

ESTUDIO GALENICO DE UNA CREMA EMULSION CON BASE AUTOEMULSIONABLE

M^o. J. Fresno, M^o. M. Jiménez, E. Sellés y M^o. P. Gómez.

Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Alcalá de Henares. (Madrid). España.

RESUMEN

En el presente trabajo se realiza un estudio galénico de una crema emulsión obtenida a partir de un excipiente autoemulsionable constituido por: monoestearato de glicerilo, parafina líquida, isonanoato de isooctadecilo, estearoxidimeticona, alcohol cetílico esterificado con 20 mol. de óxido de etileno y alcohol estearílico esterificado con 25 mol. de óxido de etileno.

Después de los ensayos previos se pudo apreciar que la formulación que reunía mejores cualidades desde el punto de vista galénico, era la que contenía un 20 por ciento de excipiente autoemulsionable, y un 80 por ciento de agua. El preparado se elabora según técnica normalizada: fusión del excipiente al baño maría a una temperatura no superior a 60° C, calentamiento de la fase acuosa a la misma temperatura y vertido de la misma sobre la fase oleosa. Se interponen ambas fases, con agitación, hasta total enfriamiento.

La formulación obtenida se somete a los siguientes ensayos, con el fin de tipificarla y observar las posibles alteraciones que pueda sufrir durante el período de almacenamiento: a) Características organolépticas. b) Determinación del signo de la emulsión. c) Determinación del pH. d) Estudio reológico a diferentes tiempos. e) Estabilidad física.

Después de un período de almacenamiento de 45 días, no se aprecian, en general, cambios de olor, color ni apariencia. El pH, ligeramente ácido, se mantiene hasta los 30 días, disminuyendo en una unidad aproximadamente a los 45 días. Desde el punto de vista reológico, la formulación estudiada presenta, en principio, comportamiento pseudoplástico, presencia de un suave espolón y tixotropía inicial. A los 15

mn., se observa una disminución que se mantiene, en términos generales, hasta las 24 h.

Se puede concluir finalmente, que la formulación objeto de estudio es estable al menos bajo las condiciones experimentales y tiempo de almacenamiento considerados en este trabajo.

INTRODUCCION

La piel no es un simple órgano protector del cuerpo, sino que constituye una frontera activa que se interpone entre el organismo y el ambiente (1-3), impidiendo que penetren en el organismo gases, líquidos o sólidos que forman parte del medio. Posee una cierta permeabilidad a sustancias químicas y en determinadas circunstancias puede dejar pasar compuestos medicamentosos o nocivos que provocan efectos terapéuticos o tóxicos, ya sean locales o sistémicos (4).

Los cosméticos son preparaciones que tienen como objetivos fundamentales los siguientes:

- Preservar la superficie externa del cuerpo de las continuas agresiones de los agentes externos y,
- Corregir las desviaciones que toda piel suele tener respecto del tipo de una piel fisiológica ideal.

En definitiva, contribuyen a conseguir el máximo grado de perfección fisiológica de la piel en la persona que los utiliza.

La misión sanitaria de los cosméticos, trasciende mucho más allá de la simple mejora estética de la persona o de la satisfacción de una vanidad.

Un buen cosmético ayuda por tanto a mantener la piel sana dentro de un plano fisiológico, y reduce al mínimo las inevitables pequeñas diferencias que toda piel pueda presentar, sin llegar a estar enferma, respecto de una piel idealmente perfecta (5).

La creación de una fórmula galénica con destino a la cosmética no tiene sentido si no partimos de un objetivo a cubrir.

En este sentido, en el presente trabajo se realiza un estudio de una crema emulsión obtenida a partir de una base autoemulsionable con el fin de obtener una preparación que reúna todos los requisitos asociados al término "evanescente".

El término evanescente se aplica a preparaciones cosméticas diseñadas para extenderse con facilidad y producir sensación que desaparece rápidamente al frotarlas en la piel. El efecto de rápida absorción al frotar, se consigue con un bajo porcentaje de fase oleosa, a base de ésteres emolientes que dejan una película apenas visible sobre la piel. Por tanto deben dejar la piel no grasienta, y preferentemente mate.

Este tipo de crema constituye el núcleo fundamental para la elaboración de las llamadas cremas de día, que incluyen normalmente, sustancias hidratantes, emolientes y filtros solares.

