sensibles al calor se incorporan a la temperatura apropiada a medida que se enfría la emulsión [27].

Generalmente las emulsiones se preparan mediante la aplicación de energía mecánica producida por una amplia gama de técnicas de agitación. Estas técnicas rompen los glóbulos mediante la aplicación de fuerzas de corte en flujo laminar o fuerzas de inercia en flujo turbulento [28].

El objetivo principal de emulsionar es la dispersión de la fase discontinua en glóbulos preferentemente finos. Esto es posible gracias a la tecnología de equipos diseñados para emplear un corte y fuerzas expansivas para obtener dichos glóbulos finos [26].

2.2.3.1 Parámetros críticos de proceso

Existen diversos factores que pueden disminuir la estabilidad de las emulsiones generando la ruptura de la emulsión, por lo que es de suma importancia el control de ciertos parámetros durante el proceso de fabricación para evitar en lo posible la inestabilidad. Estos parámetros son los siguientes [29]:

- Temperatura de emulsificación: Generalmente esta temperatura se encuentra entre los 70 y 75 ° C para ambas fases. Valores superiores a 85 - 90°C o la unión de las fases a distintas temperaturas pueden ocasionar que no se logre una adecuada emulsificación y se produzca la ruptura de emulsión.
- Agitación: Una agitación irregular o inconstante puede provocar la ruptura de la emulsión provocando fenómenos de inestabilidad como la floculación, coalescencia, cremado entre otros.
- Temperatura de enfriamiento: No debe forzarse a un enfriamiento brusco para acortar el tiempo del proceso de la emulsificación, ya que esto produce inestabilidad y cristalización de la fase oleosa.

- Unión de las fases: Se tiene que realizar en pequeñas porciones de forma continua. Si se realiza de golpe puede producirse la ruptura de la emulsión.

Durante el desarrollo y la fabricación del proceso de una crema, el tiempo, la temperatura y la energía mecánica son variables que deben controlarse para producir una crema de calidad. Adicional a esto, una prueba rápida de confirmación útil es la inspección visual antes de continuar con el proceso de fabricación. También se puede inspeccionar microscópicamente para ver la adecuada incorporación del principio activo durante el proceso de fabricación [30]

2.2.4 Fenómenos de inestabilidad de emulsiones

Los fenómenos físicos involucrados en cada proceso de ruptura no son simples y requieren del análisis de diversas fuerzas superficiales involucradas. Las inestabilidades de las emulsiones comprenden el cremado y sedimentación, la floculación, la coalescencia, el fenómeno “Ostwald ripening” y la inversión de fases, las cuales pueden o no ocurrir de forma independiente [24].

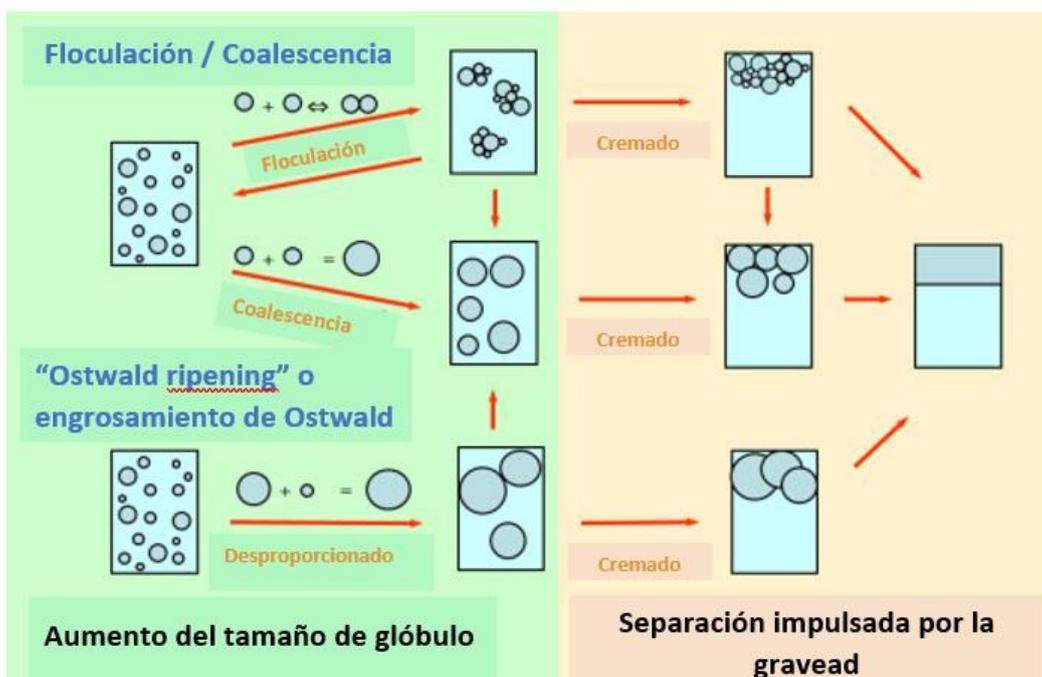


Figura 2-2 Representación esquemática de las inestabilidades en una emulsión. Recuperada el 12 de junio de 2022 de: <https://doi.org/10.1016/j.cis.2020.102344> Modificada por M. Moreno el 12 de junio de 2020.

2.2.4.1 Cremado / sedimentación

Estos procesos no involucran el cambio en el tamaño de glóbulo, resultan de fuerzas externas usualmente gravitacionales o centrífugas. Cuando tales fuerzas exceden el movimiento aleatorio de los glóbulos debido a fluctuaciones térmicas (movimiento Browniano), se genera un gradiente de concentración en el sistema, con los glóbulos más grandes moviéndose rápidamente hacia la parte superior (si su densidad es menor que la del medio) o hacia el fondo (si su densidad es mayor que la del medio) del contenedor [18]. La formación de cremado en una emulsión aumenta la probabilidad de la coalescencia debido a la proximidad de los glóbulos y la falta de uniformidad de la emulsión [24].

2.2.4.2 Floculación

Este proceso se refiere a la agregación de los glóbulos (sin ningún cambio en el tamaño de glóbulo) en unidades más grandes, es decir, es la adhesión de los glóbulos sin fusionarse [18]. Cada glóbulo individual conserva su identidad y cada flóculo o grupo de glóbulos se comporta físicamente como una unidad [24]. Esto es el resultado de las interacciones iónicas que existen entre los glóbulos conocidas como las fuerzas de atracción de Van der Waals. La principal fuerza de atracción surge de la fuerza de dispersión de London que resulta de las fluctuaciones de carga de los átomos o las moléculas en los glóbulos dispersos. Las fuerzas de Van der Waals aumentan conforme la separación de los glóbulos disminuye, a pequeñas distancias de separación, la atracción se vuelve muy fuerte, dando como resultado la agregación o floculación de glóbulos. La floculación puede ser “fuerte” o “débil”, dependiendo de la magnitud de la energía atractiva involucrada [18]. El proceso de floculación se puede revertir cuando la dispersión original se somete a una leve agitación [24].

2.2.4.3 Coalescencia

Este proceso se refiere al adelgazamiento y ruptura de la película líquida entre los glóbulos que están presentes en una emulsión, con el resultado de la fusión de dos o más glóbulos para crear un glóbulo más grande [18], lo que lo hace un proceso irreversible [24]. La coalescencia comienza con la distorsión de las películas líquidas de fase continua entre los glóbulos de aceite a medida que se acercan y termina con la ruptura de la película cuando se alcanza un estado

crítico de espesor. Los glóbulos que se aproximan pueden deformarse a medida que las superficies opuestas se distorsionan [28].

El caso límite para la coalescencia es la separación de la emulsión en dos distintas fases. El adelgazamiento y la ruptura de la película líquida entre los glóbulos está determinada por magnitudes relativas de las fuerzas atractivas o repulsivas. Para evitar la coalescencia, las fuerzas de repulsión deben superar las fuerzas de atracción de Van der Waals, evitando así la ruptura de la película [18].

2.2.4.4 Fenómeno de “Ostwald ripening” o engrosamiento de Ostwald

Los líquidos considerados inmiscibles a menudo tienen solubilidades mutuas que no son despreciables entre sí. Con el tiempo, los glóbulos pequeños desaparecen, y sus moléculas se difunden y se depositan en los glóbulos más grandes [18]. La razón de este proceso es que el potencial químico del líquido en los glóbulos disminuye al incrementar el radio de éste [26]. Es decir, el tamaño de los glóbulos aumenta debido a que los glóbulos grandes crecen a expensas de los más pequeños. Este proceso ocurre cuando los glóbulos pequeños tienen solubilidades más altas que los glóbulos grandes y, en consecuencia, son termodinámicamente inestables [24]. Consiste en una disolución parcial de la fase líquida dispersa inducida por la presión capilar, resultando en una transferencia de masa de gotas pequeñas a grandes.

2.2.4.5 Inversión de fases

Se refiere al proceso por el cual habrá un cambio entre la fase dispersa y el medio. Por ejemplo, una emulsión O/W puede cambiar con el tiempo o debido a las condiciones a una emulsión W/O. En algunos casos, la inversión de fases pasa por un estado de transición durante el cual se producen múltiples fases. Por ejemplo, con una emulsión O/W, la fase continua acuosa puede clasificarse en glóbulos de aceite, formando una emulsión múltiple W/O/W. Este proceso puede continuar hasta que toda la fase continua se emulsione en la fase oleosa, produciendo así una emulsión W/O [18].

La inversión de fase puede ocurrir mediante la adición de un electrolito o cambiando la relación de volumen de fase. La adición de cationes monovalentes

promueve la formación de emulsiones O/W, mientras que la adición de cationes divalentes aumenta la formación de emulsiones W/O [24].

2.2.5 Evaluación de estabilidad

De acuerdo con la Norma oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, “Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios”, los estudios de estabilidad de fármacos, medicamentos y remedios herbolarios son la evidencia científica que demuestran el periodo de vida útil asignado a éstos. Es decir, es la capacidad de un fármaco, un medicamento o un remedio herbolario contenido en un sistema contenedor-cierre de determinado material, para mantener, durante el tiempo de almacenamiento y uso, las especificaciones de calidad establecidas. Las pruebas de estabilidad que involucran semisólidos incluyen la apariencia (incluyendo consistencia), color, olor, pH, pérdida de peso, viscosidad, contenido de conservadores y límite microbiano (inicial y final) [31].

De acuerdo con la FDA “Para la industria, las preparaciones semisólidas deben evaluarse para apariencia, claridad, color, homogeneidad, olor, pH, consistencia, viscosidad, distribución del tamaño de partícula (cuando sea posible), productos de degradación, contenido de conservadores y antioxidantes (si está presente), límites microbianos/esterilidad y pérdida de peso (cuando sea apropiado)” (FDA, como se citó en Betageri, 2006, pp. 3272) [32].

Los estudios de estabilidad permiten al responsable del producto comprender y documentar los posibles cambios, ya sean físicos, organolépticos, químicos y microbiológicos, que puedan presentarse al estar expuestos a diversos factores ambientales, como la temperatura, la humedad, la vibración, la luz, entre otros. Estos tipos de estudios permiten definir los ajustes requeridos a la fórmula., especificaciones de calidad, seleccionar el material de envase, determinar el tiempo de vida útil, determinar las condiciones de almacenamiento o transportes apropiadas, para garantizar la seguridad, funcionalidad y apariencia del producto [27].

2.2.5.1 Estabilidad preliminar

Los estudios de estabilidad preliminar se realizan durante el diseño y desarrollo de un producto, se denominan estudios preliminares de estabilidad y son realizados con lotes-piloto de laboratorio. Son los primeros estudios que se

realizan en las primeras etapas del proceso de diseño y desarrollo. El producto en estudio es llevado a condiciones de estrés, para acelerar las reacciones que permitan evidenciar las posibles inestabilidades, entender su comportamiento y confirmar si conservan o no las características deseadas en el producto. La estabilidad preliminar no tiene la finalidad de estimar el tiempo de vida útil, sino de orientar la elección de las formulaciones más idóneas [33]. Por lo tanto, el objetivo de la estabilidad preliminar es ayudar a la elección de la mejor fórmula y el diseño de fabricación para el granel, los ensayos se realizan a temperaturas extremas, en envases de material idénticos al del empaque final y en vidrio para que permitan la observación de los cambios físicos. Si en esta etapa se presentan cambios, el formulador debe analizar la formulación y realizar los cambios o ajustes pertinentes. Este estudio tiene una duración general de 15 días y como ya se dijo anteriormente, se someten a condiciones de estrés buscando acelerar las posibles señales de inestabilidad [27]. Estas pruebas no reemplazan las pruebas de estabilidad de la NOM-073-SSA1-2015.

2.2.5.1.1 Evaluación organoléptica

Características de las sustancias y productos que son perceptibles por los sentidos, refiriéndose al aspecto sensorial. Estas determinan la aceptación por parte del consumidor. Se evalúan los siguientes parámetros:

- Apariencia: Se observan visualmente las características de la muestra, verificando si ocurrieron modificaciones macroscópicas con relación al patrón establecido
- Color: Se realizan dos métodos. El primero es el visual donde se compara el color de la muestra con el del patrón establecido. El segundo es el espectrofotométrico, donde se compara el espectro de la muestra y el de la referencia.
- Olor: Se compara el olor de la muestra con el del patrón establecido, directamente a través del olfato.

2.2.5.1.2 Evaluación fisicoquímica

Permiten estudiar el comportamiento y/o alteraciones en la estructura de la formulación que no son comúnmente perceptibles a simple vista y son requeridos

métodos, equipos y/o instrumentos de medición para determinarlas. Se evalúan las siguientes pruebas [31]:

- pH: Comúnmente se usa la determinación potenciométrica donde se usa un potenciómetro y la determinación es medida por la diferencia de potencial entre los electrodos inmersos en la muestra de estudio.
- Viscosidad: Indica el comportamiento del producto a lo largo del tiempo.
- Pérdida de peso: Se pesa analíticamente una cierta cantidad de la muestra y es sometida al secado en una estufa a 105°C hasta peso constante. Usado para determinar productos volátiles.
- Contenido de conservadores
- Límite microbiano

De acuerdo con la Guía de estabilidad de cosméticos de ANVISA, se realizan además las pruebas de [34]:

- Contenido de agua: Se realiza mediante método gravimétrico, método de destilación en aparato de Dean & Stark y método titulométrico de Karl-Fischer.
- Centrifugación: Se realiza sometiendo el producto a una fuerza giratoria.
- Densidad: Es representada por la relación entre la masa de una sustancia y el volumen que ocupa y, generalmente para los líquidos o semisólidos este parámetro puede indicar la incorporación de aire o pérdida de ingredientes volátiles.

2.2.5.2 Viscosidad

La viscosidad es una propiedad característica de todos los fluidos la cual se refiere a la resistencia interna a fluir. La viscosidad es la medida de esta resistencia al flujo o al cizallamiento [35] (fuerza que actúa sobre el área de una unidad de líquido y da como resultado un gradiente de velocidad [36]). Es un factor importante para la mezcla y el flujo de los materiales, su empaque y remoción antes de su uso, ya sea que se vierta de una botella, mediante la extrusión de un tubo o pasándolo a través de una aguja [24].

La viscosidad está expresada en dos maneras distintas: viscosidad absoluta o dinámica y viscosidad cinemática. En el SI (Sistema internacional de unidades) la viscosidad dinámica se expresa con las unidades Ns/m^2

La viscosidad dinámica a menudo se expresa en el sistema métrico de unidades llamado sistema CGS (centímetro-gramo-segundo) se expresa como poise (P) donde:

$$1 \text{ poise} = 1/10 \text{ Pa s}$$

Las características de flujo de los líquidos dependen principalmente de la viscosidad y está dividida en tres categorías [35]:

- a) Newtonianos
- b) No Newtonianos Independientes del tiempo
- c) No Newtonianos dependientes del tiempo

En el caso de los fluidos newtonianos, la viscosidad es una constante para un fluido a una temperatura y presión determinadas, no cambia al aumentar la velocidad de corte [24].

En el caso de los líquidos no newtonianos, la viscosidad depende de la fuerza de corte aplicada y del tiempo [35].

Dependiendo de cómo cambia la viscosidad con el cizallamiento, existen tres tipos generales de comportamiento de fluido no newtoniano independientes del tiempo: plásticos, pseudoplásticos y dilatantes [24].

- Plásticos: Este tipo de fluido se comportará como un sólido en condiciones estáticas. Se debe aplicar una cierta cantidad de fuerza al fluido antes de que se induzca cualquier flujo; esta fuerza se denomina valor de fluencia [36]. Se definen como sustancias que exhiben un valor de viscosidad elevado cuando es sometido a esfuerzos cortantes reducidos, pero su valor de viscosidad disminuye al aumentar el esfuerzo cortante.
- Pseudoplásticos: se caracteriza por una disminución de la viscosidad al aumentar el esfuerzo cortante. Por lo tanto, estos fluidos tienden a fluir más fácilmente al aumentar el esfuerzo cortante. Este tipo de comportamiento de flujo a veces se denomina adelgazante [36].
- Dilatante: se caracteriza por un aumento de la viscosidad al aumentar el esfuerzo cortante. Por lo tanto, estos fluidos tienden a volverse más viscosos y espesos y fluyen con mayor dificultad al aumentar el esfuerzo cortante y el flujo.

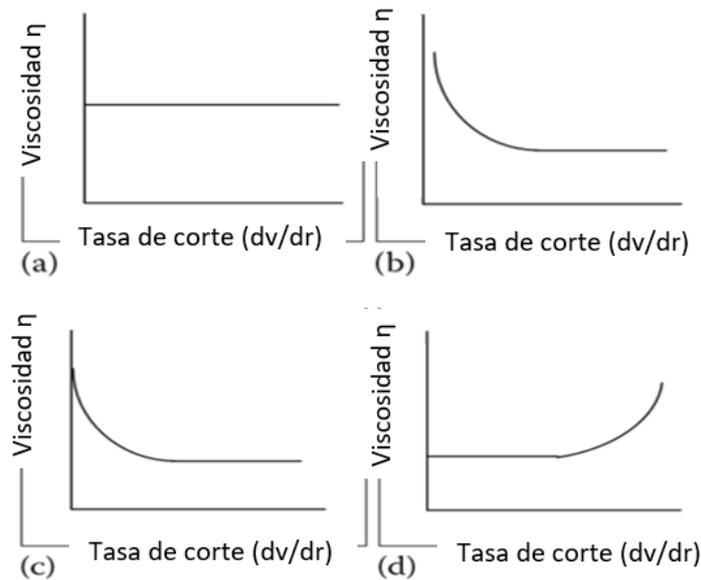


Figura 2-3 Gráficos de velocidad de cizallamiento y viscosidad en función del esfuerzo de cizallamiento para (a) newtonianos, (b) plásticos, (c) pseudoplásticos y (d) fluidos dilatantes. Tomada y editada por M. Moreno el 17 de enero de 2021 [24].

Tabla 4. Ejemplos de fluidos no newtonianos

Tipo de fluido	Ejemplo
Plásticos	Mantequilla, plastilina
Pseudoplásticos	Cátsup, mayonesa, pintura, cremas.
Dilatantes	Soluciones concentradas de azúcar en agua, suspensiones de almidón de maíz o de arroz

2.2.5.3 Centrifugado

Es un proceso mecánico que utiliza la fuerza centrífuga para separar partículas en una mezcla líquido-líquido en dos fases distintas que consisten en el sedimento y el sobrenadante. Durante la centrifugación, la separación es causada por los efectos de la fuerza centrífuga que opera sobre la mezcla líquido-líquido a la velocidad seleccionada o revoluciones por minuto (rpm) que aleja las partículas sólidas radialmente del eje de rotación [37]. Es decir, la centrifugación es un método para separar fases que tienen diferentes densidades haciéndolas girar en solución alrededor de un eje a alta velocidad [38]. La fuerza de gravedad actúa sobre la muestra haciendo que sus partículas se muevan en su interior. La prueba de centrifugación simula en la muestra un aumento en la fuerza de gravedad, aumentando la movilidad de las partículas y

anticipando las posibles inestabilidades. Estas podrían ser en forma de precipitación, separación de fases, coalescencia entre otras [34].

La prueba de centrífuga la utilizan algunas empresas para someter los productos a efectos variados de estrés. Una sugerencia puede ser realizar el ensayo a 3000 rpm por 30 minutos o en otros casos lo realizan a velocidades más bajas y periodos de tiempo más largos según sea la experiencia del formulador [33], [34]. El producto debe permanecer estable y cualquier señal de inestabilidad indica la necesidad de reformulación, si es aprobado en esta prueba, el producto puede ser sometido a las pruebas de estabilidad [34].

2.3 Cremas

De acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), una crema es una preparación líquida o semisólida que contiene el o los fármacos y aditivos necesarios para obtener una emulsión, generalmente aceite en agua, comúnmente con un contenido de agua superior al 20% [30]. Mientras que la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) indica que las cremas son formas de dosificación de emulsión semisólida que a menudo contienen más del 20% de agua y volátiles, y/o normalmente menos del 50% de hidrocarburos, ceras o polioles como vehículo para el principio activo: Son generalmente destinadas para uso externo de la piel o sobre las mucosas [30].

