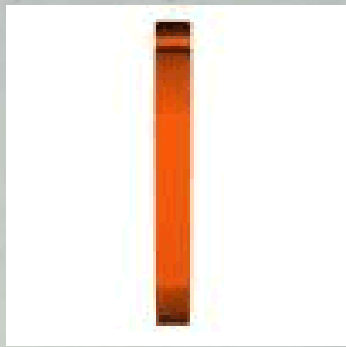




Universidad Central de Venezuela
Facultad de Farmacia
Cátedra de Tecnología Farmacéutica II



EMULSIONES

Prof. Robert. García C.
Farmacéutico
Esp. Farmacia Hospitalaria
Caracas, 2010

CONTENIDO PROGRAMÁTICO



OBJETIVO GENERAL

- ✓ Aplicar los conocimientos adquiridos, para la formulación de formas farmacéuticas emulsiones.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

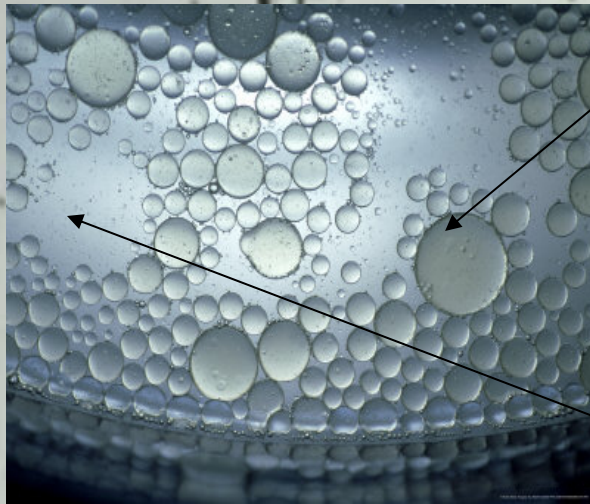
- ✓ Definir y justificar las emulsiones como forma farmacéutica.
- ✓ Clasificar las emulsiones según diferentes criterios.
- ✓ Explicar los aspectos fisicoquímicos involucrados en la estabilidad física de las emulsiones.
- ✓ Explicar los métodos utilizados para determinar el tipo de emulsión.
- ✓ Explicar las teorías de emulsificación.
- ✓ Establecer diferencias entre los mecanismos de acción de los agentes emulsificantes.
- ✓ Establecer criterios para formular emulsiones.
- ✓ Establecer diferencias entre las técnicas de manufactura aplicadas para la elaboración de emulsiones.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Justificar los ingredientes que debe llevar una emulsión.
- ✓ Seleccionar el agente emulsificante adecuado para cada formulación.
- ✓ Aplicar el sistema HLB para seleccionar el agente emulsificante.
- ✓ Establecer diferencias entre los problemas de estabilidad física que se presentan en las emulsiones y cómo corregirlos.
- ✓ Argumentar diferencias en cuanto a la biodisponibilidad entre las emulsiones y otras formas farmacéuticas, estableciendo ventajas y desventajas que presentan cada una de ellas.
- ✓ Identificar los controles de calidad aplicados durante el proceso y al producto terminado de una emulsión.
- ✓ Establecer las indicaciones que deben dársele al paciente en el momento de dispensar una emulsión.

DEFINICIÓN

La USP define las emulsiones de la siguiente manera:



Fase interna (dispersa)

“Las emulsiones son sistemas bifásicos en los que un líquido está disperso en otro líquido en forma de pequeñas gotas”.

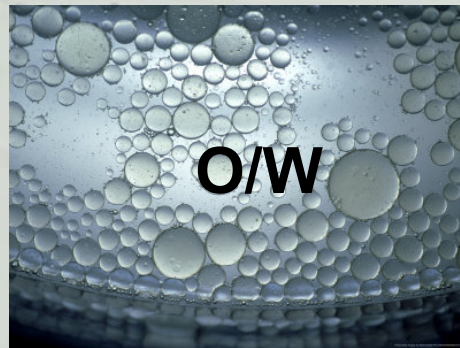
Fase externa (continua)

Si la fase dispersa es el aceite y la fase continua es una solución acuosa, el sistema rediseña con el nombre de emulsión de aceite en agua (oil/water, O/W).

Si la fase dispersa es agua y la fase continua es aceite o una sustancia de naturaleza similar, el sistema se designaron el nombre de agua en aceite (water/oil, W/O).