Se parte de un excipiente autoemulsionable de alta evanescencia que presenta notables ventajas frente a las fórmulas tradicionales de una crema evanescente a base de ácido esteárico de alta calidad como fase oleosa. Esto es, permite la obtención de preparados que no se hidrolizan sobre la piel, dejando residuos alcalinos, y por tanto, no elevan el pH por encima del eudérmico (6).

PARTE EXPERIMENTAL

Se estudia, desde un punto de vista galénico, una crema evanescente obtenida a partir de un excipiente autoemulsionable comercializado, que se presenta como alternativa a las clásicas cremas de estearatos, constituida por las siguientes sustancias: monoestearato de glicerilo, parafina líquida, isonanoato de isoctadecilo, estearoxidimeticona, alcohol cetílico esterificado con 20 mol. de óxido de etileno, alcohol estearílico esterificado con 25 mol. de óxido de etileno.

Después de los ensayos previos se pudo apreciar que la formulación que reunía mejores cualidades desde el punto de vista galénico, era la que contenía un 20 por ciento de

excipiente autoemulsionable y un 80 por ciento de agua.

El preparado se elabora según técnica normalizada: fusión del excipiente a baño maría a una temperatura no superior a 60° C, calentamiento de la fase acuosa a la misma temperatura y vertido de la misma sobre la fase oleosa. Se interponen ambas fases, con agitación continua, hasta total enfriamiento.

La formulación obtenida después de un tiempo de reposo adecuado para su estabilización, se somete a los siguientes ensayos, con el fin de tipificarla y observar las posibles alteraciones que pueda sufrir durante el período de almacenamiento:

- a) Características organolépticas.
- b) Determinación del signo de la emulsión.
- c) Determinación del pH.
- d) Estudio reológico.
- e) Estabilidad física.

RESULTADOS Y DISCUSION

a) Características organolépticas

La emulsión obtenida se presenta como una crema blanca de aspecto brillante, homogénea, no grasa, suave y fina al tacto, inodora y con buenas características de extensibilidad.

b) Determinación del signo de la emulsión

Se realiza mediante el tradicional método de los colorantes (7). Una pequeña cantidad de la emulsión se deposita en un vidrio de reloj. Se adiciona unas gotas de solución acuosa de azul de metileno al 0'1 por ciento (soluble en agua pero no en aceite) y la mezcla se agita suavemente. Al adquirir esta un color uniformemente azulado, indica que se trata de una emulsión de fase externa acuosa.

Paralelamente se realiza el mismo ensayo con solución oleosa de Sudan III (soluble en aceite, pero no en agua) que resulta ser inmisible con la emulsión lo que confirma que se trata de un sistema O/A.

c) Determinación del pH

La determinación del pH se realiza para comprobar que se encuentra dentro del intervalo de pH fisiológico, así como para evaluar la estabilidad cosmética de la emulsión (8,9).

Por tratarse de una emulsión de fase externa acuosa la determinación se realiza directamente por métodos potenciométricos.

Se prepara una dispersión de emulsión al 10 por ciento (p/v) en agua destilada, se agita suavemente y se introduce el electrodo para determinar el pH a 20° C. Se utiliza para ello un micro-pH-metro CRISON 2001.

Se obtiene un valor de pH, media de tres determinaciones, de 6'04.

d) Estudio reológico

Que el comportamiento reológico de una emulsión es importante, es algo que hoy en día ni se cuestiona.

Cuando se desarrolla un producto cosmético, y en una emulsión, quizás en mayor medida, hay que considerar de entrada las propiedades reológicas que va a tener el producto y las que necesita tener. Unos de los condicionantes del éxito final de una formulación es precisamente buscar y asegurar las características reológicas que debe tener dicho producto.

El estudio reológico realizado en la emulsión objeto de estudio es el siguiente:

- Reograma inicial y cálculo de viscosidad.
- Evolución del ciclo de histéresis en función del tiempo.
- Estudio tixotrópico.

Al ser las propiedades reológicas de los sistemas heterogéneos, bastante complejas y depender sus características de flujo, de la velocidad y del tiempo durante el cual el material se somete a deformación (10), el protocolo de trabajo seguido es el siguiente:

- La formulación una vez preparada se envasa en vasos de precipitados de 600 ml. que permiten la realización directa en ellos de las medidas, y se guardan protegidos de la luz. Se deja transcurrir un período de 5 días con el fin de que el

preparado se establezca, antes de la realización de las medidas.