Las cremas son emulsiones que comprenden al menos dos fases líquidas inmiscibles, en la que una fase está finamente dispersa en la otra. Normalmente, se trata de mezclas de aceite en agua (O/W). El tamaño del glóbulo y la elección del emulsionante, así como de la cantidad, afectarán las propiedades sensoriales. Por tanto, la elección de los componentes de las cremas es de suma importancia para obtener un producto final de calidad. Las cremas son un tipo de emulsión que contiene más agua que un ungüento, sirven para refrescar ya que suelen evaporarse más rápidamente que los ungüentos [39].

El aspecto blanquecino cremoso se debe al resultado de la dispersión de la luz de sus fases dispersas, como los glóbulos de aceite. Esto los distingue de los ungüentos simples, que son translúcidos [24]. Como se mencionó antes, son generalmente emulsiones O/W. La fase acuosa de una crema O/W se compone de un modificador reológico (agente estructurante) y/o de interacciones entre

varios componentes emulsionantes y agua para formar una red de gel lamelar [25], además puede contener conservadores, antioxidantes, buffers, etc. que puedan ser necesarios para la estabilidad, control de pH y otras consideraciones. La fase oleosa, generalmente la fase interna que en su mayoría se compone de ceras, hidrocarburos o polietilenglicoles, los cuales poseen la capacidad de retención de agua a la formulación general [32].

2.3.1 Formulación

Entre los productos que componen a las cremas se encuentran el agua, aceites y humectantes, esto para imitar los componentes del estrato córneo. Cuando las cremas son extendidas sobre la piel, se forma una capa que se puede llamar estrato córneo artificial, y a partir de esta capa, el agua y las sustancias hidratantes penetran el estrato córneo, mientras que los aceites semisólidos o líquidos evitan que se evaporen del estrato córneo (efecto conocido como oclusión), ayudando a que la piel se encuentre hidratada [5]. Las sustancias con efecto oclusivo son sustancias grasas que confieren suavidad a la piel. Por su carácter oclusivo, evitan la pérdida de agua. De esta manera, aumentan el grado de humedad en el estrato córneo hasta que son eliminadas. Actúan rellenando los intersticios entre las capas del estrato córneo, favoreciendo así su flexibilidad y suavidad. Ejemplos de estos productos son la cera de abejas y la lanolina [40]. Hay otros componentes hidrófobos con efecto emoliente, pero sin efecto oclusivo, que se conocen con el nombre de aceites, emolientes o humectantes. Su misión es reblandecer el tejido cutáneo al tiempo que favorecen la retención de agua en el estrato córneo y por ello se consideran hidratantes [41]. Además, actúan como disolventes y anticristalizantes, retardan la desecación y la formación de costra en las cremas, facilitan la distribución y la acción lubricante y dejan a la piel la sensación de suavidad [42]. Por otra parte, para aumentar la consistencia de las emulsiones se emplean generalmente ceras y alcoholes grasos, como, por ejemplo, cera blanca de abeja, cera de carnauba, alcohol cetílico y alcohol cetosteárico.

Una emulsión se considera etérea cuando una vez aplicada sobre la piel y extendida adecuadamente mediante masaje, apenas deja residuos grasos. El uso de aceites fácilmente absorbibles (vegetales generalmente), siliconas

volátiles y cuerpos grasos como la lanolina y las mantecas aumentan la suavidad de las emulsiones [43]

Para asegurar la estabilidad de las cremas se adicionan emulsificantes, estos modifican la tensión superficial entre las micelas y la fase dispersante. Además, se adicionan modificadores reológicos, moléculas elásticas que modifican su reología para dar mayor viscosidad a un líquido, sirven para regular el punto exacto de viscosidad de la fase continua.

Otro componente importante son los conservadores, necesarios para las cremas. Sirven para reducir el crecimiento de microorganismos los cuales provocan inestabilidad en las mismas [41].

2.3.2 Emulgel

Cuando se utilizan geles y emulsiones en forma combinada, las formas de dosificación se denominan emulgeles (Khullar, 2012 cita a Mohamed, 2004). El uso de polímeros es de gran interés ya que poseen funciones como emulsionantes y agentes modificadores de la viscosidad que permite a la formulación de emulsiones estables al disminuir la tensión superficial y al mismo tiempo aumentar la viscosidad de la fase acuosa (Khullar, 2012 cita a Gupta et al. 2010). Los emulgeles poseen varias propiedades como ser tixotrópicos, fáciles de untar, fáciles de remover, no manchan, poseen emolientes que ayudan a la aceptación por parte del consumidor, son de larga vida útil y de apariencia agradable (Khullar, 2012 cita a Santos, 2007) [44]

Los emulgeles tienen un sistema de liberación dual, es decir, gel y emulsión. El principal objetivo es la administración de fármacos hidrófobos para la circulación sistémica a través de la piel. La presencia de un agente gelificante en la fase acuosa convierte una emulsión clásica en emulgel. [2]. El objetivo principal de emulgel es la administración de un fármaco hidrófobo a través de la piel para que una fracción hidrofóbica pueda disfrutar de las propiedades únicas de los geles [45].

El método de fabricación generalmente se inicia con la formación la emulsión ya sea O/W o W/O, por otro lado, se forma el gel base, es decir la dispersión del agente gelificante en la fase acuosa. Finalmente se realiza la incorporación de la emulsión en el gel base con agitación continua [46].

2.4 Ibuprofeno

El ibuprofeno es ácido (2RS)-1[4-(2-,metilpropil) fenil] propiónico. Es un polvo cristalino blanco (a veces también en forma de cristales), que es casi insoluble en agua y fácilmente soluble en monocaprilato de propilenglicol, aceite de ricino, ácido oleico, aceite de oliva, propilenglicol o polisorbatos [47]. La temperatura de fusión es de 75 a 78 ° C. Es un ácido débil (pKa 4,5 – 4,6), por lo que el pH de la piel (~4,8) favorece la difusión pasiva ya que la mayoría de las moléculas estarán en forma no ionizada, pero la escasa solubilidad acuosa limita la penetración del ibuprofeno en la piel. Es un buen candidato para la administración tópica ya que posee un bajo peso molecular (209.29 g/mol), coeficiente de partición adecuado (log P: 3.68) y vida media de eliminación corta ($t_{1/2}$: 2-4 h) [48], [49].

Es un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2) [3]. Se usa para controlar y tratar enfermedades antiinflamatorias, trastornos reumatoides, dolor leve a moderado, fiebre, dismenorrea y osteoartritis. Pertenece a la clase de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Está disponible como medicamento de venta libre para el dolor, generalmente leve [4].

El mecanismo principal del ibuprofeno es mediante la inhibición de los precursores de prostaglandinas [4]. Es decir, el ibuprofeno produce efectos analgésicos y antiinflamatorios al inhibir la síntesis de las prostaglandinas [50].

De acuerdo con la literatura, el ibuprofeno es utilizado por millones de consumidores para el tratamiento de dolor de cabeza, migrañas, fiebres, dolores musculares, dolor menstrual entre otros. Se usa en diferentes presentaciones tal como presentaciones semisólidas, las cuales ejercen su efecto terapéutico en el lugar de aplicación, es decir, tienen un efecto terapéutico local sin pasar por el torrente sanguíneo

La solubilidad del ibuprofeno se relaciona con la de los ácidos grasos caprílico y caprico, presentes en el aceite de coco, haciéndolo soluble en estos ácidos; también se reporta que el tensoactivo Tween 80 y el propilenglicol logran un aumento significativo en la solubilidad del ibuprofeno [51].

2.5 Caprilocaprato de cocoilo

Es una mezcla de ésteres de alcoholes saturados de 12 a 18 carbonos con ácido caprílico (octanoico) y cáprico (decanoico) obtenido por reacción de estos ácidos con alcoholes grasos saturados vegetales [52]. Es un aceite transparente, ligeramente amarillento, de polaridad media, posee un olor ligeramente graso. Actúa como emoliente, solubilizante y potenciador de la penetración cutánea para aplicaciones dérmicas; además por su alto grado de esparcimiento, es adecuado para su uso en preparaciones para el cuidado de la piel [53].

Padral y colaboradores refieren que la presencia de emolientes como el caprilocaprato de cocoilo en una emulsión al 1.16% puede mejorar el nivel de hidratación de la piel por oclusión, lo que favorece la absorción del fármaco [54]. Para Chung el caprilocaprato de cocoilo actúa como potenciador de la penetración (Chung, 2020) [55]. Entre los atributos que posee este excipiente se encuentra un esparcimiento medio, la extremada suavidad en la aplicación, la penetrabilidad en la piel y la función para disolver fármacos lipofílicos [54].

Al crear desorden en la matriz de lípidos laminares altamente organizada del estrato córneo, el caprilocaprato de cocoilo mejora la penetración de los principios activos a través de la piel [56].

2.6 Poloxámero P407

El poloxámero P407 es un copolímero tribloque de polioxietileno: polioxipropileno: polioxietileno (Figura 2-3) disponible comercialmente, contiene aproximadamente 70% de unidades de polioxietileno y 30% de bloques de polioxipropileno [57]. Para Zhang y colaboradores el poloxámero 407 (P407), tiene un peso molecular de 12.000 daltons y una relación de PEO/PPO de 2:1 en peso. Refiere que a concentraciones del 20% presentan un comportamiento de gelificación termorreversible (Zhang et al. 2002) [58]. Los polímeros compuestos de varios tamaños de bloques de polímeros de poli-óxido de etileno (PEO) y poli-óxido de propileno (PPO) se utilizan con frecuencia con compuestos poco solubles en agua, ya que son tensoactivos eficaces y carecen de toxicidad conocida [50]. Debido a su baja toxicidad y sus débiles propiedades inmunogénicas lo convierte en un vehículo adecuado para la administración de fármacos [58].

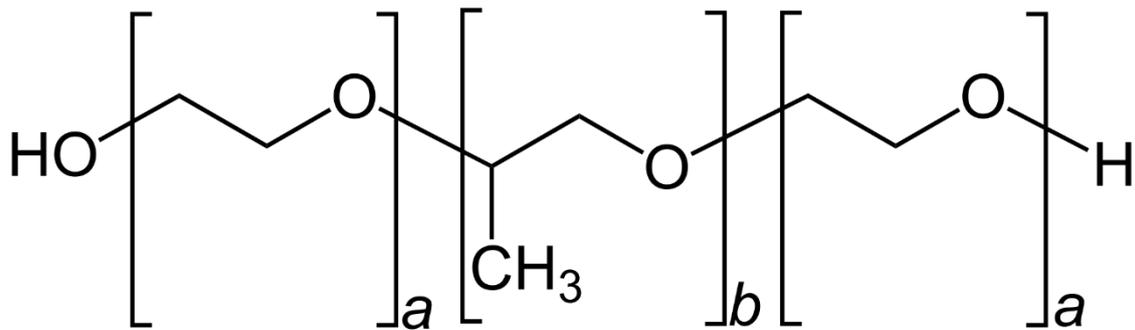


Figura 2-3. Esquema de Poloxámero P407. Donde se observan los tres bloques que conforman el poloxámero. Figura tomada el 30 de enero de 2024 de https://en.wikipedia.org/wiki/Poloxamer_407#/media/File:Poloxamere_General_Formula_V2.svg

Tienen excelente compatibilidad con otros productos químicos y una alta capacidad de solubilización de diferentes fármacos [57]. La temperatura de transición sol-gel es más baja que la temperatura corporal [58]. A concentraciones del 20% o más en solución acuosa exhibe la propiedad única de gelificación térmica reversible. Estas preparaciones se transforman de soluciones de baja viscosidad a geles semisólidos al exponerlas de 4°C a la temperatura corporal (37°C). Estas propiedades hacen que el poloxámero P407 sea un vehículo atractivo [57].

Se sabe que las soluciones de poloxámero [copolímero de poli(oxietileno) - poli(oxipropileno) - poli(oxietileno)] exhiben el fenómeno de gelificación térmica inversa; permanecen como soluciones a bajas temperaturas y gelifican al aumentar la temperatura (Kim cita a Choi et al 1998) [59]. Dicha propiedad ha sido útil para el desarrollo de geles termorreversibles para la administración tópica de fármacos [60].

Chung y colaboradores (2020) refiere que es un tensoactivo no iónico que puede actuar como emulsionante, solubilizante de fármacos y potenciador de la viscosidad. Se propone que los polímeros funcionan mediante la inserción directa en la bicapa de fosfolípidos para volver a sellar las membranas celulares dañadas o proteger a las células del daño aumentando la rigidez de la membrana (Chung cita a Kwiatkowski 2019) [55].

3 Objetivo general

3.1 General

Fabricar, evaluar y comparar propiedades fisicoquímicas de cremas y emulgeles de ibuprofeno, realizados con caprilocaprato de cocoilo como emoliente y poloxámero 407 como agente modificador de consistencia para los emulgeles.

3.2 Objetivos particulares

- Fabricar cremas y emulgeles de ibuprofeno utilizando caprilocaprato de cocoilo como una de las materias primas.
- Determinar la influencia del caprilocaprato de cocoilo en las formulaciones de cremas y emulgeles mediante pruebas de estabilidad.
- Encontrar la concentración de alcohol cetosteárico para que las formulaciones de las cremas posean buena apariencia.
- Encontrar la concentración de poloxámero 407 que brinde la mejor consistencia en la formulación.
- Evaluar la apariencia, el pH, densidad, la extensibilidad, la viscosidad y la distribución del tamaño de glóbulo de cada crema y cada emulgel de ibuprofeno fabricado.
- Evaluar la estabilidad mediante la prueba de centrifuga de cada crema y emulgel de ibuprofeno.
- Evaluar la estabilidad sometiendo a una prueba de estrés térmico durante un tiempo determinado para formulaciones tópicas seleccionadas.

4 Hipótesis

La adición del caprilcaprato de cocoilo brindará una mayor extensibilidad a las cremas y emulgeles de ibuprofeno además tendrá efecto disminuyendo la viscosidad.

La adición del poloxámero 407 brindara mayor consistencia a los emulgeles de ibuprofeno provocando que la viscosidad aumente debido a la red del gel que se forma.

Ambos excipientes darán como resultado cremas y emulgeles de ibuprofeno estables.

5 Metodología Experimental

5.1 Reactivos, instrumentos y equipos

Tabla 5. Reactivos

Reactivo comercial	Nombre químico
Kollicream® 3C	Caprilcaprato de cocoilo
Kolliphor® P407	Poloxámero 407
Kolliwax® CSA50	Alcohol cetoestearílico 50
Kollisolv® PG	Propilenglicol
Kolliphor® PS 60	Polisorbato 60
Kolliphor® CS 20	Éter polioxil 20 cetoestearílico
Etanol	Etanol
Metilparabeno	Metilparabeno
Agua	Agua
Ibuprofeno 25	Ibuprofeno 25

Tabla 6. Equipos

Equipo	
Parrilla de eléctrica IKA® C-MAG HS 7	Estufa de calentamiento Blue M
Agitador mecánico de velocidad variable IKA® RW20 digital	Balanza analítica Precisa 321
Centrífuga UPJohn Modelo CLA2579X	Balanza granataria

Tabla 7. Instrumentos

Instrumento	
Viscosímetro de Brookfield Modelo RVDV-II+PRO	
Picnómetro para semisólidos FISHER.	Cámara para microscopio AmScope X000Y8LAB7
Microscopio óptico BioBlue EU 1111256	Termómetro de tubo graduado

Tabla 8. Materiales

Material	
Vasos de precipitados de 500 mL, 200 mL y 100 mL	Portaobjetos
Tubos para centrífuga de 100 mL	Cubreobjetos
Portaobjetos micrométrico DIV1/100	Espátula de acero inoxidable

5.2 Formulaciones, diseño de experimentos e identificación

5.2.1 Etapa 1

Tabla 9. Formulación de la etapa 1 del experimento

Fase	Excipiente	Cantidad [%]	Función
B	Kollicream® 3C (Caprilocaprato de cocoilo)	10, 5, 0	Emoliente
B	Kolliwax® CSA 50 (Alcohol cetoestearílico)	6, 4	Factor de consistencia
B	Kolliphor® PS 60 (Polisorbato 60)	4	Tensoactivo
A	Kollisolv® PG (Propilenglicol)	17	Solvente
A	Agua	cbp 100	Solvente
A	Ibuprofeno 25 (ibuprofeno)	5	Principio activo
-	Metilparabeno	1	Conservador

Se estableció un diseño de experimentos $2^1 \times 3^1$ con un punto central teniendo como respuestas la influencia del caprilocaprato de cocoilo en la formulación y la cantidad necesaria de alcohol cetoestearílico para obtener una consistencia deseada.

Tabla 10. Diseño de experimentos de la etapa 1 del experimento

Factores		Niveles	
X1	%Caprilocaprato de cocoilo	Alto	10%
		Medio	5%
		Bajo	0%
X2	% Alcohol cetoestearílico	Alto	6%
		Bajo	4%

En esta etapa del experimento la identificación de las cremas fabricadas corresponde a CR (crema) y los niveles a los que pertenecen del primer factor (caprilocaprato de cocoilo) seguido del segundo factor (alcohol cetoestearílico).

Tabla 11. Identificación de las formulaciones de la etapa 1 del experimento

Identificación						
CR/10-6	CR-10-4	CR/5-6	CR/5-5	CR/5-4	CR/0-6	CR/0-4

5.2.2 Etapa 2

Se parte de la formulación de la etapa 1 cambiando el tensoactivo empleado por éter polioxil 20 cetosteárico.

Tabla 12. Formulación de la etapa 2 del experimento

Fase	Excipiente	Cantidad [%]	Función
B	Kollicream® 3C (Caprilocaprato de cocoilo)	7, 5	Emoliente
B	Kolliwax® CSA 50 (Alcohol cetosteárico)	7	Factor de consistencia
B	Kolliphor® CS200 (Éter polioxil 20 cetosteárico)	5, 3	Tensoactivo
A	Kollisolv® PG (Propilenglicol)	17	Solvente
A	Agua	cbp 100	Solvente
A	Ibuprofeno 25 (ibuprofeno)	5	Principio activo
-	Metilparabeno	1	Conservador

Se estableció un diseño de experimentos $2^1 \times 2^1$ con un punto central teniendo como respuestas la influencia del caprilocaprato de cocoilo en la formulación y la cantidad necesaria del nuevo tensoactivo seleccionado éter polioxil 20 cetosteárico.

Tabla 13. Diseños de experimentos de la etapa 2 del experimento

Factores		Niveles	
X1	%Caprilocaprato de cocoilo	Alto	7%
		Bajo	5%
X2	% Éter polioxil 20 cetosteárico	Alto	5%
		Bajo	3%

En esta etapa del experimento la identificación de las cremas fabricadas corresponde a CR (crema) y los niveles a los que pertenecen del primer factor (caprilocaprato de cocoilo) seguido del segundo factor (Éter polioxil 20 cetosteárico).

Tabla 14. Identificación de las formulaciones de la etapa 2 del experimento

Identificación				
CRT/7-5	CRT/7-3	CRT/6-4	CRT/5-5	CRT/5-3

5.2.3 Emulgel

Tabla 15. Formulación de los emulgeles

Fase	Excipiente	Cantidad [%]	Función
A	Kolliphor P407 micro® (Poloxámero 407 micronizado)	17, 12	Factor de consistencia, tensoactivo
A	Agua	cbp 100	Solvente
A	Etanol	10	Solvente
B	Kollisolv® PG (Propilenglicol)	20	Solvente
B	Ibuprofeno 25 (Ibuprofeno)	5	Principio activo
-	Kollicream® 3C (Caprilocaprato de cocoilo)	10, 5	Emoliente
-	Metilparabeno	1	Conservador

Se estableció un diseño de experimentos $2^1 \times 2^1$ con un punto central teniendo como respuestas la influencia del caprilocaprato de cocoilo en la formulación y la cantidad necesaria de poloxámero 407 para obtener una consistencia deseada.

Tabla 16. Diseño de experimentos de los emulgeles

Factores		Niveles	
X1	%Poloxámero 407	Alto	17%
		Bajo	12%
X2	% Caprilocaprato de cocoilo	Alto	10%
		Bajo	5%

En la última etapa del experimento la identificación de los emulgeles fabricados corresponde a EM (emulgel) y los niveles a los que pertenecen del primer factor (poloxámero 407) seguido del segundo factor (caprilocaprato de cocoilo).