CLASIFICACIÓN DE LAS EMULSIONES

✓ **Según la distribución de las fases:** pueden ser aceite en agua o agua en aceite, dependiendo de quien es la fase interna y la fase externa.



✓ **Según la vía de administración:** vía oral (aceite en agua) o vía tópica (aceite en agua o agua en aceite), según el tipo de lesión que exista sobre la piel.

CLASIFICACIÓN DE LAS EMULSIONES

✓ Según el tamaño de las gotas

Diámetro promedio	Nombre	Aspecto
Menor 100 Å ($< 0.1\eta\text{m}$).	Micelares	Ligeramente traslúcidas
100 Å a 2000 Å ($0.1-1\eta\text{m}$)	Microemulsiones	Finas con reflejos azulados
($5 - 1 \eta\text{m}$)	Medias	Blancas de aspecto lechoso
mayor a 2000 Å ($> 5\eta\text{m}$)	Macroemulsiones	Blanco

JUSTIFICACIÓN

- ✓ Pueden ser administradas a los pacientes por vía oral (o/w) y por vía tópica (o/w y w/o).
- ✓ La biodisponibilidad de los aceites puede aumentarse cuando el aceite se encuentra formando parte de un sistema emulsificado (la griseofulvina, la sulfonamida, el aceite de hígado de bacalao y la vitamina A1).
- ✓ Por su constitución, constituyen la forma farmacéutica de elección para administrar principios activos sujetos a oxidación e hidrólisis.
- ✓ Podrían considerarse como potenciales sistemas de liberación de drogas, (emulsiones múltiples).
- ✓ Presentan ventajas cuando se requiere la administración, en una misma formulación, de principios activos liposolubles e hidrosolubles.

VENTAJAS

- ✓ El sabor y el olor desagradable de un aceite pueden enmascarse en forma parcial o totalmente con la utilización de un sistema emulsificado, (agentes saborizantes y edulcorantes)
- ✓ En una emulsión se aumenta las propiedades terapéuticas y la capacidad de dispersión de los componentes.
- ✓ La absorción y la penetración de medicamentos se controlan más fácilmente si se incorporan en una emulsión.
- ✓ La acción de la emulsión es prolongada y el efecto emoliente es mayor que el observado con preparaciones comparables.
- ✓ Permite la incorporación de principios activos inmiscibles entre sí.