Las determinaciones se realizan con el viscosímetro digital de rotación Brookfield RVTD, utilizando el soporte Helipath Stand, y el husillo "E" del juego de punzones en forma de T del Helipath Stand. Todos los ensayos se hacen en ambiente termostatzado a 20° C (baño Thermomix 1441).

- Reograma inicial y cálculo de viscosidad

Los valores experimentales de lecturas de escala y velocidades de rotación (r.p.m) se transforman en fuerzas ($T = \text{din. cm}^{-2}$) y velocidades de deformación ($D = s^{-1}$), siguiendo el método descrito por Neuwald (11) en sus trabajos.

Los resultados a $t=0$ nos permiten construir el reograma inicial como se refleja en la Fig.1.

En la Tabla I se recogen los valores de viscosidades ascendentes y descendentes, correspondientes a los valores que se representan en el reograma.

Las lecturas de escala que nos da el aparato (u.e=unidades de escala) permiten la obtención del valor de viscosidad para cada par de valores T y D que se aplican, cuando se multiplican por los factores correspondientes, respectivamente, al husillo-E del soporte Helipath utilizado (12).

TABLA I

Velocidad de rotación (rpm)	u.e. ascendente	Viscosidad $\eta \uparrow$ (p.)	u.e. descendente	Viscosidad $\eta \downarrow$ (p.)
0,5	8,1	8.100	3,0	3.000
1,0	9,5	4.750	3,6	1.800
2,5	11,7	2.340	5,9	1.180
5,0	14,9	1.490	7,0	700
10,0	15,6	780	9,5	475
20,0	16,8	420	12,6	315
50,0	19,7	197	17,9	179
100,0	25,1	125,5	25,1	125,5

Se observa en la Fig. 1. que la muestra ensayada presenta ciclo de histéresis con un valor de $1,62 \text{ u.s}^2$, lo que induce a profundizar en el estudio reológico, analizando la evolución del ciclo de histéresis inicial en función del tiempo.

- Evolución del ciclo de histéresis en función del tiempo

Con objeto de estudiar la recuperación estructural se realizan sucesivos ciclos de histéresis a tiempos de reposo crecientes: 15 mn., 30 mn., 60 mn., 120 mn. y 24 h.

Los valores de fuerzas y velocidades de deformación obtenidos en función de los tiempos de reposo estudiados, se representan en las gráficas de las Figuras 2 a 6, respectivamente.

Los valores de las áreas encerradas en los ciclos de histéresis se miden en u.s^2 así como el porcentaje respecto al área del reograma inicial, que se toma como patrón (100 %), se ordenan en la Tabla II.

TABLA II

Tiempo de reposo	Área del ciclo de histéresis	
	u.s^2	%
0	1,62	100,00
15 mn.	0,40	24,69
30 mn.	0,80	49,38
60 mn.	0,70	43,20
120 mn.	0,62	38,27
24 h.	0,74	45,68

- Estudio tixotrópico

La aparición de ciclo de histéresis en el reograma inicial, indica la posibilidad, en principio, de que el preparado presente tixotropía. No obstante, es necesario cuantificar este fenómeno mediante el cálculo de parámetros numéricos, como son: el coeficiente tixotrópico B y el coeficiente M o de ruptura tixotrópica.

* Coefficiente tixotrópico B

Permite cuantificar el desmoronamiento estructural de la muestra que se estudia, es decir, su comportamiento tixotrópico en función del tiempo de aplicación de una velocidad de deformación constante.

La fórmula para el cálculo de este parámetro es la siguiente:

$$B = (U_1 - U_2) / \ln (t_2 - t_1)$$

en donde U_1 y U_2 son las viscosidades plásticas en los límites del intervalo del tiempo de deformación ($t_1=1$ mn. y $t_2=5$ mn.) que determinan el valor de la pendiente de la rama descendente del reograma; y D_1 y D_2 son los valores máximos de velocidades de deformación tomados arbitrariamente, en concreto, 63,5 y 127 s^{-1} , respectivamente.

Bajo estas condiciones de trabajo, a partir de las ecuaciones representativas de la porción descendente de los reogramas se obtienen los siguientes valores de viscosidades plásticas:

$$U_1 = 76,70 \text{ p.} \quad \text{y} \quad U_2 = 76,20 \text{ p.}$$

que substituido en la fórmula anterior nos da un valor de

$$B (20^\circ \text{ C}) = 0,2171.$$

Las fuerzas de deformación correspondientes a los distintos tiempos del intervalo de trabajo, se representan frente a las respectivas velocidades de deformación en las Figs. 7 y 8.