Tabla 17. Identificación de los emulgeles

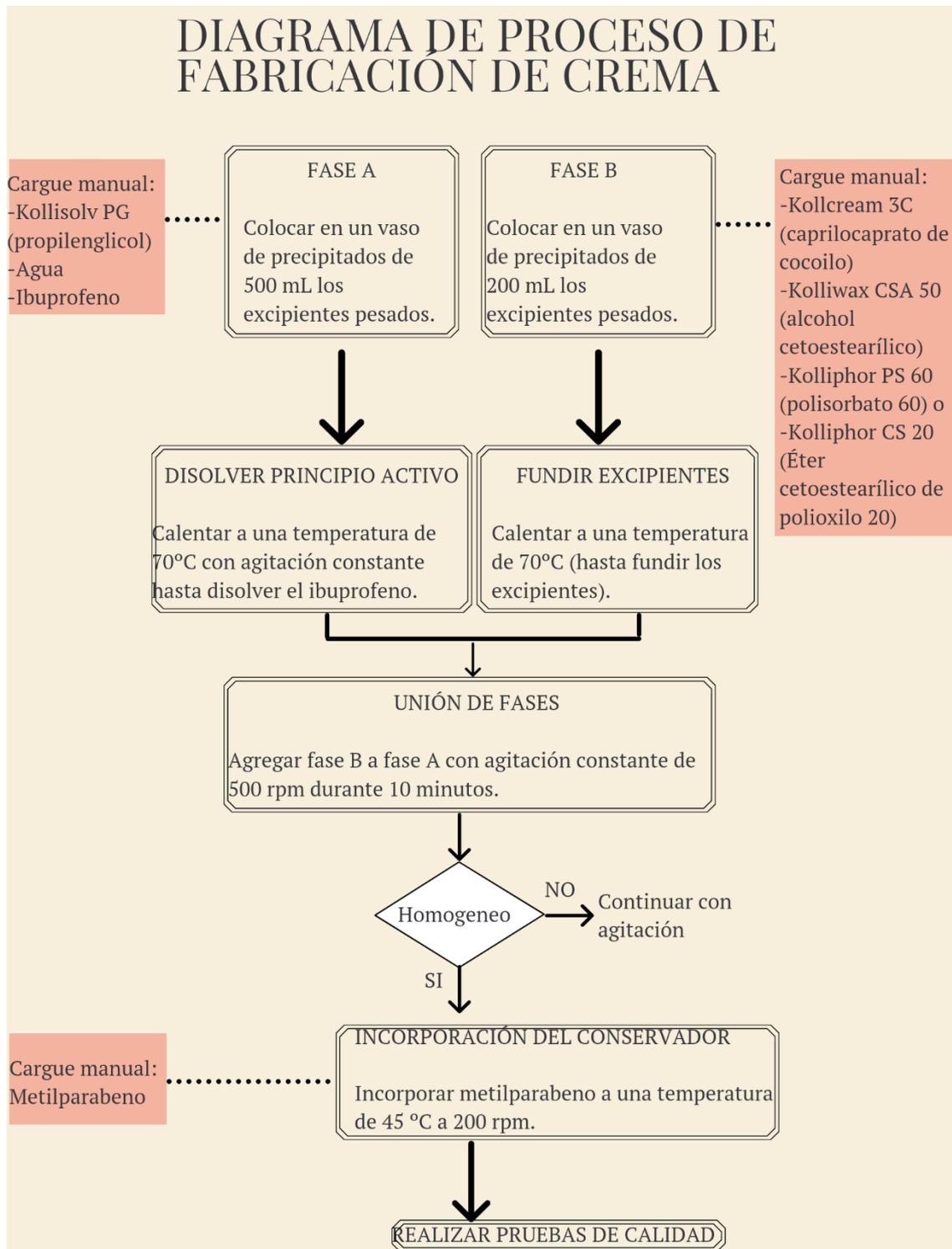
Identificación				
EM/17-10	EM/17-5	EM/14.5-7.5	EM/12-10	EM/12-5

5.4 Proceso de fabricación

5.4.1 Proceso de fabricación de cremas de ibuprofeno

Se realizaron lotes de 400 g cada uno de acuerdo con las tablas de formulaciones presentadas anteriormente.

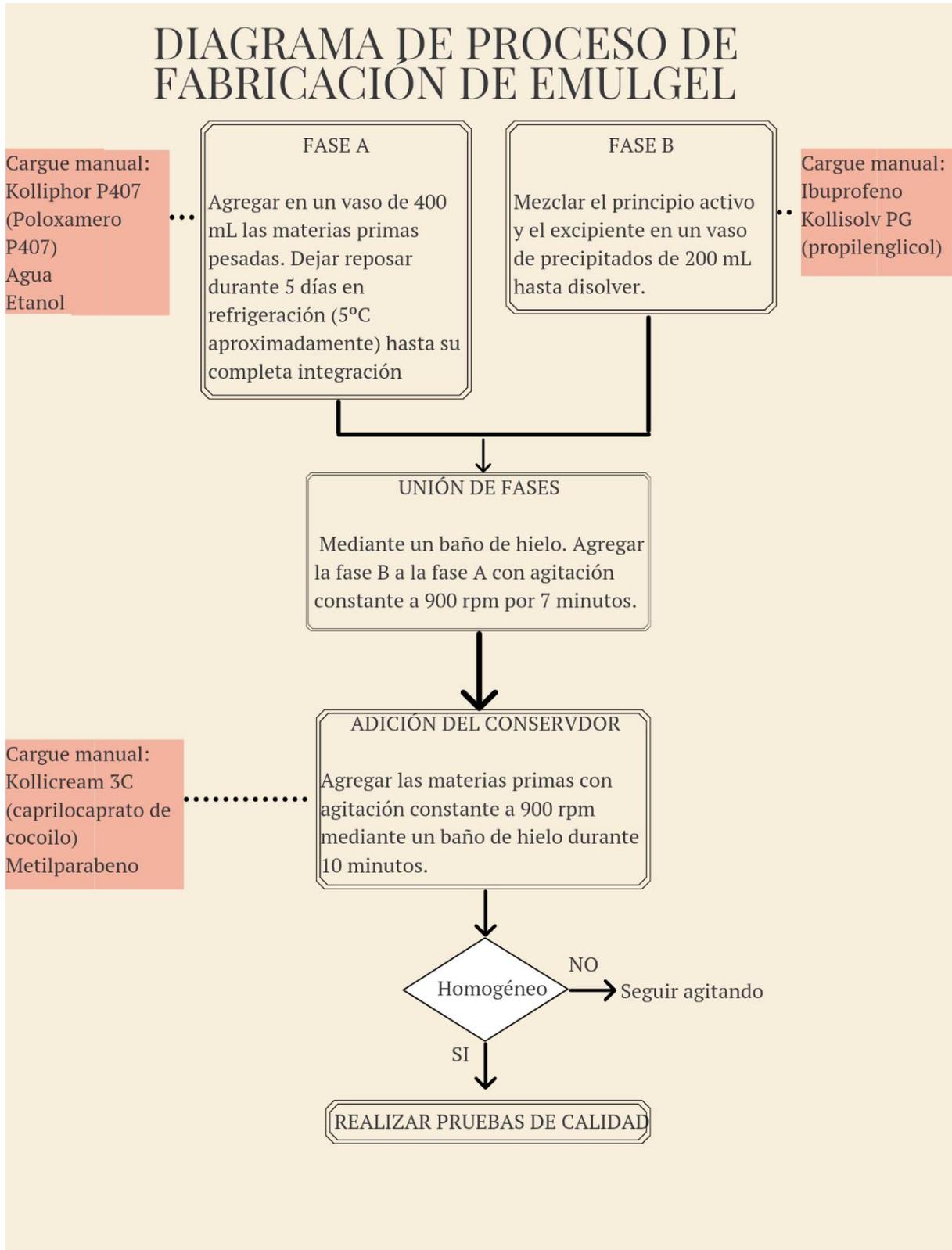
Diagrama 1. Proceso de fabricación de las cremas de ibuprofeno



5.4.2 Proceso de formulación de emulgeles de ibuprofeno

Se realizaron lotes de 400 g cada uno de acuerdo con las tablas de formulaciones presentadas anteriormente.

Diagrama 2. Proceso de fabricación de los emulgeles de ibuprofeno



5.5 Pruebas realizadas en las cremas y los emulgeles

5.5.1 Evaluación organoléptica

Se observan visualmente las características de la muestra, verificando si ocurrieron modificaciones macroscópicas. La muestra se clasifica de acuerdo con los siguientes criterios:

- Normal, sin alteración
- Levemente separado, precipitado o turbio (modificado)
- Separado, precipitado o turbio (modificado)

5.5.2 Determinación de pH

Se realiza la medición en un potenciómetro por triplicado por muestra, se reporta el promedio de dichas determinaciones.

5.5.3 Densidad

Se lava y se seca perfectamente todas las piezas que conforman el picnómetro para semisólidos. Posteriormente se pesa y se agrega agua, se cierra y se seca el agua que pudo haber escurrido. Se pesa con el agua.

Se lava y se seca perfectamente todas las piezas que conforman el picnómetro y se agrega la muestra a la que se determinará la densidad. Se pesa. Se realiza la misma operación tres veces con cada muestra.

5.5.4 Determinación de la extensibilidad

Se puede definir como el incremento de superficie que experimenta una cierta cantidad de emulsión cuando se somete a la acción de pesos crecientes, en intervalos fijos de tiempo.

La prueba se realiza a temperatura ambiente. Se sitúa un portaobjetos que contienen 25 mg de emulsión encima de un papel milimétrico; sobre dicho portaobjetos, se coloca otro suavemente y de peso conocido, se espera 1 minuto y se anota el radio del círculo formado. Se sigue el mismo procedimiento, siempre a intervalos de 1 minuto utilizando 2 pesas de 2 g y, finalmente una pesa de 5 g. Con los radios obtenidos se calculan las superficies correspondientes.

5.5.5 Prueba de centrífuga

La fuerza de gravedad actúa sobre la muestra haciendo que sus partículas se muevan en su interior. La prueba de centrifugación produce estrés en la muestra simulando un aumento en la fuerza de gravedad, aumentando la movilidad de las partículas y anticipando posibles inestabilidades.

Las muestras se someten a la prueba centrífuga tan pronto como sea posible.

Añadir las muestras a tubos de centrífuga. Centrifugar 40 g de cada emulsión durante 30 minutos a 2000 rpm.

5.5.6 Determinación de la viscosidad

La viscosidad es una variable que caracteriza reológicamente un sistema. La evaluación de este parámetro ayuda a determinar si un producto presenta la consistencia o fluidez apropiada y puede indicar si la estabilidad es adecuada, es decir indica el comportamiento del producto a lo largo del tiempo.

En el mismo vaso de 400 mL donde se fabricaron las cremas y emulgeles de ibuprofeno se hace la determinación de la viscosidad. Se seleccionan la velocidad y se introduce el número de aguja en la muestra de manera inclinada para evitar que queden burbujas en la parte inferior, una vez adentro, que el oleaje que produzca para girar sea el mismo en todos los puntos alrededor de la aguja, ajustar el cabezal de tal forma que el menisco de la muestra quede en la marca de la aguja. En estas condiciones se procede a nivelar el cabezal, guiándose por la burbuja para nivelación, se enciende el aparato y se deja que funcione libremente 1 min. Al cabo de este tiempo, se detiene el equipo y se anota la lectura señalada. Se realiza el mismo procedimiento a 2.5, 5, 10, 20, 50 y 100 rpm.

5.5.7 Distribución y tamaño de los glóbulos de la fase interna

Por observación microscópica de una muestra, se pueden determinar los fenómenos de aglomeración que pueden producir inestabilidad de la emulsión con la consiguiente ruptura de esta.

Se instala el microscópico y la cámara en uno de los oculares. Se calibra la cámara utilizando un portaobjetos micrométrico con la medida de dicho

portaobjetos. En un portaobjetos con su respectivo cubreobjetos se coloca una cantidad pequeña de muestra y se observa a través del microscopio con el objetivo de 100x con ayuda de aceite de inmersión. Con la cámara se capturan diversos objetivos de cada muestra para proseguir a realizar las determinaciones del tamaño de diámetro de los glóbulos capturados en cada objetivo con ayuda del programa AmScope que viene integrado a la cámara.

5.5.8 Estrés térmico

Se fabrican nuevamente las cremas CR/10-6, CR/5-6, CRT/5-3 y CRT/5-5; y los emulgeles EM/12-10 y EM/12-5 para someterlos a estrés térmico durante 30 días a una temperatura de 50°C. Se toman muestras el día de fabricación, a los 7, 14 y 30 días para observar el tamaño de glóbulo de la fase interna en el microscopio, además se revisa la apariencia macroscópica, es decir, si se presenta separación de fase.

6 Resultados y análisis

6.1 Apariencia y prueba de centrifuga

Los resultados de la apariencia y prueba de centrifuga a los 7 y 30 días después de la fabricación de las cremas de ibuprofeno de la etapa 1 se encuentran en la tabla 18.

Tabla 18. Evaluación organoléptica y prueba de centrífuga para las cremas de la etapa 1 del experimento a temperatura ambiente 7 y 30 días después de su fabricación.

Determinación 7 días después de su fabricación							
Control de calidad	CR/10-6	CR/10-4	CR/5-6	CR/5-5	CR/5-4	CR/0-6	CR/0-4
Aspecto*	Normal	Levemente separado	Normal	Normal	Levemente separado	Separado	Separado
Color**	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Prueba centrífuga***	Estable	Separación de fase	Estable	Estable	Separación de fase	Separación de fase	Separación de fase
Determinación 30 días después de su fabricación							
Aspecto*	Normal	Separado	Normal	Normal	Separado	Separado	Separado
Color**	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Prueba centrífuga***	Estable	Separación de fase	Estable	Estable	Separación de fase	Separación de fase	Separación de fase

*La muestra se clasifica según los siguientes criterios: normal (sin alteración), levemente separado, separado

**La muestra se clasifica según los siguientes criterios: normal (sin alteración), levemente modificada, modificada e intensamente modificada.

***La muestra se clasifica según los siguientes criterios: separación de fase o estable.



Figura 6-1. Apariencia de la crema CR/10-6 (izquierda arriba), CR/5-6 (izquierda abajo) que permanecieron estables y CR/0-6 (derecha arriba), CR/0-4 que presentaron separación de fase.



Figura 6-2. Prueba centrifuga de la crema CR/5-5 (izquierda), CR/5-4 (derecha)

El Kolliwax CSA®50 es un excipiente capaz de brindar una mejor consistencia en ciertos tipos de emulsiones, en este caso, se observó que un aumento en la concentración de dicho excipiente proporciona una mayor consistencia, por otro lado, el Kollicream®3C es un excipiente que brinda esparcimiento a las formulaciones tópicas. Se notó que al aumentar la concentración de Kollicream®3C no beneficia considerablemente las propiedades de las emulsiones fabricadas en la etapa 1 esto debido a que las formulaciones con una concentración con 5% y 10% son similarmente estables. Sin embargo, en presencia de una mayor concentración de Kolliwax®CSA 50 se obtuvo una mejor estabilidad.

Las diferencias de la apariencia, color y estabilidad a la fuerza centrífuga de las distintas cremas se deben a las diferentes composiciones entre las

formulaciones de cada crema, por ejemplo, las cremas de código CR/5-4, CR/0-6 y CR/0-4 presentaron una separación a nivel macroscópico en la primera determinación visual, esto debido a la disminución de la fase oleosa y, por tanto, un aumento de la fase acuosa provocando un desequilibrio entre ambas fases. Se encontró que la adición de Polisorbato 60 no fue la mejor elección para las formulaciones de código CR, debido a que, en cuatro de las siete formulaciones se presentó una separación de las fases. Uno de los mecanismos por el cual, el polisorbato 60 logra solubilizar al ibuprofeno es el autoensamblaje dentro de las micelas mixtas con el tensoactivo [61]. Se sabe que el uso de tensoactivos no iónicos en las cremas es preferible, esto debido, a que no provocan irritabilidad cutánea, por lo tanto, se optó por el uso de polisorbato 60 en la formulación, además de que los polisorbatos (también conocidos como Tween) son una clase de emulsionantes comúnmente utilizados en el estudio de formas de dosificación tópicas, sin embargo, aún no hay mucha información sobre el mecanismo de los aspectos fisicoquímicos de las cremas tipo O/W formuladas con tensoactivos polioxietoxilados (POE) de cadena ramificada como el polisorbato 60 [22].

Las cremas fabricadas de la etapa 1 que permanecieron estables macroscópicamente sometidas inclusive a la fuerza centrífuga en las dos determinaciones, es decir, en la evaluación a los 7 y 30 días fueron las de código CR/10-6, CR/5-6 y CR/5-5 (tabla 18). Para las cremas de código CR/0-6 y CR/0-4 la separación se debió al desequilibrio entre la fase acuosa y la fase oleosa, es decir, a la falta de Kollicream®3C, éste le da un punto a favor a las formulaciones ya que otorga buena consistencia, demás las cremas que lo contienen son estables o parcialmente estables en la primera evaluación dando un extra al momento de la aplicación debido a que estas son más agradables.

Tabla 19. Evaluación organoléptica y prueba de centrífuga para las cremas de la etapa 2 del experimento a temperatura ambiente 7 y 30 días después de su fabricación.

Determinación 7 días después de su fabricación						
Control de calidad	de	CR/T5-5	CRT/5-3	CRT/6-4	CRT/7-5	CRT/7-3
Aspecto*		Normal	Normal	Normal	Levemente separado	Levemente separado
Color**		Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Prueba centrífuga***		Estable	Estable	Estable	Separación de fases	Separación de fases
Determinación 30 días después de su fabricación						
Aspecto*		Normal	Normal	Normal	Levemente separado	Levemente separado
Color**		Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Prueba centrífuga***		Estable	Estable	Estable	Separación de fases	Separación de fases

*La muestra se clasifica según los siguientes criterios: normal (sin alteración), levemente separado, separado

**La muestra se clasifica según los siguientes criterios: normal (sin alteración), levemente modificada, modificada e intensamente modificada.

***La muestra se clasifica según los siguientes criterios: separación de fase o estable.



Figura 6-3. Apariencia de la crema CRT/5-3 (izquierda), CRT/7-3 (derecha)

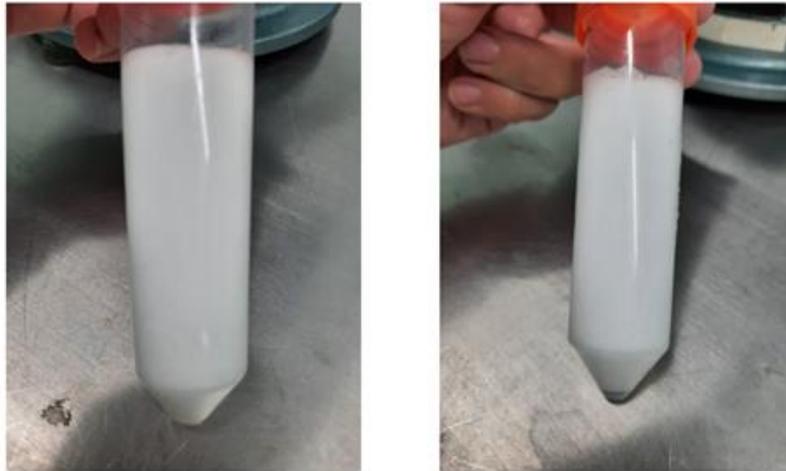


Figura 6-4. Prueba centrifuga de la crema CRT/5-4 (izquierda), CRT/7-5 (derecha)

De acuerdo con los resultados de las cremas de código CR, se prosiguió a cambiar de tensoactivo de Polisorbato 60 (Kolliphor® PS60) a éter polioxil 20 cetosteárico (Kolliphor® CS20) debido a la separación de fases de las cremas CR/10-4, CR/5-4, CR/0-6 y CR/0-4. Además, se encontró que la concentración del factor de consistencia adecuada de alcohol cetosteárico (Kolliwax® CSA 50) después de una prueba a una mayor concentración, era al 7%, por lo que se fabricaron las cremas con modificación de tensoactivo de código CRT con los cambios mencionados anteriormente, los resultados de la evaluación macroscópica indican que las cremas de código CRT/7-3 y CRT/7-5 mostraron una leve separación de fase al ser observadas de manera macroscópica siete días después de la fabricación, esta separación fue evidente al someterlas a la prueba centrifuga (tabla 19).

Por recomendación del proveedor, el polioxil 20 cetosteárico éter es un emulsionante que se usa comúnmente de un 0.5% a un 5.5%, para vías tópicas. La concentración común es de 5.5 %. Es un tensoactivo de tipo no iónico de aplicación universal para la fabricación de emulsiones O/W farmacéuticas [56]. Este tipo de emulsionantes aportan una textura más fina y mayor extensibilidad a las emulsiones, además mejoran la resistencia a las altas temperaturas y brinda estabilidad a las emulsiones [51]. Con lo anteriormente descrito, la tabla 14 indica que las cremas que presentaron estabilidad durante las dos evaluaciones fueron las que poseen el código CRT/5-5, CRT/5-3 y CRT/6-4, al contrario de las cremas de código CR, estas se ven mejoradas con una menor

cantidad de Kollicream®3C, además poseen una buena consistencia al tacto. De acuerdo a los resultados obtenidos de la evaluación macroscópica y evaluación de prueba centrífuga, la crema CR/5-3 es la mejor en comparación con las demás formulaciones ya que es la que lleva el menor porcentaje de Kollicream®3C, ya que este excipiente cumple su función en la menor cantidad en la formulación, además, de que posee una buena consistencia tomando en cuenta que su objetivo será para una crema con propósitos antiinflamatorios, asimismo de que permanece estable durante la evaluación de las pruebas anteriormente mencionadas.

Tabla 20. Evaluación organoléptica y prueba de centrífuga para los emulgeles de ibuprofeno a temperatura ambiente 7 y 30 días después de su fabricación.