DESVENTAJAS

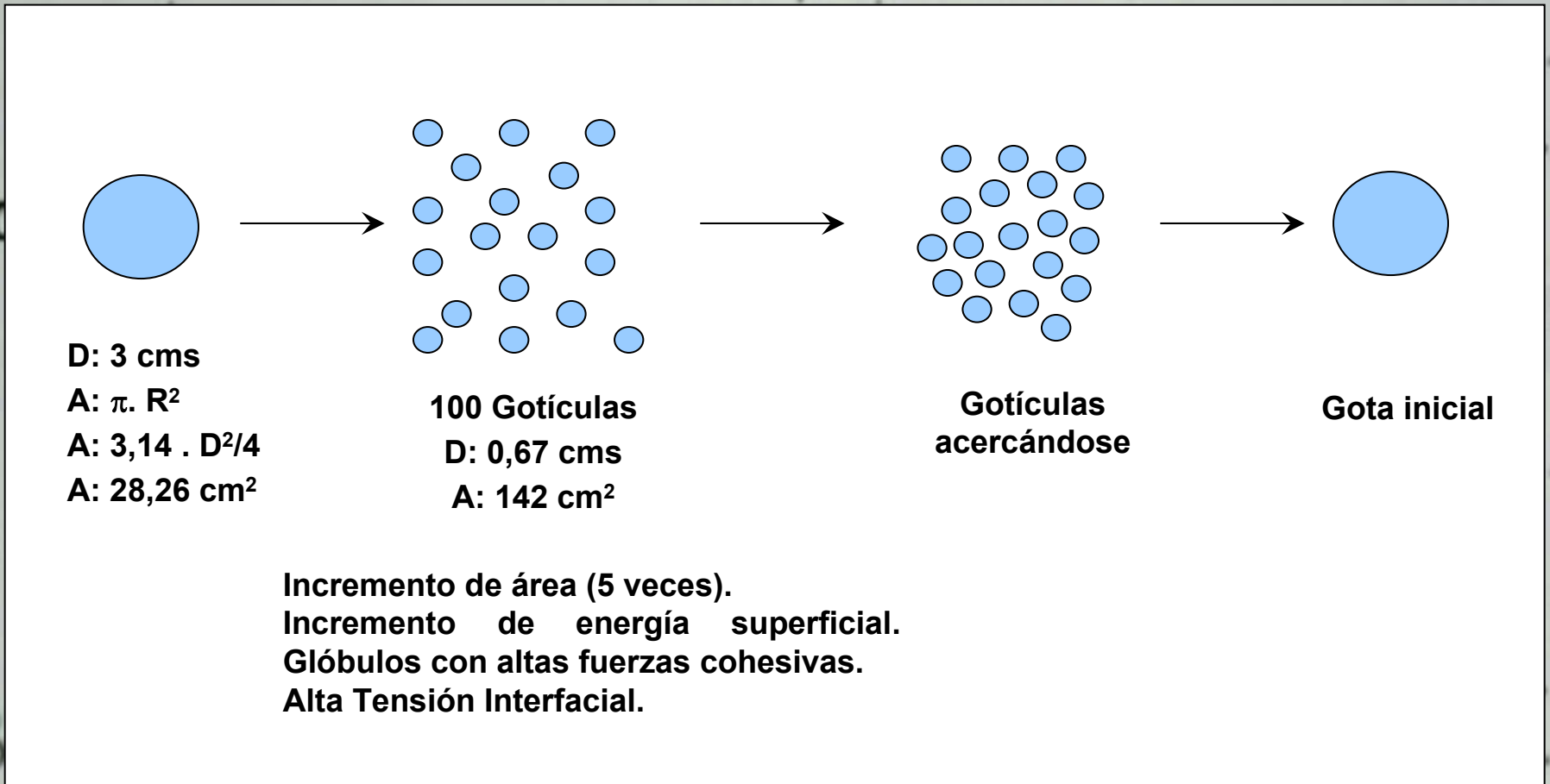
La biodisponibilidad del principio activo, para sistemas emulsificados administrados por vía oral puede ser errática, pues el principio activo está sujeto a superar dos barreras: la difusión a través del glóbulo de aceite y el paso a través de la interfase aceite/agua, hasta llegar al líquido estomacal de donde será absorbido.