* Coefficiente M o de ruptura tixotrópica

Al igual que el coeficiente B, permite cuantificar el comportamiento tixotrópico de un preparado en función de la velocidad de deformación aplicada. La fórmula rectificada (13) para el cálculo de dicho parámetro es:

$$M = 2 (U_1 - U_2) / \ln (D_2 / D_1)^2$$

donde U_1 y U_2 son las viscosidades plásticas que, al igual que en el anterior (B) determinan el valor de la porción descendente del reograma, y D_1 y D_2 son las dos velocidades de deformación aplicadas (63,5 y 127 s^{-1}).

La representación gráfica de las porciones descendentes de los reogramas se reflejan en la Fig. 9.

A partir de estos valores se calculan las ecuaciones de las rectas descendentes que se representan, y se obtienen los valores de viscosidades plásticas siguientes:

$$U_1 = 90,99 \text{ p.} \quad \text{y} \quad U_2 = 89,45 \text{ p.}$$

para los valores máximos de D aplicados, 63,5 y 127 s^{-1} , respectivamente, que substituidos en la fórmula anterior nos permiten obtener el valor correspondiente del coeficiente M.

$$M (20^\circ \text{ C}) = 2,22 \text{ p.}$$

e) Estabilidad física

Se toman muestras del preparado que se somete a las siguientes condiciones experimentales:

- Temperatura ambiente.
- En nevera a 4° C .
- En estufas a 30° C y 45° C .

Se realizan observaciones de visu frente a luz blanca, y controles a los tiempos establecidos hasta un período máximo de almacenamiento de 45 días.

A temperatura ambiente y a 30° C el preparado mantiene las mismas características, en todos los sentidos, que cuando se preparó. En las muestras sometidas a 4° C , a los 45 días se empieza a manifestar una ligera exudación acuosa superficial, mientras que las sometidas a 45° C , a las 7 semanas, se manifiesta un ligero exudado graso superficial.

CONCLUSIONES

La crema obtenida resulta ser desde un punto de vista tecnológico y galénico, adecuada para su aplicación en preparados cosméticos. Se trata de una emulsión de fase externa acuosa que presenta buenas características organolépticas, un pH ligeramente ácido, muy adecuado para su aplicación tópica.

Desde el punto de vista reológico, presenta un comportamiento plástico, con valores de viscosidades y consistencia adecuada para ser extendido cómodamente sobre la piel.

Respecto al coeficiente M , representativo del grado de ruptura estructural de un sistema, se obtiene un valor de 2,22 p. No obstante, el valor de M aislado no resulta suficientemente indicativo, ya que es un parámetro que adquiere significancia en estudios comparativos.

El coeficiente B presenta un valor inicial de 0,2171 que en principio podría resultar ligeramente elevado. No obstante, su valor positivo es indicativo de un comportamiento tixotrópico, tal como puede deducirse de los reogramas correspondientes.

El valor del Área del ciclo de histéresis así como el valor del coeficiente B , permiten su caracterización tixotrópica, de lo que se deduce un comportamiento reológico aceptable, con buenas posibilidades de aplicación desde el punto de vista práctico.

Finalmente, el preparado presenta un grado de estabilidad aceptable al menos, bajo las condiciones experimentales y tiempos de almacenamiento considerados en este trabajo.

BIBLIOGRAFIA

- (1). Montagna W., Parakkal P.F. The structure and Function of Skin, 3rd edit., New York, Academic Press, 1.974.
- (2). Rothman S. Physiology and Biochemistry of Skin, Chicago, University Press, 1.954.
- (3). Tregear R. T. Theoretical and Experimental Biology. Vol. 5, Physical Functions of Skin, London, Academic Press, 1.966.
- (4). Atache J. M., Guyot-Hermann A. M. Biopharmacie. Galénica II, págs. 451-577, Technique et Documentation (Lavoisier), París, 1.982.
- (5). Bonadeo I. Cosmética: Ciencia y Tecnología, Ed. Ciencia 3, S. A. Madrid, 1.988, pág 21.
- (6). Pozo Ojeda A. Farmacia Galénica Especial, Tomo 2, Ed. Romargraf, Barcelona, 1.978, págs. 337-338.
- (7). Becher P: Emulsiones: teoría y práctica. Ed. Blume. Madrid, 1.972, págs. 367-369.