Determinación 7 días después de su fabricación					
Control de calidad	EM/17-10	EM/17-5	EM/14.5-7.5	EM/12-10	EM/12-5
Aspecto*	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Color**	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Prueba centrífuga***	Estable	Estable	Estable	Estable	Estable
Determinación 30 días después de su fabricación					
Aspecto*	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Color**	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Prueba centrífuga***	Estable	Estable	Estable	Estable	Estable

*La muestra se clasifica según los siguientes criterios: normal (sin alteración), levemente separado, separado

**La muestra se clasifica según los siguientes criterios: normal (sin alteración), levemente modificada, modificada e intensamente modificada.

***La muestra se clasifica según los siguientes criterios: separación de fase o estable.



Figura 6-5. Apariencia de los emulgeles EM/12-5 (izquierda), EM/17-10 (medio) y prueba centrifuga para el emulgel EM/12-10

Todos los emulgeles presentaron estabilidad (tabla 20) de acuerdo con la evaluación macroscópica y la prueba centrifuga a los 7 y 30 días después de su fabricación. Ningún emulgel presentó cambio en el aspecto y el color de las distintas formulaciones durante las dos determinaciones (7 y 30 días después de la fabricación). A nivel macroscópico, indica que ambas fases inmiscibles junto con el tensoactivo empleado presentan una armonía entre las diferentes composiciones con la que se trabajó. Sería necesario realizar otras pruebas para determinar la estabilidad de las diferentes formulaciones de emulgel, así como, incrementar el tiempo de estudio. Lo anterior se debe a que el poloxámero P407 además de ser el encargado de formar la red del gel, también tiene el papel de tensoactivo en la formulación final.

En este tipo de formulación, se puede apreciar el papel que cumple el Kollicream®3C, ya que a los emulgeles cuya concentración de poloxámero 407 es mayor (17%) pero diferente concentración de caprilocaprato de cocoilo (10% y 5%) hay un cambio notable la consistencia al tacto. De acuerdo con los resultados, la concentración idónea del poloxámero 407 es al 12% ya que a menor concentración se llega a un buen resultado, tomando en cuenta, que es una formulación semisólida de ibuprofeno que va a dirigida a padecimiento antiinflamatorios, se requiere una constancia ligera ya que al momento de la aplicación se desea que el área sensible a tratar se dañe lo menor posible.

6.2 Densidad y pH

Tabla 21. Resultados de pH y densidad de las formulaciones seleccionadas

Cremas de ibuprofeno código CR					
Prueba	CR/10-6	CR/5-6	CR/5-5		
pH	4.77	4.73	4.87		
Densidad [g/mL]	0.9816	0.9706	0.9714		
Cremas de ibuprofeno código CRT					
Prueba	CRT/5-5	CRT/5-3	CRT/6-4		
pH	4.51	4.49	4.39		
Densidad [g/mL]	0.9415	0.9437	0.9518		
Emulgeles de ibuprofeno					
Prueba	EM/17-10	EM/17-5	EM/14.5-7.5	EM/12-10	EM/12-5
pH	4.68	4.61	4.94	4.87	4.75
Densidad [g/mL]	0.9642	0.9051	0.9928	0.9332	0.9364

Todas las formulaciones que no presentaron signos de separación para la prueba de apariencia y prueba centrifuga, presentan un pH que va en un intervalo desde 4.39 a 4.94. De acuerdo con los resultados de Daodee (2021), los geles de ibuprofeno preparados en su estudio presentaron un pH que va de 5.35 a 7.00 [62].

La solubilidad del ibuprofeno aumenta considerablemente cuando se aumenta el pH, Potthast comprobó que a un pH de 1 y a 37°C la solubilidad es de 0.038 mg/mL, mientras que a un pH de 4 la solubilidad incrementa casi 20 veces [63] además de que se encuentra cerca del pH de la piel humana por lo que presenta un riesgo mínimo de irritación para la misma.

Hablando de la densidad para las cremas y emulgeles fabricados ésta presenta un valor entre un intervalo de 0.9051 a 0.9928, el cual oscila entre la densidad de las cremas corporales que va en un intervalo de 0.90 a 1.01 g/mL (Mujica, 2010) [61].

6.3 Distribución del tamaño de glóbulo de la fase interna

Se contabilizaron de 400 a 500 glóbulos en diferentes sitios de cada muestra (crema o emulgel) con el objetivo de 100x y ayuda de aceite de inmersión a los 30 días después de su fabricación. A continuación, se encuentran los gráficos de distribución de tamaño de los glóbulos de la fase interna de las distintas formulaciones fabricadas.

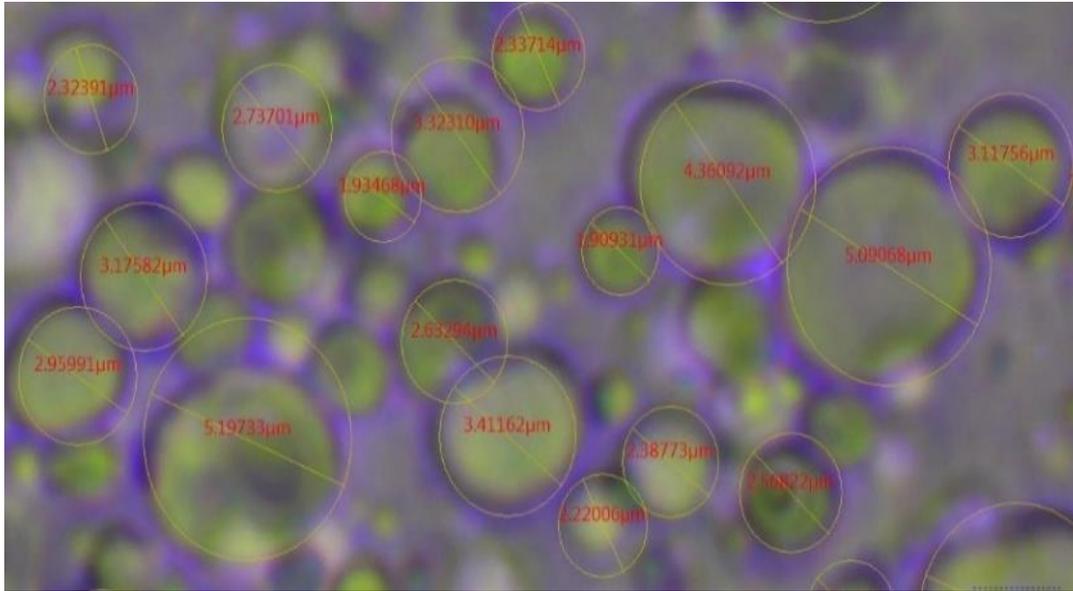


Figura 6-6. Medición de los glóbulos de la fase interna de la crema CR/5-6 en el programa AmScope.

Gráfico 1. Distribución del tamaño de los glóbulos de las cremas etapa 1

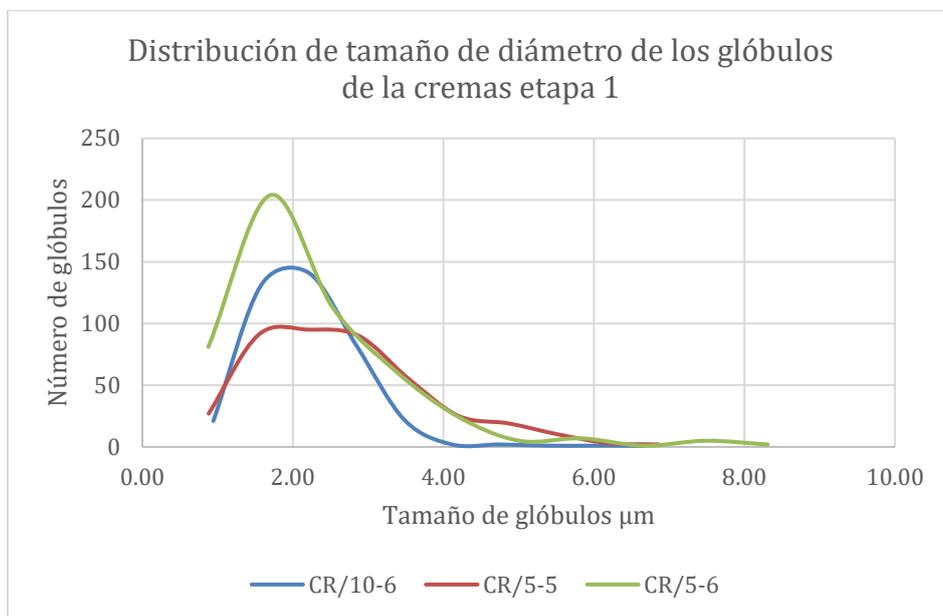


Gráfico 2. Distribución del tamaño de los glóbulos de las cremas etapa 2

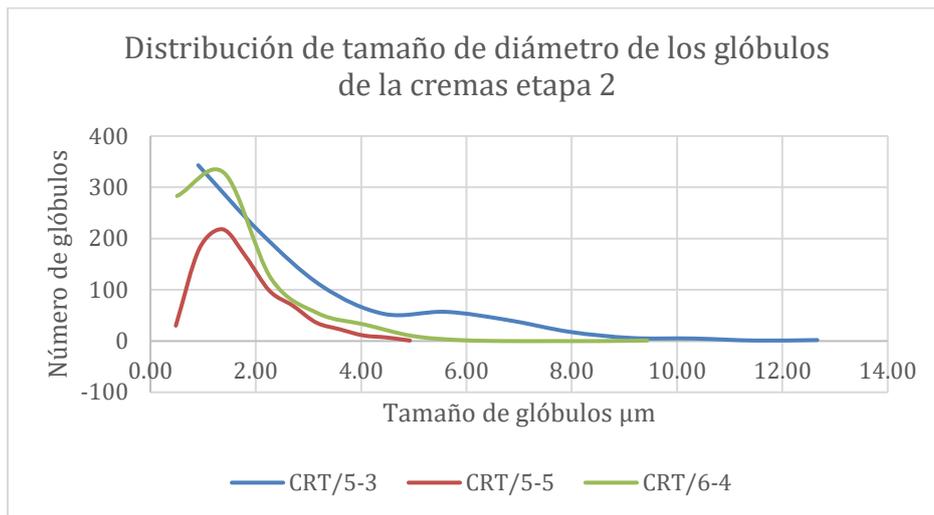
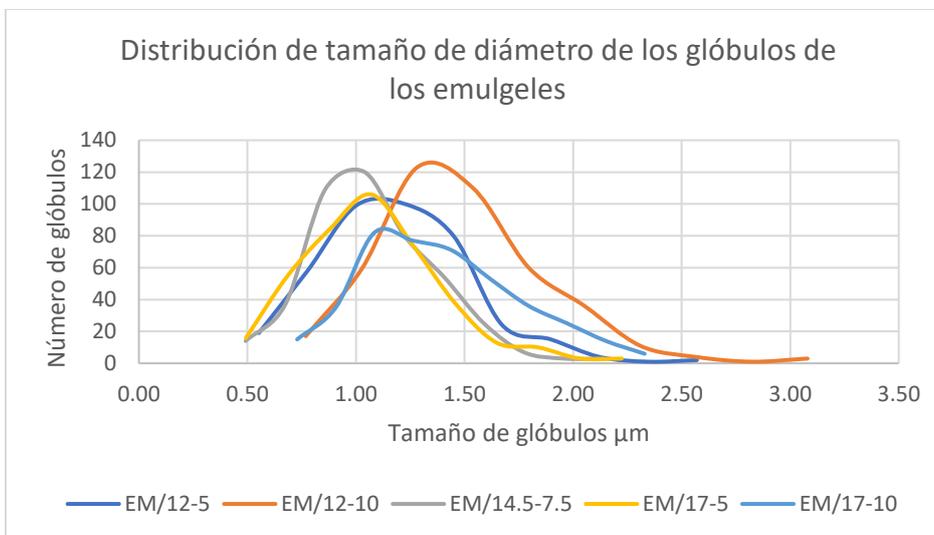


Gráfico 3. Distribución del tamaño de los glóbulos de los emulgeles



Se sabe que las emulsiones pueden ser clasificadas de acuerdo con su tamaño de glóbulo de la fase interna. El tamaño de las emulsiones se encuentra en el orden de micrómetros, mientras que las microemulsiones son de una magnitud más pequeñas ($0.01 \mu\text{m}$) [18], [22], [24], [64]

El tamaño de la mayoría de los glóbulos de la fase interna de todas las emulsiones fabricadas son mayores a un micrómetro, esto se puede apreciar en los gráficos 1 a 3 por lo que su clasificación corresponde a emulsiones.

6.4 Viscosidad

6.4.1 Viscosidad de las cremas de ibuprofeno de la etapa 1

Se determinó un perfil de viscosidad de las cremas de ibuprofeno CR/10-6, CR/5-6 y CR/5-5 a los 7 y 30 días después de la fabricación de las formulaciones a diferentes velocidades y con diferente número de agujas.

Los datos de la viscosidad de las cremas de la primera etapa usando la aguja número 5 a 20 rpm se muestran en la tabla 22.

Tabla 22. Determinación de la viscosidad de las cremas de la etapa 1, a 20 rpm aguja #5

Condiciones experimentales para la determinación				
Crema	7 días		30 días	
	Vaso de 400 g Temperatura: 22.8 °C Aguja #5		Vaso de 400 g Temperatura 22.8 °C Aguja # 5	
	Viscosidad [cP]	Torque [%]	Viscosidad [cP]	Torque [%]
CR/10-6	7300	36.5	6440	32.2
CR/5-6	12360	61.8	12980	64.9
CR/5-5	7140	35.7	6940	34.7

Se puede apreciar que la viscosidad de la crema CR/5-6 es mayor que la de la crema CR/10-6 y se le puede atribuir a la mayor cantidad de Koliwax®CSA50.

La crema CR/5-5 posee la misma cantidad de Kollicream®3C que la crema CR/5-6 pero una menor cantidad de Koliwax®CSA50, esto puede indicar el porqué de la viscosidad menor.

Gráfico 4. Perfil de viscosidad en función de la velocidad de rotación de aguja de las cremas de etapa 1 del experimento a los 7 días después de su fabricación

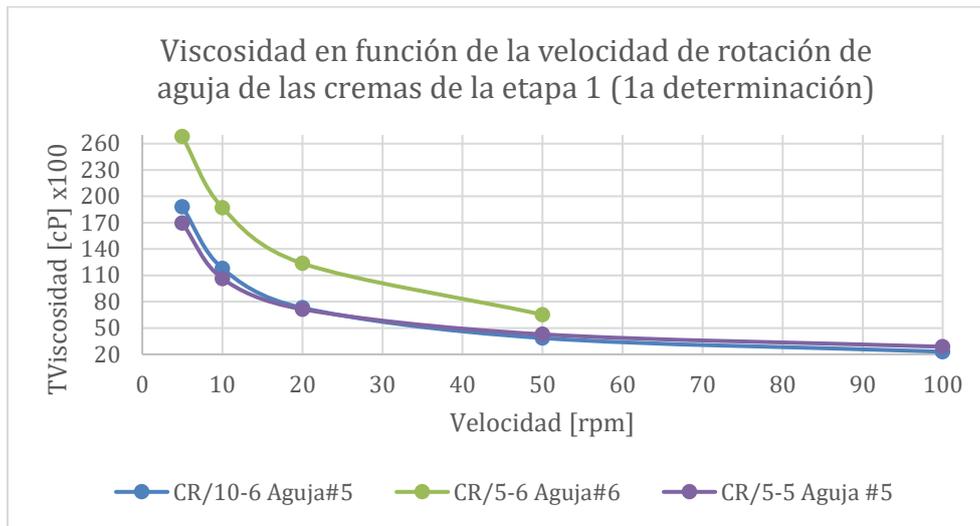
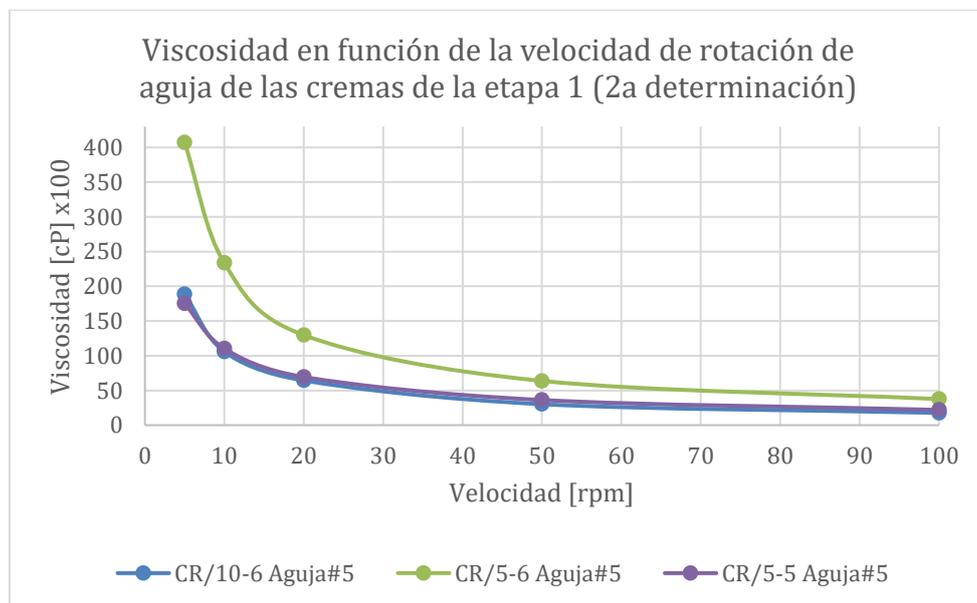


Gráfico 5. Perfil de viscosidad en función de la velocidad de rotación de aguja de las cremas de la etapa 1 del experimento a los 30 días después de su fabricación



Los gráficos de los perfiles de viscosidad en función de la velocidad de rotación de la aguja indican que las cremas de la etapa 1 corresponden a fluidos pseudoplásticos, ya que a medida que se aumenta la velocidad de deformación, el valor de la viscosidad disminuye.

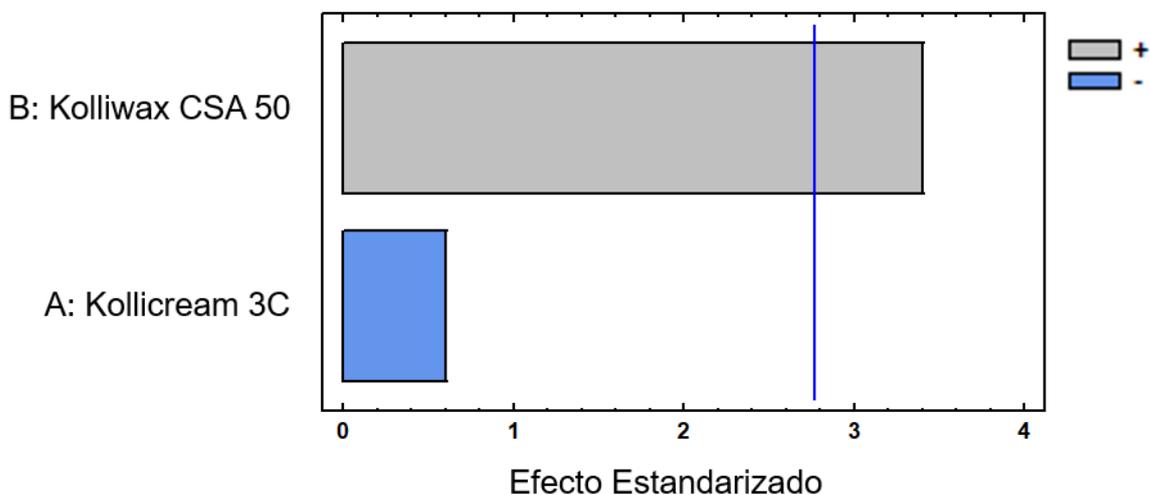
Tabla 23. Viscosidad de las cremas de la etapa 1 con respecto al tiempo

Crema	Viscosidad [cP], 20 rpm a 7 días	Viscosidad [cP], 20 rpm a 30 días
CR/10-6	7300	6440
CR/5-6	12360	12980
CR/5-5	7140	6040

No se observaron cambios considerables de la viscosidad de las cremas de la etapa uno entre determinaciones a lo largo del tiempo, la viscosidad es muy parecida a la determinación inicial (tabla 23).

Diagrama 3. Diagrama de Pareto estandarizado para viscosidad a 20 rpm de las cremas de la etapa 1 primera determinación.