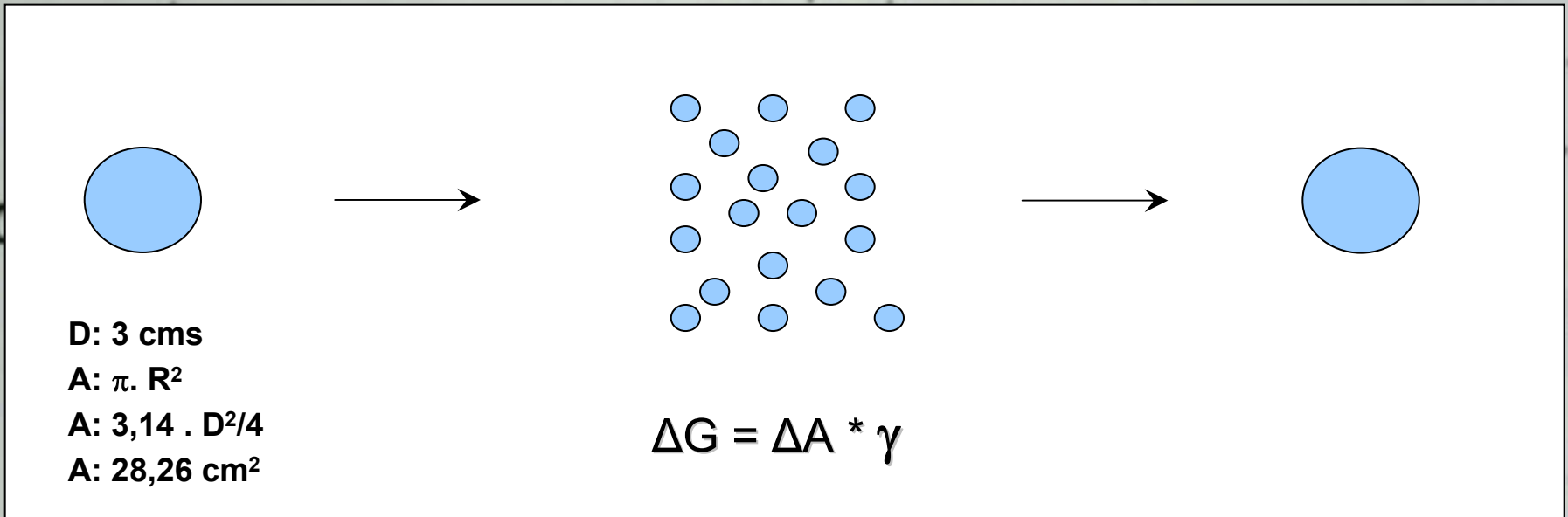
COSTITUYENTES DE UNA EMULSIÓN

FASE ACUOSA	FASE OLEOSA
P.A. soluble en agua	P.A. soluble en aceite
Polioles	Aceites (Mineral, vegetales)
Emulsificante hidrofílico	Emulsificante lipofílico
Saborizantes	Agentes de cuerpo (Ceras, alcoholes grasos, ácidos grasos)
Polímeros acuosolubles	Esteres
Extractos de plantas, hidrolizados de proteínas	Glicéridos
Edulcorantes	Siliconas
Aromatizantes	Antioxidantes
Preservativos	Preservativos

CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS QUE GARANTIZAN LA ESTABILIDAD DE UNA EMULSIÓN



CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS QUE GARANTIZAN LA ESTABILIDAD DE UNA EMULSIÓN

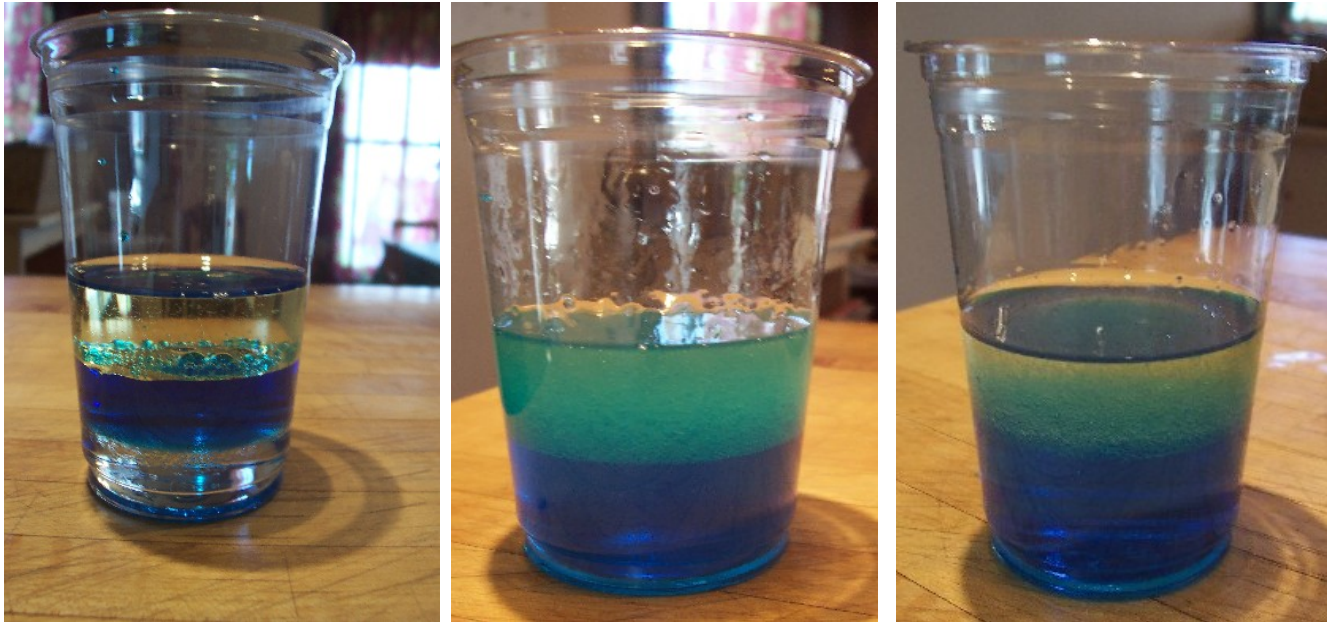


ΔG : Cambio de energía libre del sistema (dinas*cm o newton*m)