- (8). Pozo Ojeda A. *Cosmetología Teórico-Práctica*. 3ª ed. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Madrid, 1.978, págs. 44-45.
- (9). Cemeli J. En: *Enciclopedia Farmacéutica*. A. del Pozo, E. Gastón de Iriarte. Tomo II: *Farmacotecnia, Técnicas preparatorias y medicamentosas*. Ed. Científico-Médica, Barcelona, 1.963, págs. 753-759.
- (10). Arancibia, A. *Consideraciones sobre la formulación de suspensiones farmacéuticas*. II *Farmaco*, Ed. Pr. 26, 721 (1.971).
- (11). Neuwald F. *Rheological study of a new bases cream with a Brookfield Synchro-Lectric viscosimeter*. *J. Soc. Cosmetic Chemists* 17, 213-233 (1.966).
- (12). *Manual de instrucciones del Helipath stand*. Laboratorios Brookfield, EEUU.
- (13). Deem D. E. *Rheology of Dispersed Systems*. *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*. Lieberman H. A, Rieger M. M. y Banker G. S. Marcel Dekker Inc. pág. 381, New York. Vol. 2, (1.988).

REOGRAMA INICIAL

t=0

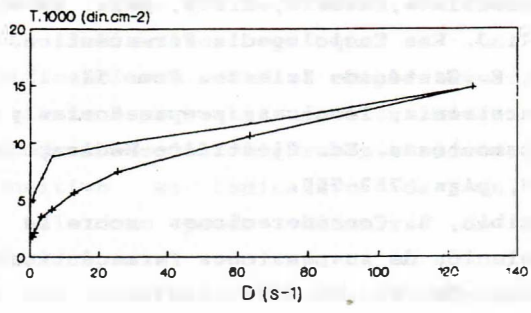


Figura 1

RECUPERACION ESTRUCTURAL

t=15 mn.

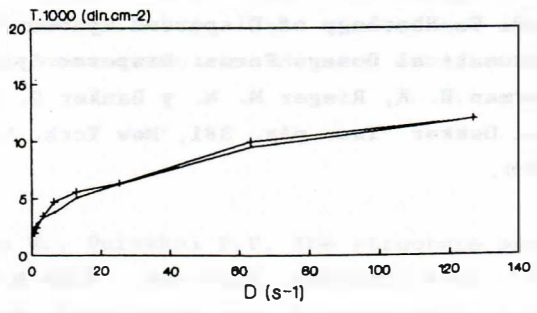


Figura 2

RECUPERACION ESTRUCTURAL

t=30 mn.

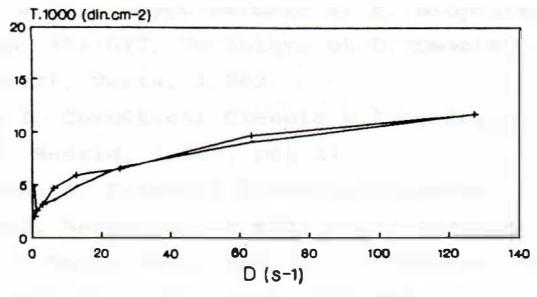


Figura 3

RECUPERACION ESTRUCTURAL t=60 mn.

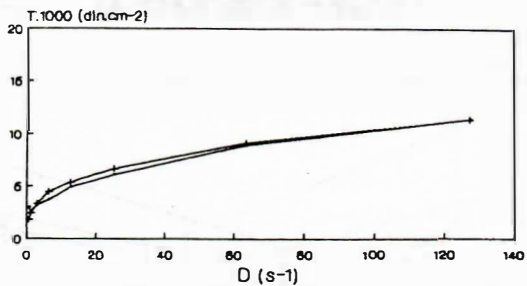


Figura 4

RECUPERACION ESTRUCTURAL t=120 mn.

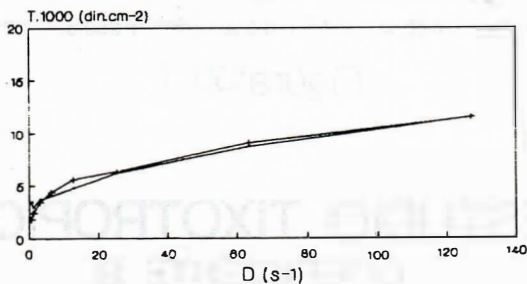


Figura 5

RECUPERACION ESTRUCTURAL t=24 h.