Diagrama de Pareto Estandarizada para Viscosidad a 20 rpm



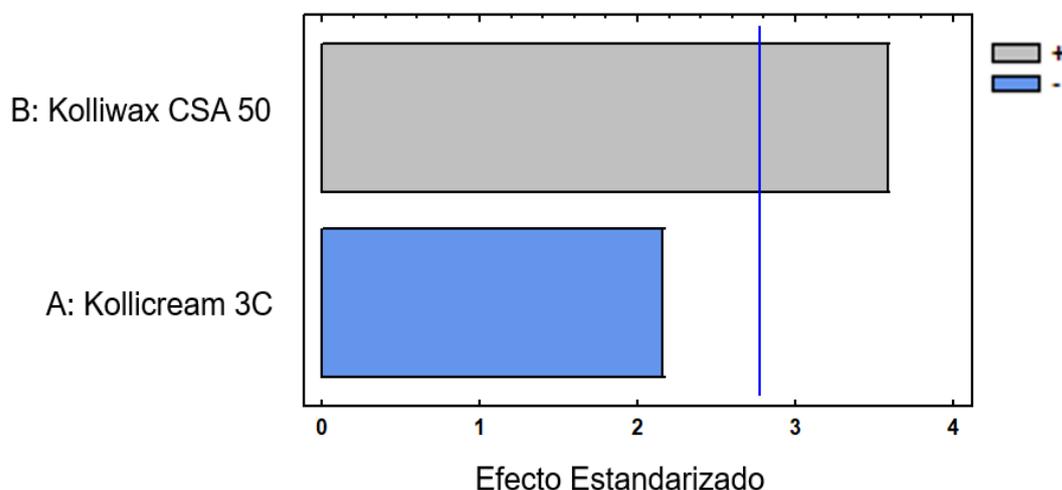
Existe una diferencia estadísticamente significativa para el factor del Kolliwax CSA®50, esta diferencia tiene un efecto positivo para la viscosidad; mientras que el factor del Kollicream® 3C, aunque no posee una diferencia estadísticamente significativa posee un efecto positivo, dichos efectos se pueden ver en el diagrama 3. El análisis estadístico quiere decir que la adición del Kolliwax CSA®50 incrementa la viscosidad del sistema mientras que la adición de Kollicream®3C podría disminuir la viscosidad del sistema.

El diagrama 4 de Pareto confirma el comportamiento de la primera determinación de la viscosidad de las cremas de la primera etapa del experimento, la cual muestra que el Kolliwax® CSA50 posee una diferencia estadísticamente

significativa con un efecto positivo el cual quiere decir que al ser adicionado este excipiente a la crema la viscosidad aumentara, mientras que al adicionar el Kollicream ®3C podría (ya que no posee una diferencia estadísticamente significativa) disminuir la viscosidad en la crema.

Diagrama 4. Diagrama de Pareto estandarizado para viscosidad en reposo, 30 días después de la fabricación de las cremas de etapa 1

Diagrama de Pareto Estandarizada para Viscosidad en reposo



6.4.2 Viscosidad de las cremas de ibuprofeno de la etapa 2 del experimento

Al cambiar el tensoactivo se puede notar (grafico 6) que la viscosidad de la crema aumenta con respecto a la viscosidad de las cremas con código CR, además, al pasar el tiempo (determinación a los 30 días) de igual manera la viscosidad aumenta.

Se puede apreciar que la viscosidad de la crema de ibuprofeno CRT/5-3 posee una viscosidad mayor a la crema de ibuprofeno CRT/5-5, lo anterior indica que el tensoactivo usado (Kolliphor®CS20) modifica la viscosidad, es decir, a menor concentración de tensoactivo, mayor es la viscosidad de la crema.

Los perfiles de viscosidad indican que los fluidos corresponden al tipo pseudoplásticos ya que a medida que aumenta la velocidad de deformación, su viscosidad disminuye, pero entre las determinaciones el comportamiento es

diferente, ya que como se ve en el grafico número 12, la viscosidad no disminuye tan rápido a los 20 rpm lo cual no pasa en la segunda determinación (gráfico 7).

A continuación, se indica la determinación de los perfiles de viscosidad de las cremas de la etapa 2 a los diferentes tiempos después de su fabricación.

Gráfico 6. Perfil de viscosidad en función de la velocidad de rotación de aguja de las cremas de la etapa 2 del experimento a los 7 días después de su fabricación

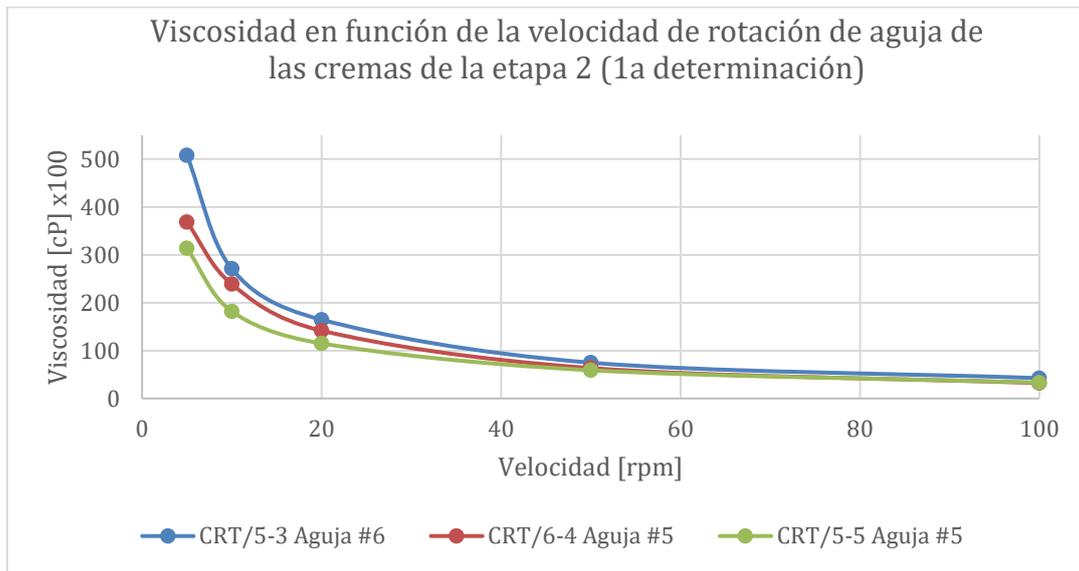


Gráfico 7. Perfil de viscosidad en función de la velocidad de rotación de aguja de las cremas de la etapa 2 del experimento a los 30 días después de su fabricación

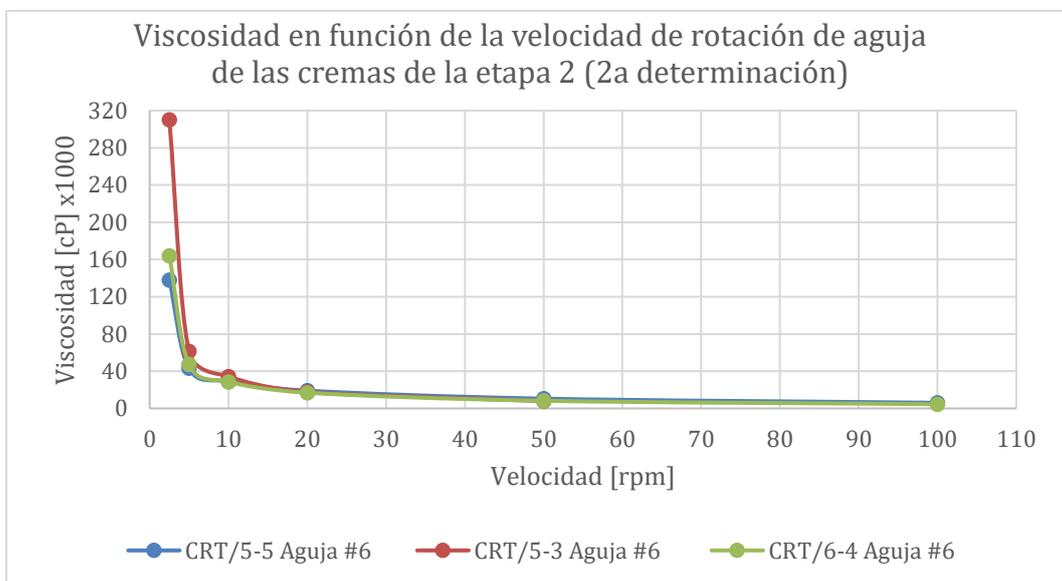


Tabla 24. viscosidad de las cremas de la etapa 2 con respecto al tiempo

Crema	Viscosidad [cP], 20 rpm a 7 días	Viscosidad [cP], 20 rpm a 30 días
CRT/5-5	11500	19150
CRT/5-3	16450	17800
CRT/6-4	14160	16900

Se observa un aumento en la viscosidad a lo largo del tiempo (tabla 24) el cual no es tan evidente para las formulaciones CRT/5-3 y CRT/6-4. Por lo anterior, se puede confirmar que el Kolliphor®CS20 afecta la viscosidad ya que la crema con menor concentración de éste (CRT/5-3) posee una mayor viscosidad confirmando que la crema con mayor concentración del tensoactivo (CRT/5-5) posee una menor viscosidad.

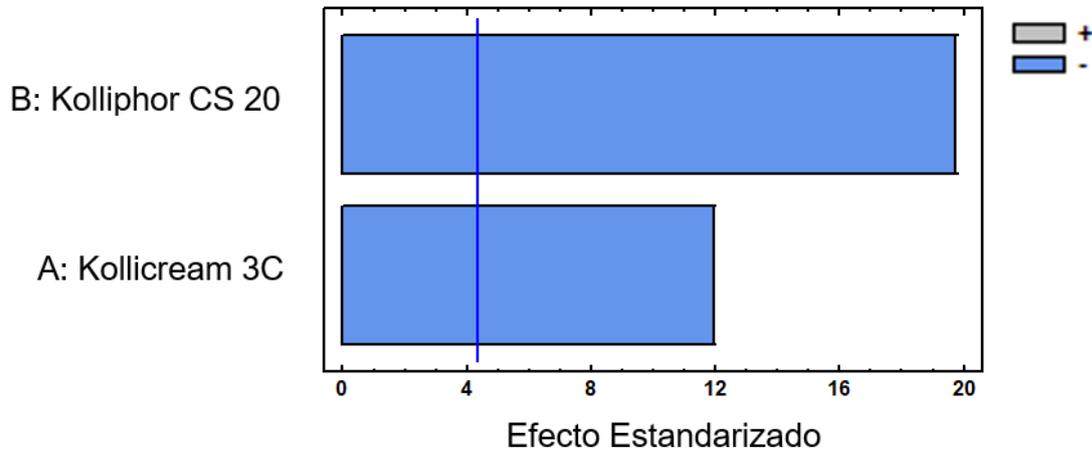
Lo anterior puede deberse a las redes estructurales que forma el Kolliphor®CS20 con el Kolliwax®CSA 50 en donde influyen en las propiedades reológicas de las formulaciones. La crema CR/5-3 presenta mayor viscosidad debido a que la proporción de la fase oleosa es menor y resulta en una mayor proporción de Kolliwax®CSA 50 disponible para formar las redes con el Kolliphor®CS20 [65]. Agregado a lo anterior, también puede deberse al punto de fusión del Kolliphor CS20 ya que este se encuentra entre 39 y 49 °C que es lo suficientemente alto para que la formulación se solidifique a temperatura ambiente, pero lo suficientemente bajo para derretirse y dispersarse rápidamente a temperatura corporal[66] Lo anterior también puede ser atribuible a una señal de una inestabilidad a largo plazo ya que puede ser que los componentes de las cremas no se encuentran en una proporción adecuada y por eso aumenta la viscosidad, ya que alguno o varios de ellos pueden comenzarse a solidificar resultando un aumento en la viscosidad.

Debido a que la crema que se realiza es de ibuprofeno está indicada para el tratamiento de dolor local sobre la superficie de la piel, no se busca que a lo largo del tiempo la viscosidad se vea aumentada, por lo que las cremas cuyo código pertenece a las CRT serán descartadas para continuar el análisis.

Como consecuencia a este aumento en la viscosidad de las formulaciones de código CRT, se prosiguió a realizar un diagrama de Pareto estandarizado, el cual se muestra a continuación.

Diagrama 5. Diagrama Pareto estandarizado para viscosidad a 5 rpm 7 días después de la fabricación de las cremas de etapa 2

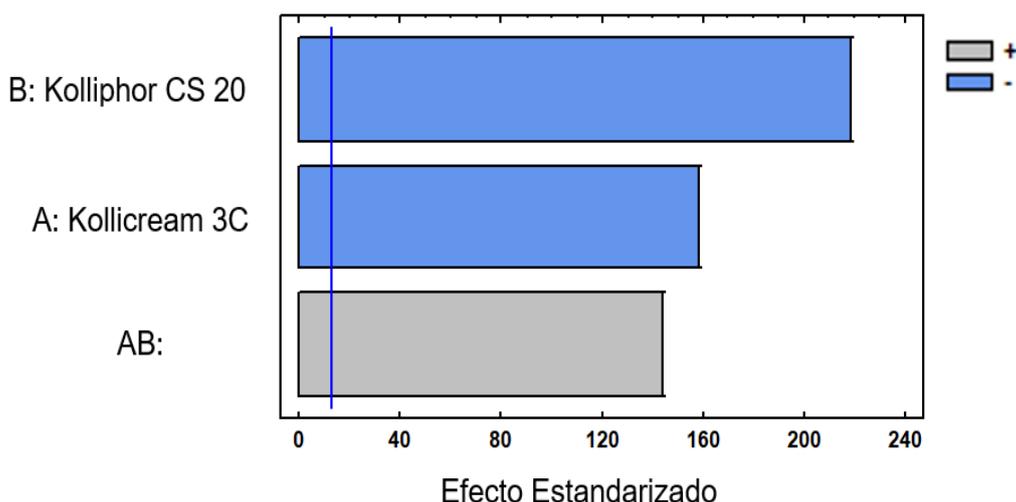
Diagrama de Pareto Estandarizada para Viscosidad a 5 rpm



El análisis estadístico (Diagrama 5) indica que tanto como el Kolliphor®CS20 y el Kollicream®3C poseen una diferencia estadísticamente significativa en todos los niveles trabajados, esta diferencia tiene un efecto negativo para la viscosidad en todos sus niveles al inicio del experimento, pero conforme pasa el tiempo, la interacción entre estos dos excipientes posee una diferencia estadísticamente significativa con un efecto positivo para la viscosidad (diagrama de Pareto 6). El análisis estadístico quiere decir que al agregar el Kolliphor®CS20 y el Kollicream®3C disminuyen la viscosidad de todas las cremas de la etapa 2, pero al pasar el tiempo, la adición de los dos excipientes presenta una interacción, la cual se ve reflejada en el aumento de la viscosidad cuando se encuentran presentes los dos excipientes en la fórmula.

Diagrama 6. Diagrama Pareto estandarizado para viscosidad a 5 rpm 30 días después de la fabricación de las cremas de etapa 2

Diagrama de Pareto Estandarizada para Viscosidad a 5 rpm



6.4.3 Viscosidad de los emulgeles de ibuprofeno

Se determinó la viscosidad de los emulgeles de ibuprofeno EM/17-10, EM/17-5, EM/14.5-7.5, EM/12-10 y EM/12-5 a los 7 y 30 días después de la fabricación de las formulaciones. Se presentan los perfiles de viscosidad realizados en los gráficos 8 y 9 y los datos a 20 rpm de la viscosidad de cada emulgel determinados con la aguja número 7.

Tabla 25. Determinación de la viscosidad de los emulgeles a 20 rpm con aguja #7

Condiciones experimentales para la determinación				
Emulgel	7 días		30 días	
	Vaso de 400 g Temperatura: 21.9 °C Aguja #7		Vaso de 400 g Temperatura 21.9 °C Aguja #7	
	Viscosidad [cP]	Torque [%]	Viscosidad [cP]	Torque [%]
EM/17-10	146000	72.9	19250	38.5
EM/17-5	131000	65.6	99000	49.5
EM/14.5-7.5	104000	52	84600	42.3
EM/12-10	84000	42	76400	38.2
EM12-5	57400	28.7	62800	31.4

Se puede observar (tabla 25) que la viscosidad a los 30 días es considerablemente menor en comparación de los 7 días de todos los emulgelos, lo anterior se ve reflejado con el valor del torque, debido a que la fuerza de cizalla es menor con respecto a las primeras determinaciones.

La viscosidad del emulgel es EM/12-5 es la más baja comparada con todos los emulgelos, esto se atribuye al porcentaje de Kolliphor®P407 agregado a la formulación es el menor.

Los perfiles de viscosidad de los emulgelos indican que son fluidos de tipo pseudoplásticos ya que, al aumentar la velocidad de deformación, la viscosidad del fluido disminuye. Además, se nota un cambio con respecto al tiempo ya que en la primera determinación (gráfico 8) se nota que la viscosidad desciende muy poco al aumentar la viscosidad, mientras que en la segunda determinación (gráfico 9) la viscosidad cambia considerablemente a una velocidad de 10 rpm para después permanecer casi constante.

Gráfico 8. Perfil de viscosidad en función de la velocidad de rotación de aguja de los emulgelos a los 7 días después de su fabricación

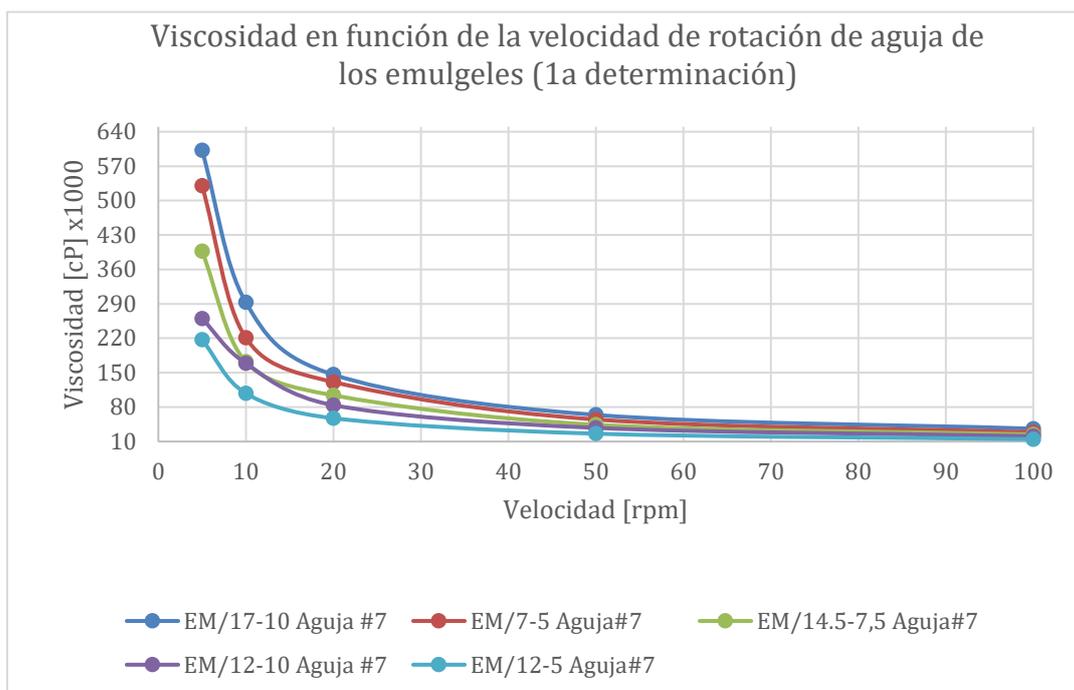


Gráfico 9. Perfil de viscosidad en función de la velocidad de rotación de aguja de los emulgeles a los 30 días después de su fabricación

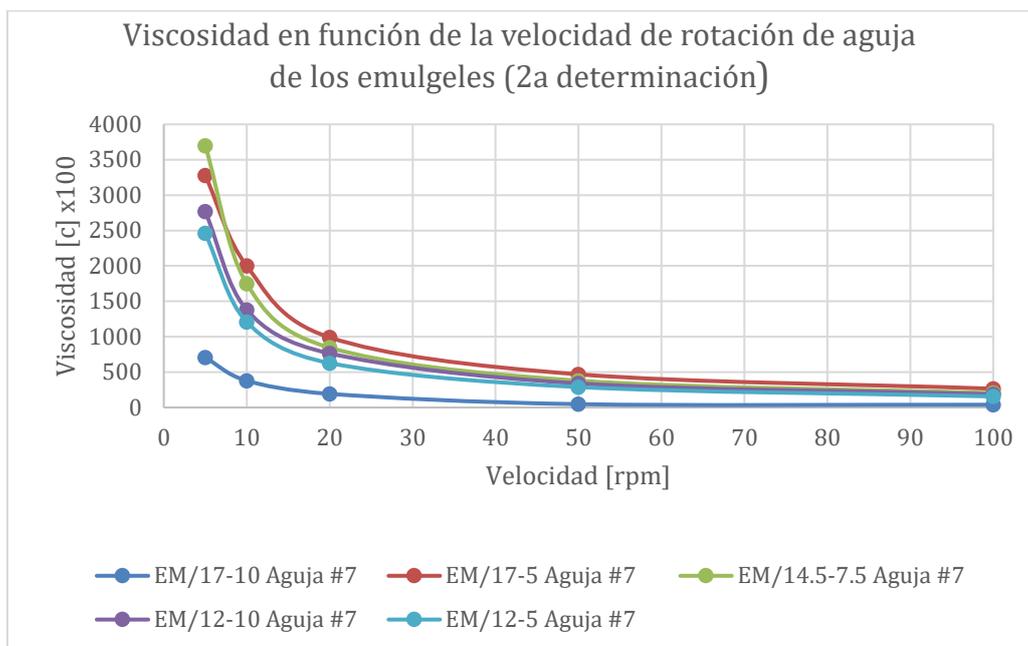


Tabla 26. viscosidades de los emulgeles con respecto al tiempo

Emulgeles	Viscosidad [cP], 20rpm, 7 días	Viscosidad [cP], 20rpm, 30 días
EM/17-10	146000	19250
EM/17-5	131000	200000
EM/14.5-7.5	104000	84600
EM/12-10	84000	76400
EM/12-5	57400	62800

La viscosidad a lo largo del tiempo de los emulgeles disminuye para todos a excepción del EM/12-5 que aumento un mínimo su viscosidad, casi se percibe contante a lo largo del tiempo (tabla 26). La formulación EM/17-10 tuvo un cambio de viscosidad considerable ya que pasó de los 146 000 cP a los 19 250 cP, esto pudiera ser que la interacción del Kollicream 3C haya intervenido ya que es el nivel alto de este excipiente ayuda a disminuir la viscosidad.