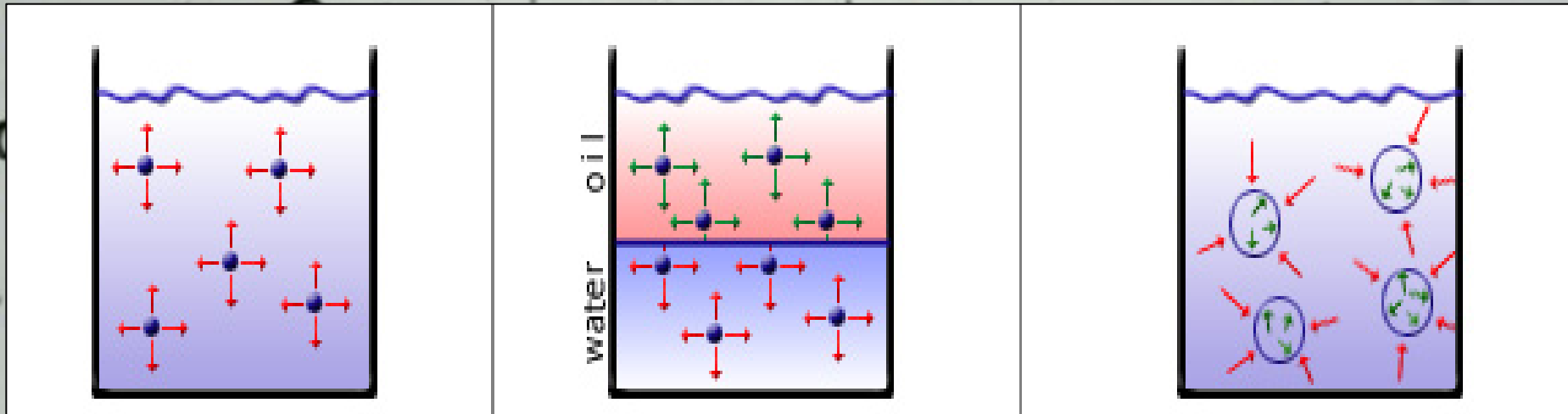
ΔA : Cambio de área interfacial (cm o m)

γ : Tensión interfacial a temperatura y presión constantes (ergios/cm² (dinas/cm) o en joule/m² (newton/m)).

CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS QUE GARANTIZAN LA ESTABILIDAD DE UNA EMULSIÓN



CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS QUE GARANTIZAN LA ESTABILIDAD DE UNA EMULSIÓN



(A)

Interacción de las moléculas en la fase acuosa

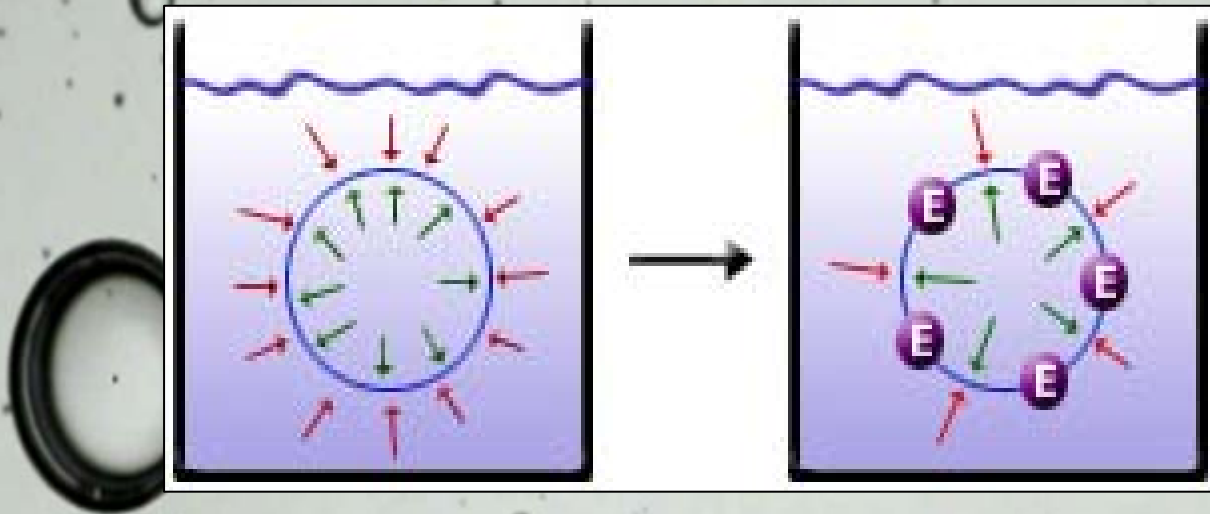
(B)