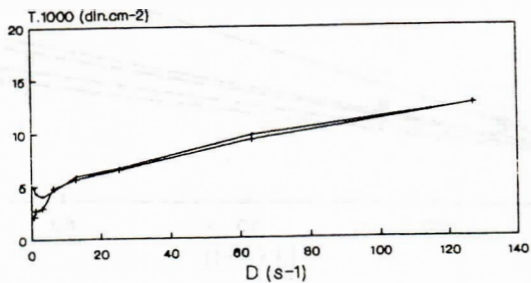


Figura 6

ESTUDIO TIXOTROPICO COEFICIENTE B

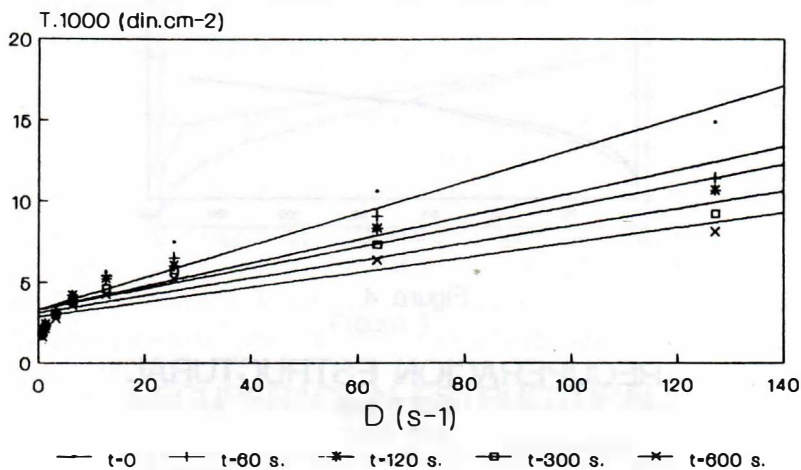


Figura 7

ESTUDIO TIXOTROPICO COEFICIENTE B

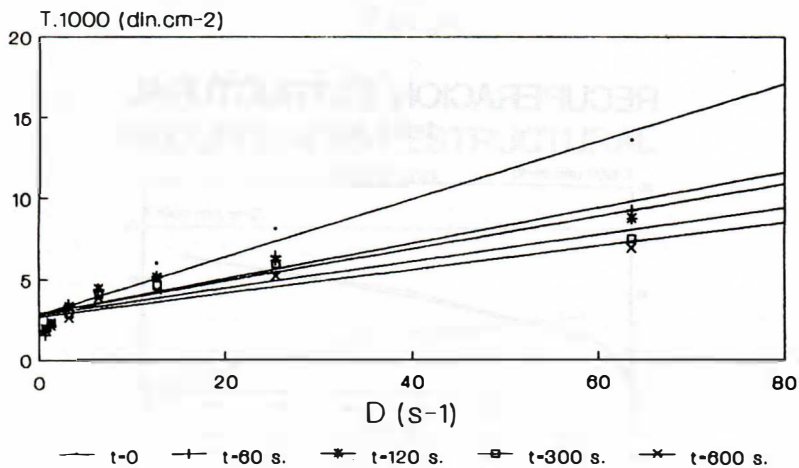


Figura 8

ESTUDIO TIXOTROPICO

COEFICIENTE M

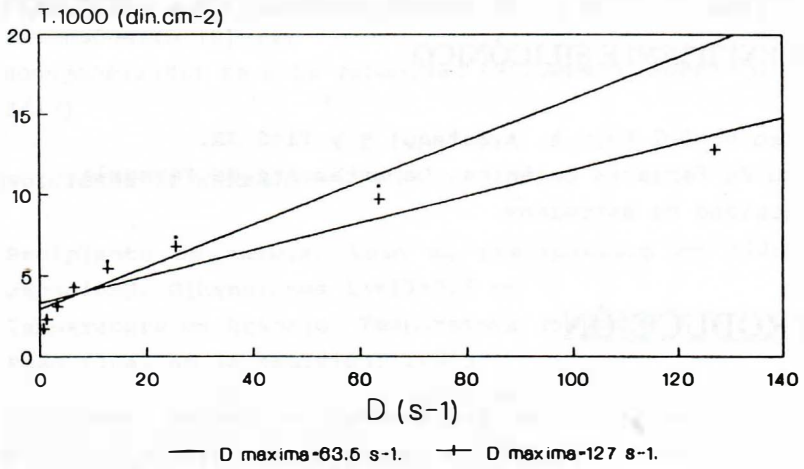


Figura 9