Las viscosidades de los emulgeles que poseen una mayor concentración de Kolliphor®P407 son mayores en comparación con las que tienen una menor concentración ya que la diferencia que brinda el Kollicream®3C a la viscosidad no es tan considerable.

A largo del tiempo casi todas las formulaciones de emulgeles disminuyeron su viscosidad en la segunda determinación a excepción del EM/12-5 la cual aumento un mínimo por lo que se puede considerar que fue constante en las dos determinaciones. Debido a lo anterior se prosiguió a realizar un análisis estadístico para revisar el nivel de significancia de este emoliente en la formulación.

Diagrama 7. Diagrama de Pareto estandarizado para viscosidad a 20 rpm 7 días después de la fabricación de los emulgeles.

Diagrama de Pareto Estandarizada para Viscosidad a 20 rpm

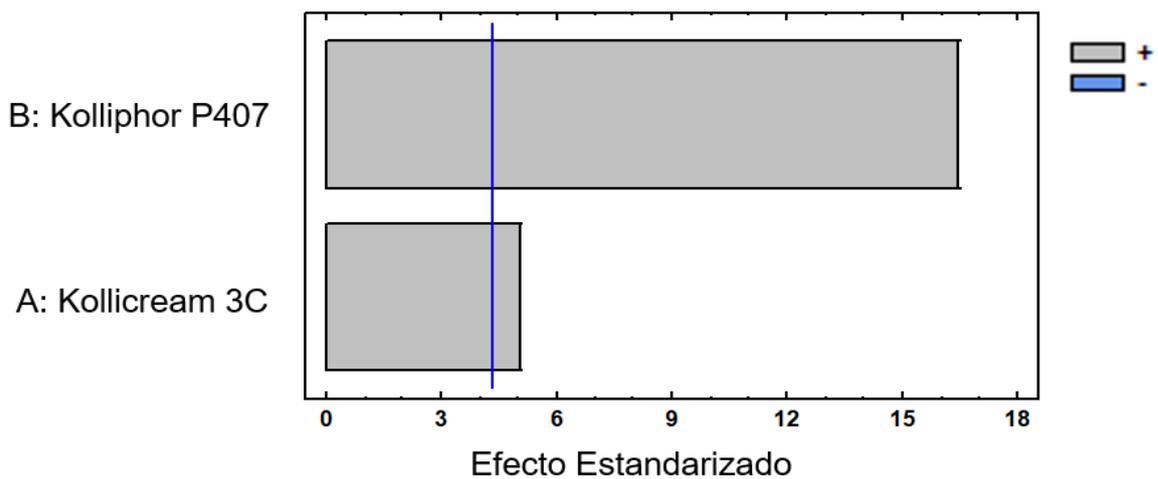


Diagrama 8. Diagrama de Pareto estandarizado para viscosidad a 20 rpm 30 días después de la fabricación de los emulgeles.

Diagrama de Pareto Estandarizada para Viscosidad a 20 rpm

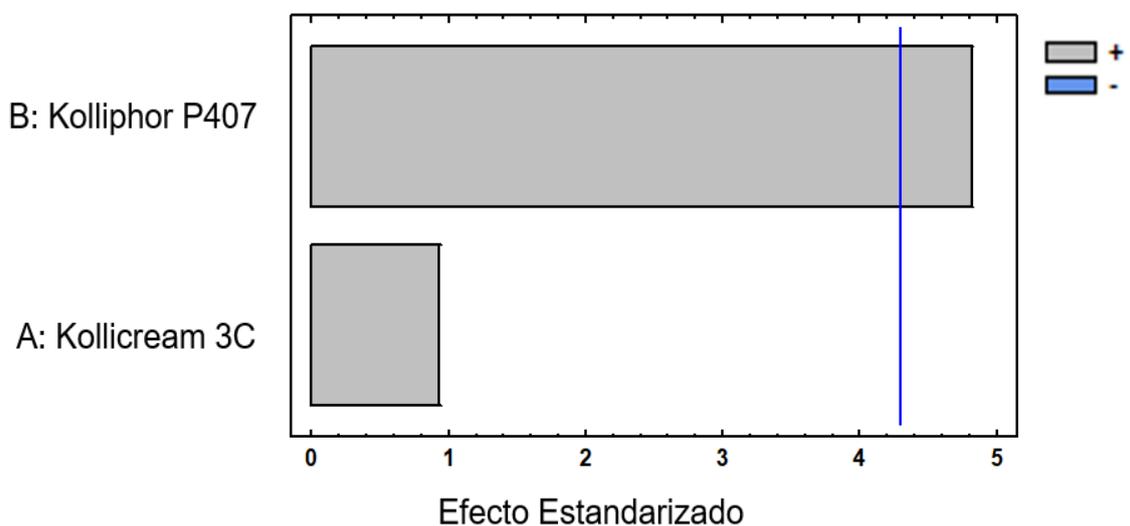
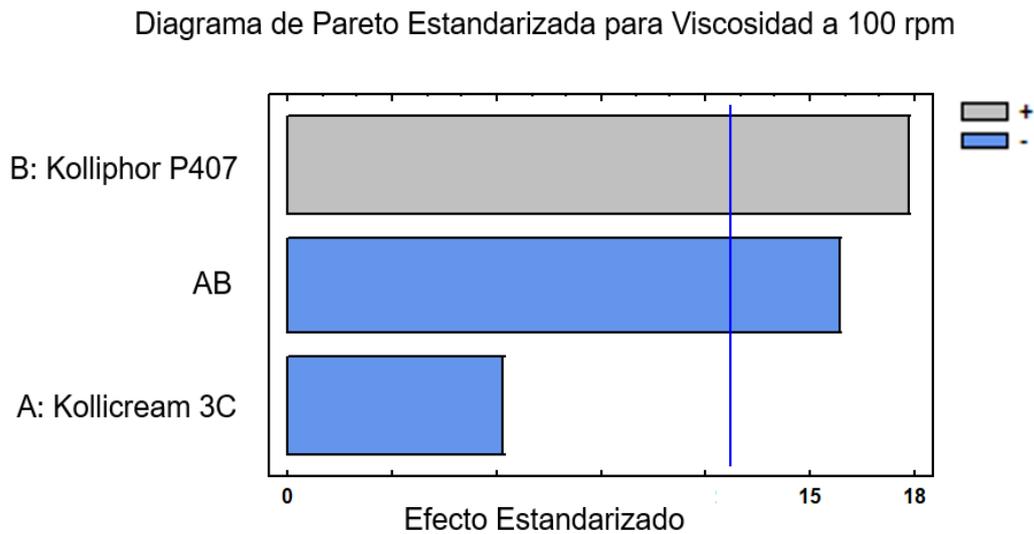


Diagrama 9. Diagrama Pareto estandarizado para viscosidad a 100 rpm 30 días después de la fabricación de los emulgeles de ibuprofeno



El diagrama de Pareto 7 indica que existe una diferencia estadísticamente significativa para el factor denominado Kolliphor®P407 y el Kollicream®3C en todos sus niveles cuyo efecto es positivo provocando un aumento en la viscosidad. El análisis estadístico indica que al agregar el Kolliphor®P407 y el Kollicream®3C a la formulación, la viscosidad se va a ver afectada de manera positiva, incrementando su valor.

El diagrama de Pareto 8 indica que existe una diferencia estadísticamente significativa para el factor Kolliphor®P407 la cual tiene un efecto positivo para la viscosidad, indica que este excipiente en todos sus niveles aumenta la viscosidad en la formulación. El Kollicream®3C no posee una diferencia estadísticamente significativa, pero tiene un efecto positivo lo que indica que contribuye al aumento de la viscosidad. El análisis estadístico quiere decir que al estar presente el Kolliphor®P407 este incrementará la viscosidad del emulgel.

El análisis estadístico a otra velocidad (100 rpm) indica que El Kolliphor®P407 posee una diferencia estadísticamente significativa con un efecto positivo en la viscosidad, por lo que aumenta la viscosidad en todos sus niveles. Por su parte, el Kollicream®3C estadísticamente no posee diferencia significativa, pero se aprecia (diagrama 9) que posee un efecto negativo lo que indica que en ciertos niveles disminuye la viscosidad del sistema. En el mismo diagrama de Pareto

aparece una interacción de los dos excipientes que estadísticamente posee una diferencia significativa en la viscosidad del sistema con un efecto negativo, lo que quiere decir que la viscosidad disminuye al agregar los dos excipientes en todos sus niveles a 100 rpm. Lo anterior puede deberse a que al ser mayor el movimiento del sistema (100 rpm), la reestructuración molecular de los componentes se ve afectada aumentando la distancia en dicha estructuración molecular de los componentes dando como consecuencia una disminución en la viscosidad del sistema.

La manera en que el Kolliphor®P407 aumenta la viscosidad es debido al enredo físico provocado por bajas temperaturas (10°C). El aumento en la concentración de etanol evita la formación de gel que podría deberse a las interacciones hidrofóbicas del Kolliphor®P407 y la formación de micelas a una concentración de etanol del 25% (v/v)[67]. Lo anterior puede dar explicación a que el emulgel EM/12-5 incremento con respecto al tiempo ya que la proporción de etanol en la fórmula es mayor en comparación con los demás emulgeles fabricados.

Debido a que el Kolliphor®P407 aumenta considerablemente la viscosidad del sistema y que el Kollicream®3C no contrarresta este aumento a menos que se aumente el esfuerzo cortante para que la interacción de ambos excipientes de como resultado una disminución de la viscosidad, se seleccionaron los emulgeles EM/12-10 y EM/12-5 ya que, al poseer menores cantidades de tensoactivo, el costo de las formulaciones sería menores manteniendo una viscosidad apropiada para los emulgeles.

La siguiente tabla muestra en resumen las viscosidades de las formulaciones de interés.

Tabla 27. Resumen de las viscosidades de las cremas y emulgeles seleccionados

Formulación	Aguja #	Temperatura °C	Velocidad rpm	Viscosidad [cP] día 7	Viscosidad [cP] día 30
CR/10-6	5	22.8	20	7 300	6 440
CR/5-6				12 360	12 980
CR/5-5				7 140	6 940
EM/17-10	7	21.9		146 000	19 250
EM/17-5				131 000	99 000
EM/14.5-7.5				104 000	84 600
EM/12-10				84 000	76 400
EM/12-5				57 400	62 800

Se consideraron las cremas y emulgeles de ibuprofeno que se encuentran sombreados en el grafico 40 para ser sometidos a las evaluaciones siguientes.

6.5 Extensibilidades

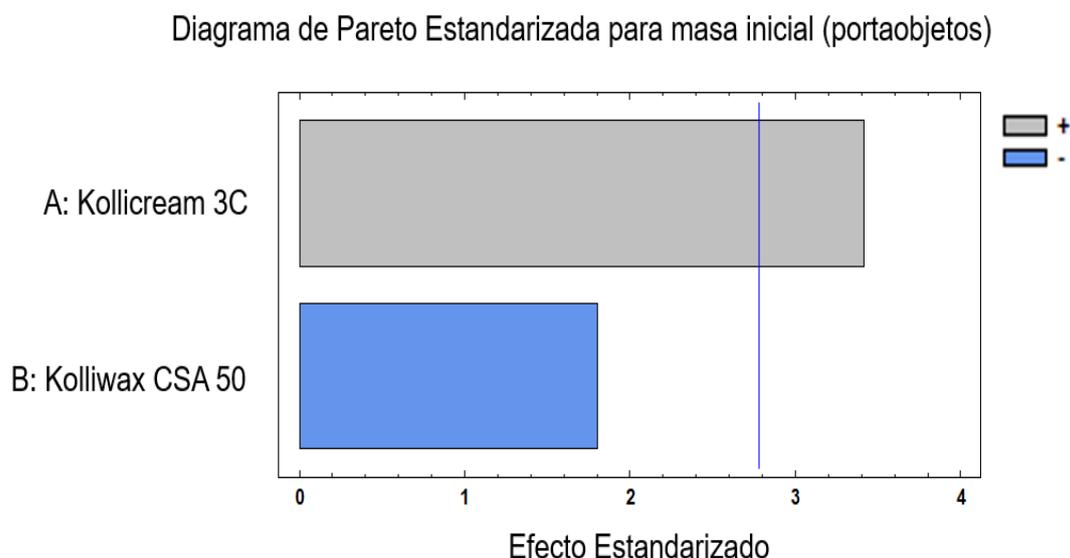
6.5.1 Extensibilidades de las cremas de ibuprofeno de código CR

A continuación, se muestran los datos y su respectivo diagrama de Pareto estandarizado para las extensibilidades de las cremas de ibuprofeno CR/10-6, CR/5-6 y CR/5-5 de las dos determinaciones (a los 7 y 30 días después de su fabricación).

Tabla 28. Datos de las determinaciones de extensibilidad de las cremas de la etapa 1 de ibuprofeno a los 7 días después de su fabricación.

Extensibilidad de cremas de códigos CR [mm ²] (7 días después de la fabricación)			
Determinación	CR/10-6	CR/5-6	CR/5-5
Portaobjetos	25.4	22.6	31.4
Portaobjetos +4g	49.1	34.6	49.1
Portaobjetos +9g	55.0	38	58.9

Diagrama 10. Diagrama de Pareto estandarizado de extensibilidad con portaobjetos de las cremas de la etapa 1 a los 7 días después de fabricación



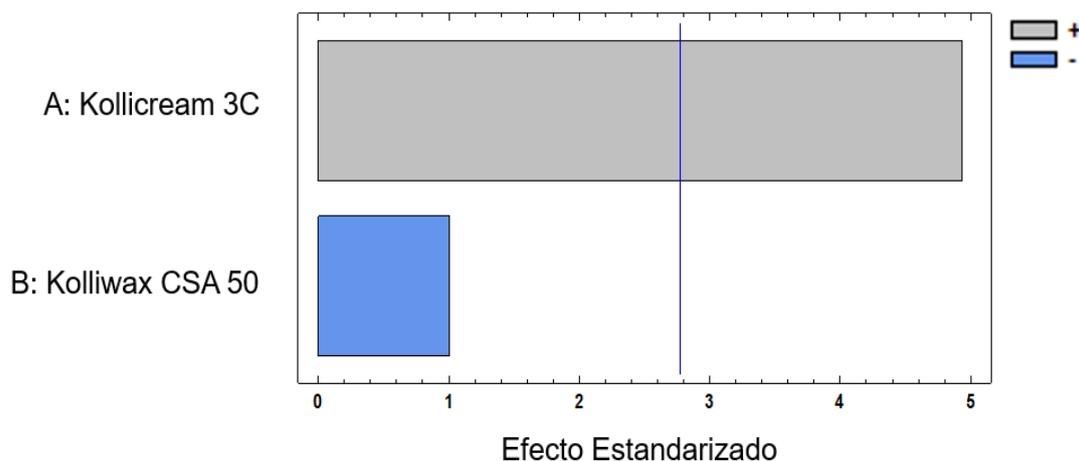
El Kollicream®3C muestra una diferencia estadísticamente significativa para la extensibilidad con un efecto positivo, lo que quiere decir que al estar presente este excipiente en la formulación, la extensibilidad aumenta, por otra parte, el Kolliwax®CSA 50 aunque estadísticamente no posee diferencia significativa, el efecto es negativo por lo que quiere decir que, al estar presente en la formulación, podría evitar el incremento de la extensibilidad (diagrama 10). La respuesta de la extensibilidad al finalizar la prueba (diagrama 11) posee el mismo comportamiento que al inicio de la prueba (diagrama 10).

Tabla 29. Datos de las determinaciones de extensibilidad de las cremas de la etapa 1 a los 30 días después de su fabricación.

Extensibilidad de cremas de códigos CR [mm ²] (30 días después de la fabricación)			
Determinación	CR/10-6	CR/5-6	CR/5-5
Portaobjetos	34.6	28.4	34.6
Portaobjetos +4g	45.2	44.9	53.1
Portaobjetos +9g	62.5	55.0	55.0

Diagrama 11. Diagrama de Pareto estandarizado de extensibilidad con portaobjetos de las cremas de la etapa 1 a los 30 días después de fabricación

Diagrama de Pareto Estandarizada para masa inicial (portaobjetos)



El diagrama 11 muestra que el Kollicream®3C posee una diferencia estadísticamente significativa para incrementar la extensibilidad en la formulación, mientras que el Kolliwax®CSA 50 no posee una diferencia estadísticamente significativa. El efecto del Kolliwax® CSA 50 se ve disminuido en comparación a la determinación de los 7 días. El efecto del Kollicream®3C incrementó al final de la prueba (diagrama 11) lo que significa que, al aumentar la fuerza de deformación, el Kollicream®3C ayudará a que la extensibilidad sea mayor.

6.5.2 Extensibilidades de los emulgeles de ibuprofeno código EM

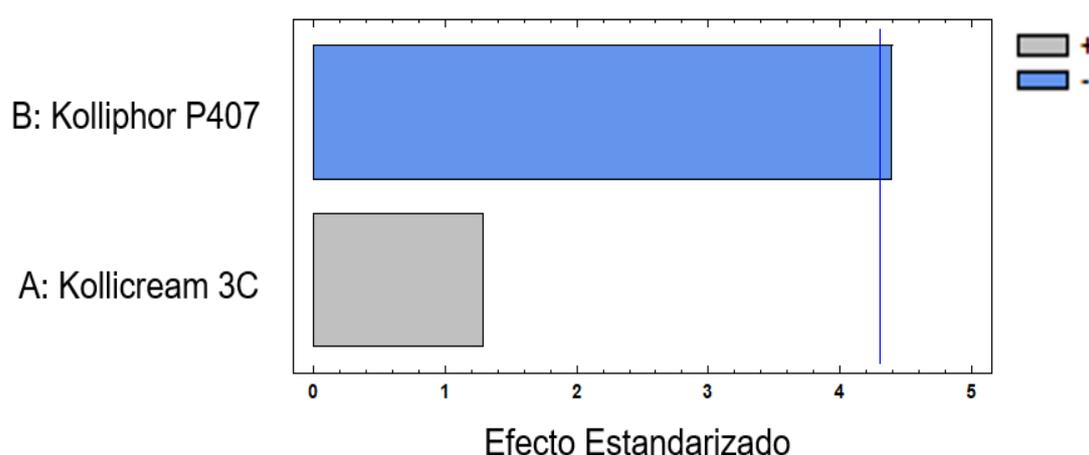
A continuación, se muestran los datos y el diagrama de Pareto estandarizado de los emulgeles de ibuprofeno para las dos determinaciones que se realizaron (a los 7 y 30 días después de su fabricación).

Tabla 30. Datos de las determinaciones de extensibilidad de los emulgeles de código EM de ibuprofeno a los 7 días después de su fabricación.

Extensibilidad de emulgeles de códigos EM [mm ²] (7 días después de la fabricación)					
Determinación	EM1710	EM175	EM14575	EM1210	EM125
Portaobjetos	38.0	28.0	39.0	50.0	50.0
Portaobjetos +4g	38.0	39.0	39.0	50.0	64.0
Portaobjetos +9g	50.0	39.0	39.0	64.0	79.0

Diagrama 12. Diagrama de Pareto estandarizado de extensibilidad con portaobjetos de los emulgeles a los 7 días después de fabricación

Diagrama de Pareto Estandarizada para extensibilidad con portaobjetos



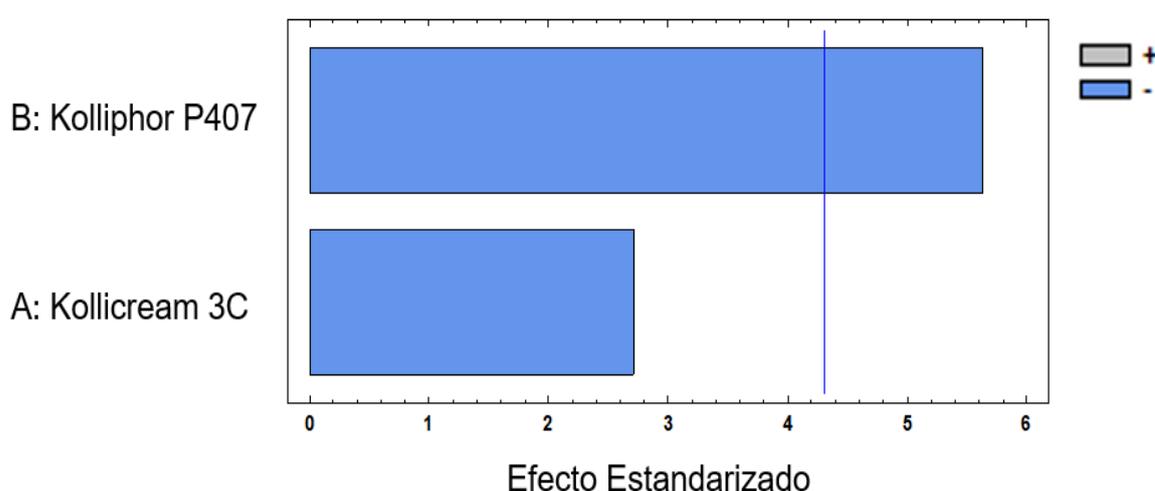
El Kolliphor®P407 posee una diferencia estadísticamente significativa en la extensibilidad inicial de los emulgeles, además posee un efecto negativo lo que quiere decir que en todos los niveles la extensibilidad de la formulación disminuye al contener Kolliphor®P407. Para el caso del Kolicream®3C no existe diferencia estadísticamente significativa, pero el efecto en algunos niveles es positivo para la extensibilidad por lo que se sabe que al adicionar Kolicream®3C al sistema, aumentara la extensibilidad.

Tabla 31. Datos de las determinaciones de extensibilidad de los emulgeles a los 30 días después de su fabricación.

Extensibilidad de emulgeles de códigos EM [mm ²] (30 días después de la fabricación)					
Determinación	EM1710	EM175	EM14575	EM1210	EM125
Portaobjetos	19.0	28.0	28.0	19.0	28.0
Portaobjetos +4g	38.0	39.0	50.0	50.0	50.0
Portaobjetos +9g	44.0	50.0	50.0	57.0	64.0

Diagrama 13. Diagrama de Pareto estandarizado de extensibilidad con portaobjetos de los emulgeles a los 30 días después de fabricación

Diagrama de Pareto Estandarizada para extensibilidad portaobjetos +9g



En la segunda determinación de la extensibilidad con el mayor peso, es decir al finalizar la prueba, el Kolliphor®P407 posee una diferencia estadísticamente significativa en la extensibilidad con un efecto negativo, esto indica que disminuye la extensibilidad en la formulación, el Kollicream®3C posee el mismo comportamiento, sin embargo, éste no es estadísticamente significativo. La determinación se realizó a temperatura ambiente, por lo que efectivamente el Kolliphor®P407 se encuentra gelificado de acuerdo con lo que indica la literatura [58].

6.6 Estrés térmico

Los resultados de la apariencia durante toda la prueba de estrés térmico se encuentran a continuación, en la tabla 45 y 46.

Tabla 32. Apariencia macroscópica de las cremas de ibuprofeno para estrés térmico

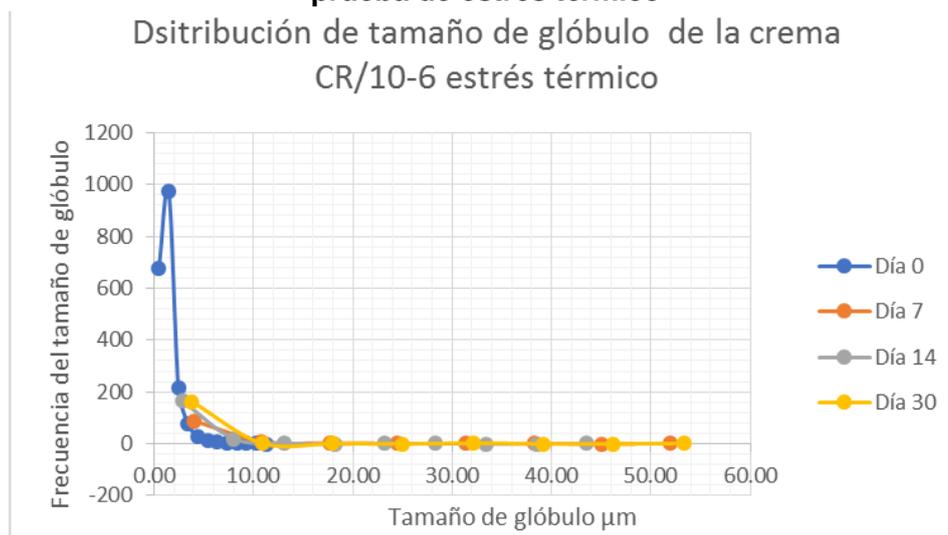
Apariencia				
Código	0 días	7 días	14 días	30 días
CR/10-6	Estable	Separación de fases	Separación de fases	Separación de fases
CR/5-6	Estable	Separación de fases	Separación de fases	Separación de fases

Tabla 33. Apariencia macroscópica de los emulgeles de ibuprofeno para estrés térmico

Apariencia				
Código	0 días	7 días	14 días	30 días
EM/12-10	Estable	Estable	Estable	Estable
EM/12-5	Estable	Estable	Estable	Estable

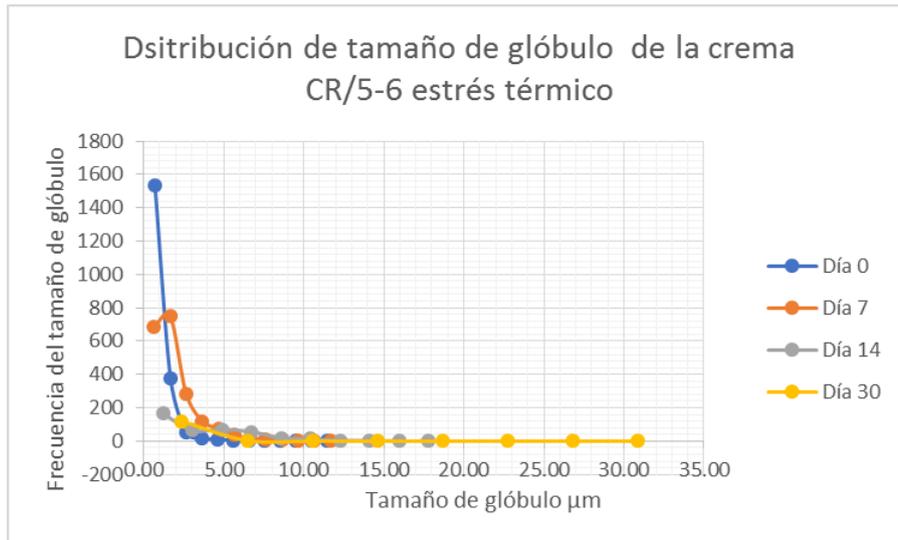
Al inicio de la prueba se contabilizaron aproximadamente 2000 glóbulos en diferentes sitios de cada muestra con el objetivo de 100x y ayuda de aceite de inmersión.

Gráfico 10. Distribución del tamaño de glóbulo de la crema CR/10-6 para la prueba de estrés térmico



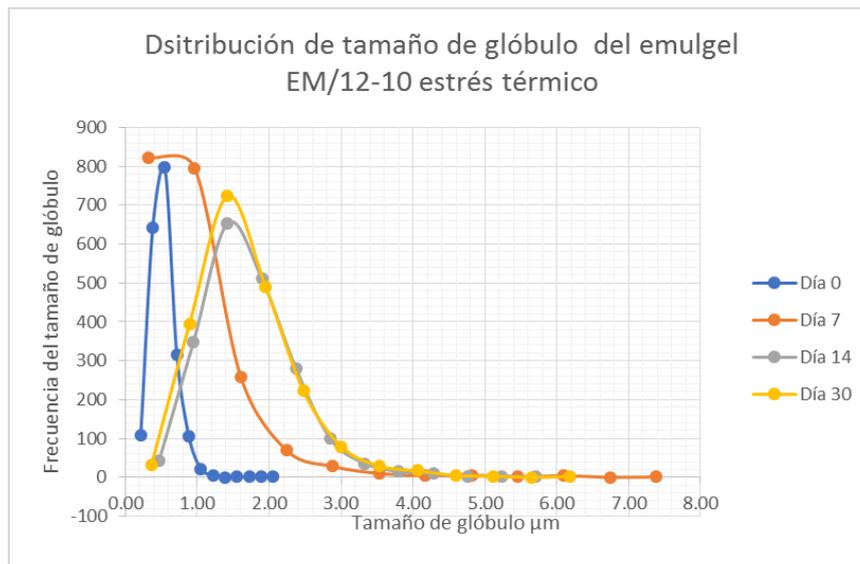
Durante la prueba de estrés térmico se notó (gráfico 10) que la crema CR/10-6 solo fue estable a la primera determinación del tamaño de los glóbulos ya que al día 7, 14 y 30 no se lograron contabilizar 2000 glóbulos. Se confirma ya que macroscópicamente la separación de fases era evidente.

Gráfico 11. Distribución del tamaño de glóbulo de la crema CR/5-6 para la prueba de estrés térmico



La crema CR/5-6 presentó separación de fase de manera macroscópica a la segunda determinación, se comprueba ya que al identificar los glóbulos al microscopio no se consiguió contabilizar los 2000 glóbulos. Al continuar con la prueba de estrés térmico, el tamaño de los glóbulos iba en aumento (gráfico 11).

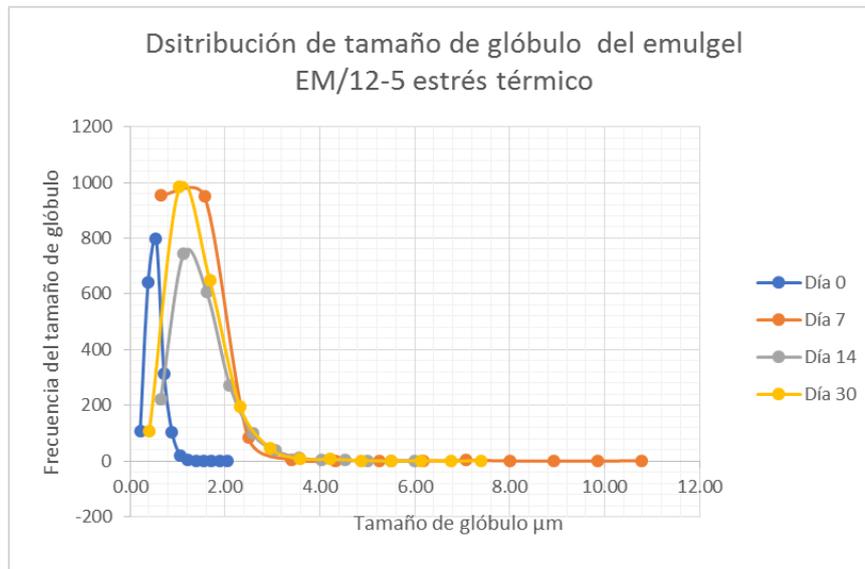
Gráfico 12. Distribución del tamaño de glóbulo del emulgel EM/12-10 para la prueba de estrés térmico



La mayoría de los glóbulos contabilizados del EM/12-10 se encuentran entre 0.5 a 1.5 micrómetros de longitud (gráfico 12) en todas las determinaciones realizadas de estrés térmico. A lo largo de la prueba, microscópicamente se lograron contabilizar los 2000 glóbulos. Macroscópicamente el emulgel EM/12-

10 no presentó separación de fases. Se percibe que las primeras dos determinaciones el tamaño de glóbulos eran menores y fue creciendo de 0.5 a 1.5 micrómetros.

Gráfico 13. Distribución del tamaño de glóbulo del emulgel EM/12-5 para la prueba de estrés térmico



Durante la prueba de estrés térmico se puede ver que el emulgel EM/12-5 permaneció estable (gráfico 13) ya que fueron contabilizados los 2000 glóbulos, además en todas las etapas dichos glóbulos poseen medidas de entre 0.5 a 2 μm . El comportamiento se confirma macroscópicamente ya que no se presentó separación de fases.

Tabla 34. Resumen de resultados de las diferentes pruebas a las que fueron sometidas todas las cremas y emulgeles de ibuprofeno.

Prueba								
Formulación	Apariencia	Estabilidad prueba centrifuga	pH	Densidad	Distribución de tamaño	Viscosidad a 20 rpm	Extensibilidad [mm ²]	Estrés térmico
CR/10-6	Normal	Estable	4.77	0.9816	Emulsión	7300	De 34.6 a 62.5	Separación a los 7 días
CR/10-4	Separado	Separado	NA	NA	NA	NA	NA	NA
CR/5-6	Normal	Estable	4.73	0.9706	Emulsión	12360	De 28.4 a 55.0	Separación a los 7 días
CR/5-5	Normal	Estable	4.87	0.9714	Emulsión	7140	De 34.6 a 55.0	Separación a los 7 días
CR/5-4	Separado	Separado	NA	NA	NA	NA	NA	NA
CRT/7-5	Levemente separado	Separado	NA	NA	NA	NA	NA	NA
CRT/7-4	Levemente separado	Separado	NA	NA	NA	NA	NA	NA
CRT/6-4	Normal	Estable	4.39	0.9518	Emulsión	89538	NA	NA
CRT/5-5	Normal	Estable	4.51	0.9415	Emulsión	38251	NA	NA
CRT/5-3	Normal	Estable	4.49	0.9437	Emulsión	71221	NA	NA
EM/17-10	Normal	Estable	4.68	0.9642	Emulsión	146000	De 19.0 a 44.0	NA
EM/17-5	Normal	Estable	4.61	0.9051	Emulsión	13100	De 28.0 a 50.0	NA
EM/14.5/7.5	Normal	Estable	4.94	0.9928	Emulsión	104000	De 28.0 a 50.0	NA
EM/12-10	Normal	Estable	4.87	0.9332	Emulsión	84000	De 10.0 a 57.0	Estable
EM/12-5	Normal	Estable	4.75	0.9364	Emulsión	57400	De 28.0 a 64.0	Estable

En la tabla 34 se presenta un resumen de los resultados de las pruebas realizadas para las formulaciones fabricadas en el presente trabajo. Los excipientes en común de las distintas formulaciones fabricadas (Kolliwax®CSA 50 y Kollicream®3C) poseen diversos atributos a las formulaciones. De acuerdo con la literatura tales excipientes son

potenciadores de la penetración, quiere decir que son sustancias capaces de promover la penetración de los fármacos en la piel.

El Kollicream®3C posee una propiedad como agente potenciador de la penetración. De acuerdo con un estudio de BASF el cual plantea que los fluidos lipídicos interactúan con el sistema membrana PAMPA (Ensayo paralelo de permeabilidad de membrana artificial por sus siglas en inglés) provocando una reorganización en la estructura molecular, como en la piel humana, y por lo tanto permite una mayor tasa de penetración entre la cámara donante y cámara receptora [68]

De acuerdo con Bhide(2020) el Kolliwax®CSA 50 puede penetrar en los lípidos de la piel y actuar como solvente para que el principio activo para que entre a través de la piel. Bhide (2020) realizó un estudio de permeación en donde encontró que el Kolliwax®CSA 50 actúa como potenciador de la penetración ya que desorganiza las estructuras lipídicas organizadas o por la forma de aumentar la solubilidad del principio activo en los dominios lípidos del estrato corneo [69].

7 Conclusiones

- ✓ Se fabricaron cremas y emulgeles de ibuprofeno utilizando caprilocaprato de cocoilo el cual mostró la capacidad de aumentar la extensibilidad de las formulaciones y en la mayoría de los casos disminuir la viscosidad. .
- ✓ Se determinó que la concentración apropiada de alcohol cetosteárico para las cremas de ibuprofeno es de 7%. Así como la concentración de poloxámero P407 en los emulgeles de ibuprofeno es de 12%.
- ✓ Las cremas que no presentan separación de fase de manera macroscópica y bajo la prueba centrifuga son CR/10-6, CR/5-6, CR/5-5, CRT/6-4, CRT/5-5, CRT/5-3 y cada emulgel fabricado (EM/17-10, EM/17-5, EM/14.5-7.5, EM/12-10 y EM/12-5)
- ✓ El pH y la densidad de las cremas y emulgeles se encuentran en un intervalo de 4.39 a 4.94 (para pH) y de 0.9051 y 0.9928 g/mL (densidad).
- ✓ El tamaño de glóbulos de las cremas de ibuprofeno se encuentran entre 1 y 2 μm y para los emulgeles es entre 1 a 1.5 μm
- ✓ La viscosidad a 20 rpm de las cremas de ibuprofeno va de 7300 cP a 12360 cP La viscosidad a 20 rpm de los emulgeles de ibuprofeno va de 13100 cP a 146000 cP.
- ✓ La extensibilidad de la formulación CR106 fue mayor en comparación con las demás cremas de ibuprofeno, por otro lado, el emulgel con mayor extensibilidad fue el EM1210.
- ✓ Los emulgeles que fueron sometidos a estrés térmico (EM/12-10 y EM/12-5) fueron estables durante la prueba, sin embargo, ninguna crema de las seleccionadas (CR/10-6 y CR/5-6) fue estable durante la prueba de estrés térmico.

8 Prospectiva

- Llevar a cabo estudios de permeabilidad para determinar si el caprilocaprato de cocoilo es potenciador de la permeabilidad.
- Determinar más estudios de estabilidad para determinar la viscosidad a un lapso mayor de tiempo.
- Determinar si la viscosidad de los emulgeles retrasa la liberación del ibuprofeno.
- Realizar un ensayo de extensibilidad para los emulgeles con control de temperatura para determinar el efecto que posee el Kolliphor P407.

9 Referencias

- [1] A., A. D. Florence, *Physicochemical Principles of Pharmacy.* , 4a ed. 2006.
- [2] V. Singla, S. Saini, and B. J. A. A. C. Rana, "Emulgel: A New Platform For Topical Drug Delivery," vol. Volume 3, no. Issue 1, pp. 485–498, 2012.
- [3] R. Bushra and N. Aslam, "An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen," *Oman Med J*, vol. 25, no. 3, pp. 155–161, Jul. 2010, doi: 10.5001/OMJ.2010.49.
- [4] V. T. H. Ngo and T. Bajaj, "Ibuprofen," *Encyclopedia of Toxicology: Third Edition*, pp. 993–995, May 2023, doi: 10.1016/B978-0-12-386454-3.00739-9.
- [5] K. Sakamoto, R. Y. Lochhead, H. I. Maibach, and Y. Yamashita, *Cosmetic Science and Technology: Theoretical Principles and Applications.* 2017.
- [6] Luz Antonia Borja Calderon, "Aplicación del diseño factorial en el desarrollo de una crema cosmética con acción anti edad y su evaluación. ," Ciudad de México, 2016.
- [7] Elsevier Conect, "Sistema inmunitario cutáneo: cómo nos defiende la epidermis de la invasión microbiana. ," Elsevier Conect. [Online]. Available: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/sistema-inmunitario-cutaneo-como-nos-defiende-la-epidermis-de-la-invasion-microbiana>
- [8] H. Yousef, M. Alhaji, and S. Sharma, "Anatomy, Skin (Integument), Epidermis," *StatPearls*, Nov. 2022, Accessed: Aug. 22, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>
- [9] M. Aurora Benaiges, "Exfoliación," *Dermatología OFFARM*, vol. 21, pp. 90–92, 2022, [Online]. Available: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13031737>
- [10] G. E. Pretel, "Caracterización de las alteraciones en la membrana basal pulmonar de ratas deficientes en vitamina A y su reversibilidad por ácido retinoico," 2009.
- [11] T. Nishiyama *et al.*, "The importance of laminin 5 in the dermal-epidermal basement membrane," *J Dermatol Sci*, vol. 24, no. SUPPL. 1, pp. S51–S59, Dec. 2000, doi: 10.1016/S0923-1811(00)00142-0.
- [12] H. Yousef, M. Alhaji, and S. Sharma, "Anatomy, Skin (Integument), Epidermis," *StatPearls*, Nov. 2022, Accessed: Aug. 22, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>
- [13] S. Nafisi and H. I. Maibach, "Skin penetration of nanoparticles," in *Emerging Nanotechnologies in Immunology: The Design, Applications and Toxicology of Nanopharmaceuticals and Nanovaccines*, 2018. doi: 10.1016/B978-0-323-40016-9.00003-8.
- [14] "Layers of Skin: How Many, Diagram, Model, Anatomy, In Order." [Online]. Available: <https://www.healthline.com/health/layers-of-skin>
- [15] A. G. Mercè Marimona, "La piel senil," *OFFARM*, pp. 80–86, 2003, [Online]. Available: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-la-piel-senil-13055922>
- [16] B. Gordillo and M. D. P. Quiroz, "Química de cosméticos," *Educación Química*, vol. 6, no. 1, 2018, doi: 10.22201/fq.18708404e.1995.1.66731.
- [17] W. E. Roberts, "Skin Type Classification Systems Old and New," *Dermatologic Clinics*, vol. 27, no. 4. 2009. doi: 10.1016/j.det.2009.08.006.
- [18] T. F. Tadros, *Emulsions: Formation, Stability, Industrial Applications.* 2016. doi: 10.1515/9783110452242.
- [19] Carlos Juárez Osornio, "Estructuras Tipo Emulsiones Lipídicas y Liposomas. Dipalmitoilfosfatidil colina, colesterol, tween 20-span 20 o tween 80-span 80 en medio acuoso. ," Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, 2016. [Online]. Available: <http://132.248.9.195/ptd2016/agosto/0749116/Index.html>

- [20] Hanna Colombia, "Medición de pH en emulsiones asfálticas." Accessed: Jan. 29, 2024. [Online]. Available: <https://www.hannacolombia.com/blog/post/719/medicion-ph-en-emulsiones-asfalticas>
- [21] *USP 43*, 38th ed. 2020.
- [22] "idUS - Emulsionantes y fabricación de cosméticos." [Online]. Available: <https://idus.us.es/handle/11441/49338>
- [23] M. J. Rosen and J. T. Kunjappu, *Surfactants and Interfacial Phenomena: Fourth Edition*. 2012. doi: 10.1002/9781118228920.
- [24] R., N. A. Mahato, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery*, 3a ed. 2018.
- [25] M., T. K. Aulton, *Aulton's Pharmaceutics The design, and manufacture of medicines*, 4a ed. London UK: Elsevier , 2013.
- [26] J. W. Rodríguez L and F. W. Jimmy Rodríguez L Tutor Máximo Galignani Cotutor Dra Cormarie Fernández, "UNIVERSIDAD DE LOS ANDES FACULTAD DE CIENCIAS LABORATORIO DE ESPECTROSCOPIA MOLECULAR POSTGRADO EN QUÍMICA ANALÍTICA (PQA) Clasificación Lab. FIRP-ULA TESIS DE MAESTRÍA FORMULACIÓN DE UNA EMULSIÓN SUBMICROMÉTRICA COSMÉTICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA CELULITIS".
- [27] M. , R. M. Zambrano, "PROPUESTA DOCUMENTAL PARA LA EJECUCIÓN DE PRUEBAS DE CALIDAD CON MIRAS A ESTABLECER ESTABILIDAD COSMÉTICA," *Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales*, 2016.
- [28] M. Gillian, "Emulsion and microemulsions.," in *Encyclopedoa of Pharmaceutical Technology.*, 2006, pp. 1548–1565.
- [29] E. Alía Fernández-Montes, "Curso básico. Recursos tecnológicos y procedimientos en formulación magistral dermatológica," *Farmacia Profesional*, vol. 25, no. 1, pp. 53–56, Jan. 2011, Accessed: Aug. 22, 2023. [Online]. Available: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-curso-basico-recursos-tecnologicos-procedimientos-X0213932411909462>
- [30] FEUM, *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 13th*, 11th ed., vol. 1. 2021.
- [31] "DOF - Diario Oficial de la Federación." Accessed: Aug. 22, 2023. [Online]. Available: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5440183&fecha=07/06/2016#gsc.tab=0
- [32] G., P. S. Betageri, "Semisolid Preparations," in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.*, 2006, pp. 3257–3274.
- [33] "Recomendaciones para el desarrollo de Estudios de estabilidad de productos cosméticos," *Safe*. 2018. [Online]. Available: [https://www.unido.org/sites/default/files/files/2019-02/ONUDI_Gu%C3%ADa%20de%20Estabilidad_FINAL%20\(003\).pdf](https://www.unido.org/sites/default/files/files/2019-02/ONUDI_Gu%C3%ADa%20de%20Estabilidad_FINAL%20(003).pdf)
- [34] ANVISA, "Serie de Calidad en cosméticos. Guía de estabilidad de productos cosméticos.," vol. 1, 2015.
- [35] D. S. Viswanath, T. K. Ghosh, D. H. L. Prasad, N. V. K. Dutt, and K. Y. Rani, "Viscosity of liquids: Theory, estimation, experiment, and data," *Viscosity of Liquids: Theory, Estimation, Experiment, and Data*, pp. 1–660, 2007, doi: 10.1007/978-1-4020-5482-2/COVER.
- [36] "Learn about Viscosity and Viscometry | AMETEK Brookfield." [Online]. Available: <https://www.brookfieldengineering.com/brookfield-university/learning-center/learn-about-viscosity/what-is-viscosity>
- [37] J. Etse, "Novel Dosage Form Analysis," *Sep Sci Technol*, vol. 10, no. C, pp. 225–249, Jan. 2011, doi: 10.1016/B978-0-12-375680-0.00006-1.

- [38] F. H. Stephenson, "Centrifugation," *Calculations for Molecular Biology and Biotechnology*, pp. 431–438, Jan. 2016, doi: 10.1016/B978-0-12-802211-5.00012-6.
- [39] R. G. Delgado, E. Escario Travesedo, and A. S. Romero, "Terapéutica Dermatológica Uso racional de la medicación tópica en dermatología Rationale Use of Topical Drugs in Dermatology," *Med Cutan Iber Lat Am*, vol. 32, no. 1, pp. 39–44, 2004.
- [40] L. AZCONA BARBED, "Hidratantes y reafirmantes corporales. Acción integral," *Farmacia Profesional*, vol. 17, no. 8, pp. 70–77, Sep. 2003, Accessed: Aug. 22, 2023. [Online]. Available: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-hidratantes-reafirmantes-corporales-accion-integral-13051745>
- [41] M. JOSÉ MUÑOZ, "Hidratación cutánea. Estética y salud," *Offarm*, vol. 27, no. 11, pp. 48–51, Dec. 2008, Accessed: Aug. 22, 2023. [Online]. Available: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-hidratacion-cutanea-estetica-salud-13130883>
- [42] Francisco García Ortiz, "Optimización del proceso de fabricación de una crema para manos.," Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México, 2014. [Online]. Available: <http://ri.uaemex.mx/bitstream/handle/20.500.11799/14478/421019.pdf?sequence=2&isAllowed=y>
- [43] E. Alía Fernández-Montes, "Curso básico. Recursos tecnológicos y procedimientos en formulación magistral dermatológica," *Farmacia Profesional*, vol. 25, no. 1, pp. 53–56, Jan. 2011, Accessed: Aug. 22, 2023. [Online]. Available: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-curso-basico-recursos-tecnologicos-procedimientos-X0213932411909462>
- [44] R. Khullar, D. Kumar, N. Seth, and S. Saini, "Formulation and evaluation of mefenamic acid emulgel for topical delivery," *Saudi Pharmaceutical Journal*, vol. 20, no. 1, pp. 63–67, Jan. 2012, doi: 10.1016/J.JSPS.2011.08.001.
- [45] UpadhyayaSupriya, C. Seema, and K. Preeti, "Emulgel : A Boon for Dermatological Diseases", doi: 10.21276/IJRDPL.22780238.2018.7(2).2962-2968.
- [46] K. M. Haneefa, S. Easo, P. Hafsa, G. Mohanta, and C. R. Nayar, "Emulgel : An Advanced Review," 2013.
- [47] M. A. Roni and R. U. Jalil, "Comparative Study of Ibuprofen Solubility in Synthetic and Natural Lipid Vehicles," *Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 10, no. 1, pp. 65–66, 2011, doi: 10.3329/DUJPS.V10I1.10018.
- [48] P. K. Bolla, B. A. Clark, A. Juluri, H. S. Cheruvu, and J. Renukuntla, "Evaluation of Formulation Parameters on Permeation of Ibuprofen from Topical Formulations Using Strat-M® Membrane," *Pharmaceutics 2020, Vol. 12, Page 151*, vol. 12, no. 2, p. 151, Feb. 2020, doi: 10.3390/PHARMACEUTICS12020151.
- [49] "Ibuprofen | C13H18O2 | CID 3672 - PubChem." [Online]. Available: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ibuprofen>
- [50] M. G. Papich, "Ibuprofen," *Saunders Handbook of Veterinary Drugs*, pp. 390–391, Jan. 2016, doi: 10.1016/B978-0-323-24485-5.00018-8.
- [51] A. López, K. Herazo, and R. G. Sotomayor, "Diseño y desarrollo de un sistema de entrega de fármaco autoemulsificable líquido de ibuprofeno incorporado por el método de adsorción por portador en una forma farmacéutica sólida (comprimidos)," *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, vol. 48, no. 3, pp. 589–614, Sep. 2019, doi: 10.15446/rcciquifa.v48n3.84960.
- [52] "Cocoyl caprylocaprato EP Reference Standard Sigma Aldrich." [Online]. Available: <https://www.sigmaaldrich.com/MX/es/product/sial/c2480000>

- [53] "Kollicream® 3C." [Online]. Available: <https://pharma.basf.com/products/kollicream-3c>
- [54] J. Pradal, C. M. Vallet, G. Frappin, F. Bariguan, and M. S. Lombardi, "Importance of the formulation in the skin delivery of topical diclofenac: not all topical diclofenac formulations are the same," *J Pain Res*, vol. 12, pp. 1149–1154, Apr. 2019, doi: 10.2147/JPR.S191300.
- [55] E. P. Chung, A. R. Wells, M. M. Kiamco, and K. P. Leung, "Dual Asymmetric Centrifugation Efficiently Produces a Poloxamer-Based Nanoemulsion Gel for Topical Delivery of Pirfenidone," *AAPS PharmSciTech*, vol. 21, no. 7, pp. 1–11, Oct. 2020, doi: 10.1208/S12249-020-01798-7/FIGURES/6.
- [56] "BASF." [Online]. Available: <https://pharma.basf.com/products/kolliphor-cs-20>
- [57] E. J. Ricci, L. O. Lunardi, D. M. A. Nanclares, and J. M. Marchetti, "Sustained release of lidocaine from Poloxamer 407 gels," *Int J Pharm*, vol. 288, no. 2, pp. 235–244, Jan. 2005, doi: 10.1016/J.IJPHARM.2004.09.028.
- [58] L. Zhang, D. L. Parsons, C. Navarre, and U. B. Kompella, "Development and in-vitro evaluation of sustained release Poloxamer 407 (P407) gel formulations of ceftiofur," *Journal of Controlled Release*, vol. 85, no. 1–3, pp. 73–81, Dec. 2002, doi: 10.1016/S0168-3659(02)00273-0.
- [59] E. Ban *et al.*, "Poloxamer-Based Thermoreversible Gel for Topical Delivery of Emodin: Influence of P407 and P188 on Solubility of Emodin and Its Application in Cellular Activity Screening," *Molecules 2017, Vol. 22, Page 246*, vol. 22, no. 2, p. 246, Feb. 2017, doi: 10.3390/MOLECULES22020246.
- [60] Y. J. Park *et al.*, "Effect of sodium chloride on the release, absorption and safety of diclofenac sodium delivered by poloxamer gel," *Int J Pharm*, vol. 263, no. 1–2, pp. 105–111, Sep. 2003, doi: 10.1016/S0378-5173(03)00362-4.
- [61] V. Mujica, M. Delgado, M. Ramírez, I. Velásquez, C. Pérez, and M. Rodríguez-Corella, "Formulación de un producto cosmético con propiedades antiarrugas a partir del aceite de semilla de merey (*Anacardium Occidentale* L)," *Revista de la Facultad de Ingeniería Universidad Central de Venezuela*, vol. 25, no. 2, pp. 119–131, 2010, Accessed: Aug. 22, 2023. [Online]. Available: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-40652010000200013&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- [62] S. Daodee, O. Monthakantirat, and Y. Chulikhit, "New Approach of Dipterocarpus alatus Oil as a Permeation Enhancer in Ibuprofen Gel," *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, vol. 56, doi: 10.5530/ijper.56.1.4.
- [63] E. Janus *et al.*, "Enhancement of ibuprofen solubility and skin permeation by conjugation with l-valine alkyl esters," *RSC Adv*, vol. 10, no. 13, pp. 7570–7584, Feb. 2020, doi: 10.1039/D0RA00100G.
- [64] D. K. Sarker, *Pharmaceutical emulsions: A drug developer's toolbox*. 2013. doi: 10.1002/9781118648384.
- [65] H. Nazlı, B. Mesut, Ö. Akbal-Dağistan, and Y. Özsoy, "A Novel Semi-Solid Self-Emulsifying Formulation of Aprepitant for Oral Delivery: An In Vitro Evaluation," *Pharmaceutics 2023, Vol. 15, Page 1509*, vol. 15, no. 5, p. 1509, May 2023, doi: 10.3390/PHARMACEUTICS15051509.
- [66] BASF, "Optimizing topical semi-solid drug formulation and performance ." 2016.
- [67] A. Fakhari, M. Corcoran, and A. Schwarz, "Thermogelling properties of purified poloxamer 407," *Heliyon*, vol. 3, no. 8, Aug. 2017, doi: 10.1016/J.HELIYON.2017.E00390.

- [68] B. Balázs *et al.*, "Investigation of the Efficacy of Transdermal Penetration Enhancers Through the Use of Human Skin and a Skin Mimic Artificial Membrane," *J Pharm Sci*, vol. 105, no. 3, pp. 1134–1140, Mar. 2016, doi: 10.1016/S0022-3549(15)00172-0.
- [69] S.;Shettar, Abhishek; Repka,M. A.; Prado, Rosa; Kundu,S. ; Richardson, Norman; Murthy,S. N. Bhide, "Evaluating the Impact of Fatty Alcohols on Permeation of Clotrimazole from Topical Creams," *Pharmaceutical Technology*, vol. 44, no. 12, pp. 24–31–24–31, 2020, Accessed: Aug. 22, 2023. [Online]. Available: <https://www.pharmtech.com/view/evaluating-the-impact-of-fatty-alcohols-on-permeation-of-clotrimazole-from-topical-creams>

10 Anexos

10.1 Lista de figuras

Figura 1-1 Estructura general de la piel

Figura 1-2 Estructura general de la epidermis

Figura 1-3 Estructura general de la piel

Figura 2-1 Esquema de emulsiones aceite en agua y agua en aceite

Figura 2-2 Representación esquemática de las inestabilidades en una emulsión

Figura 2-3 Esquema de poloxámero P407

Figura 2-4 Gráficos de velocidad de cizallamiento y viscosidad en función del esfuerzo de cizallamiento

Figura 6-1. Apariencia de la crema CR/10-6 (izquierda arriba), CR/5-6 (izquierda abajo) que permanecieron estables y CR/0-6 (derecha arriba), CR/0-4 que presentaron separación de fase.

Figura 6-2. Prueba centrífuga de la crema CR/5-5 (izquierda), CR/5-4 (izquierda)

Figura 6-3. Apariencia de la crema CRT/5-3 (izquierda), CRT/7-3 (derecha)

Figura 6-4. Prueba centrífuga de la crema CRT/5-4 (izquierda), CRT/7-5 (derecha)

Figura 6-5. Apariencia de los emulgeles EM/12-5 (izquierda), EM/17-10 (medio) y prueba centrífuga para el emulgel EM/12-10

Figura 6-6. Medición de los glóbulos de la fase interna de la crema CR/5-6 en el programa AmScope.

10.2 Lista de tablas

Tabla 1. Tipos de piel y su aspecto

Tabla 2. Escala de Fitzpatrick skin phototype

Tabla 3. Ejemplo de tensoactivos

Tabla 4. Ejemplos de fluidos no newtonianos

Tabla 5. Reactivos

Tabla 6. Equipos

Tabla 7. Instrumentos

Tabla 8. Materiales

Tabla 9. Formulación de la etapa 1 del experimento

Tabla 10. Diseño de experimentos de la etapa 1 del experimento

Tabla 11. Identificación de las formulaciones de la etapa 1 del experimento

Tabla 12. Formulación de la etapa 2 del experimento

Tabla 13. Diseños de experimentos de la etapa 2 del experimento

Tabla 14. Identificación de las formulaciones de la etapa 2 del experimento

Tabla 15. Formulación de los emulgeles

Tabla 16. Diseño de experimentos de los emulgeles

Tabla 17. Identificación de los emulgeles

Tabla 18. Evaluación organoléptica y prueba de centrifuga para las cremas de la etapa 1 del experimento a temperatura ambiente 7 y 30 días después de su fabricación.

Tabla 19. Evaluación organoléptica y prueba de centrifuga para las cremas de la etapa 2 del experimento a temperatura ambiente 7 y 30 días después de su fabricación.

Tabla 20. Evaluación organoléptica y prueba de centrifuga para los emulgeles de ibuprofeno a temperatura ambiente 7 y 30 días después de su fabricación.

Tabla 21. Resultados de pH y densidad de las formulaciones seleccionadas

Tabla 22. Determinación de la viscosidad de las cremas de la etapa 1 a 20 rpm aguja #5

Tabla 23. Viscosidad de las cremas de la etapa 1 con respecto al tiempo

Tabla 24. Viscosidad de las cremas de la etapa 2 con respecto al tiempo

Tabla 25. Determinación de los emulgeles a 20 rpm aguja #7

Tabla 26. Viscosidades de los emulgeles con respecto al tiempo

Tabla 27. Resumen de las viscosidades de las cremas y emulgeles seleccionados

Tabla 28. Datos de las determinaciones de extensibilidad de las cremas de la etapa 1 de ibuprofeno a los 7 días después de su fabricación.

Tabla 29. Datos de las determinaciones de extensibilidad de las cremas de la etapa 1 a los 30 días después de su fabricación

Tabla 30. Datos de las determinaciones de extensibilidad de los emulgeles de código EM de ibuprofeno a los 7 días después de su fabricación.

Tabla 31. Datos de las determinaciones de extensibilidad de los emulgeles a los 30 días después de su fabricación.

Tabla 32. Apariencia macroscópica de las cremas de ibuprofeno para estrés térmico

Tabla 33. Apariencia macroscópica de los emulgeles de ibuprofeno para estrés térmico

Tabla 34. Resumen de resultados de las diferentes pruebas a las que fueron sometidas todas las cremas y emulgeles de ibuprofeno.

10.3 Diagramas

Diagrama 1. Proceso de fabricación de las cremas de ibuprofeno

Diagrama 2. Proceso de fabricación de los emulgeles de ibuprofeno

Diagrama 3. Diagrama de Pareto estandarizado para viscosidad a 20 rpm de las cremas de la etapa 1 primera determinación.

Diagrama 4. Diagrama de Pareto estandarizado para viscosidad en reposo, 30 días después de la fabricación de las cremas de etapa 1

Diagrama 5. Diagrama Pareto estandarizado para viscosidad a 5 rpm 7 días después de la fabricación de las cremas de etapa 2

Diagrama 6. Diagrama Pareto estandarizado para viscosidad a 5 rpm 30 días después de la fabricación de las cremas de etapa 2

Diagrama 7. Diagrama de Pareto estandarizado para viscosidad a 20 rpm 7 días después de la fabricación de los emulgeles.

Diagrama 8. Diagrama de Pareto estandarizado para viscosidad a 20 rpm 30 días después de la fabricación de los emulgeles.

Diagrama 9. Diagrama Pareto estandarizado para viscosidad a 100 rpm 30 días después de la fabricación de los emulgeles de ibuprofeno

Diagrama 10. Diagrama de Pareto estandarizado de extensibilidad con portaobjetos de las cremas de la etapa 1 a los 7 días después de fabricación

Diagrama 11. Diagrama de Pareto estandarizado de extensibilidad con portaobjetos de las cremas de la etapa 1 a los 30 días después de fabricación

Diagrama 12. Diagrama de Pareto estandarizado de extensibilidad con portaobjetos de los emulgeles a los 7 días después de fabricación

Diagrama 13. Diagrama de Pareto estandarizado de extensibilidad con portaobjetos de los emulgeles a los 30 días después de fabricación

10.4 Gráficos

Gráfico 1. Distribución del tamaño de los glóbulos de las cremas etapa 1

Gráfico 2. Distribución del tamaño de los glóbulos de las cremas etapa 2

Gráfico 3. Distribución del tamaño de los glóbulos de los emulgeles

Gráfico 4. Perfil de viscosidad en función de la velocidad de rotación de aguja de las cremas de etapa 1 del experimento a los 7 días después de su fabricación

Gráfico 5. Perfil de viscosidad en función de la velocidad de rotación de aguja de las cremas de la etapa 1 del experimento a los 30 días después de su fabricación

Gráfico 6. Perfil de viscosidad en función de la velocidad de rotación de aguja de las cremas de la etapa 2 del experimento a los 7 días después de su fabricación

Gráfico 7. Perfil de viscosidad en función de la velocidad de rotación de aguja de las cremas de la etapa 2 del experimento a los 30 días después de su fabricación

Gráfico 8. Perfil de viscosidad en función de la velocidad de rotación de aguja de los emulgeles a los 30 días después de su fabricación

Gráfico 9. Perfil de viscosidad en función de la velocidad de rotación de aguja de los emulgeles a los 30 días después de su fabricación

Gráfico 10. Distribución del tamaño de glóbulo de la crema CR/10-6 para la prueba de estrés térmico

Gráfico 11. Distribución del tamaño de glóbulo de la crema CR/5-6 para la prueba de estrés térmico

Gráfico 12. Distribución del tamaño de glóbulo del emulgel EM/12-10 para la prueba de estrés térmico

Gráfico 13. Distribución del tamaño de glóbulo del emulgel EM/12-5 para la prueba de estrés térmico