Interacción de las moléculas en la interfase líquido - líquido

(C)

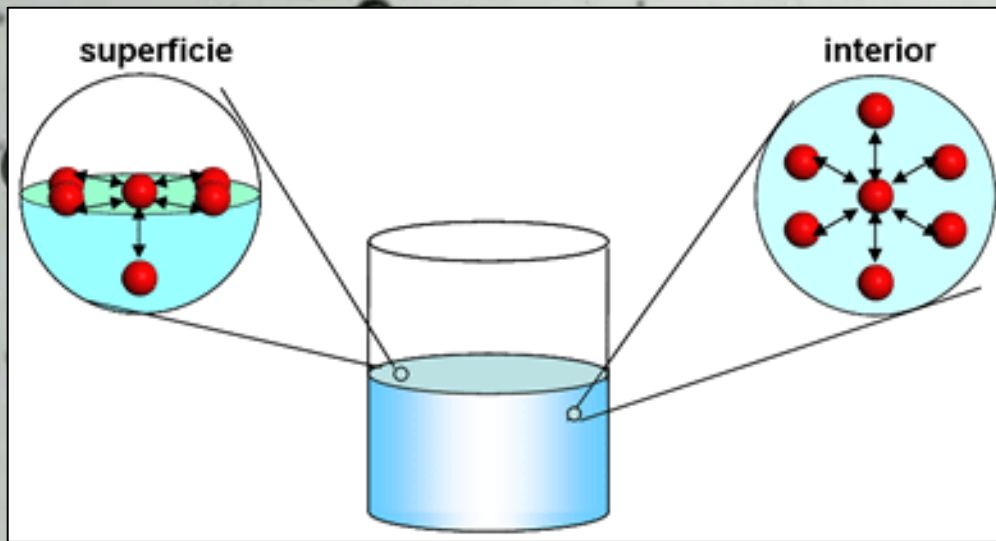
Interacción de las moléculas en una emulsión estable

CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS QUE GARANTIZAN LA ESTABILIDAD DE UNA EMULSIÓN

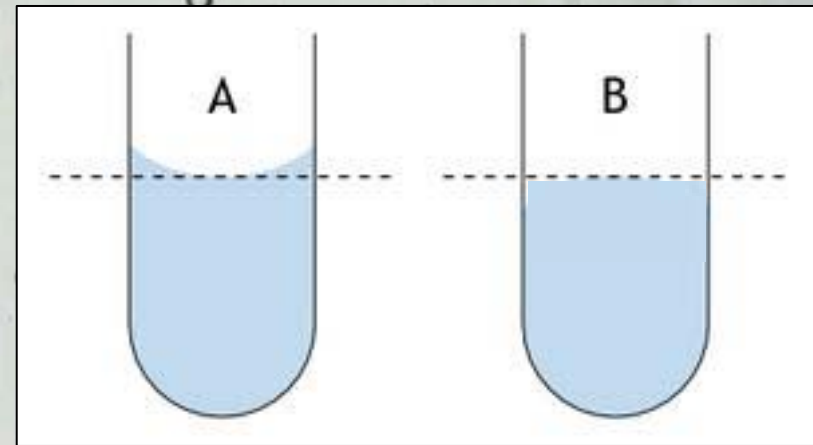
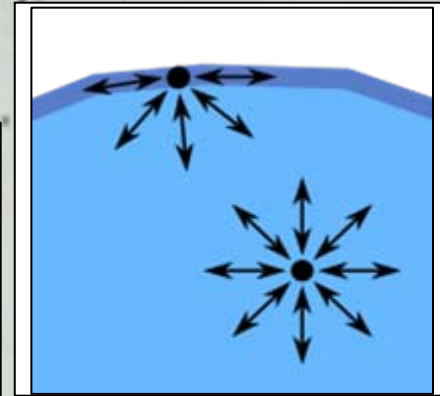


Mientras menor sea el tamaño de la gotícula, mayor es el área superficial y por ende mayor el trabajo que hay que aplicar para mantenerlas dispersas

CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS QUE GARANTIZAN LA ESTABILIDAD DE UNA EMULSIÓN



Interacciones entre las moléculas de un líquido son responsables de su comportamiento.



El añadido de un agente tensoactivo modifica las interacciones entre las moléculas del líquido.

AGENTES EMULSIFICANTES

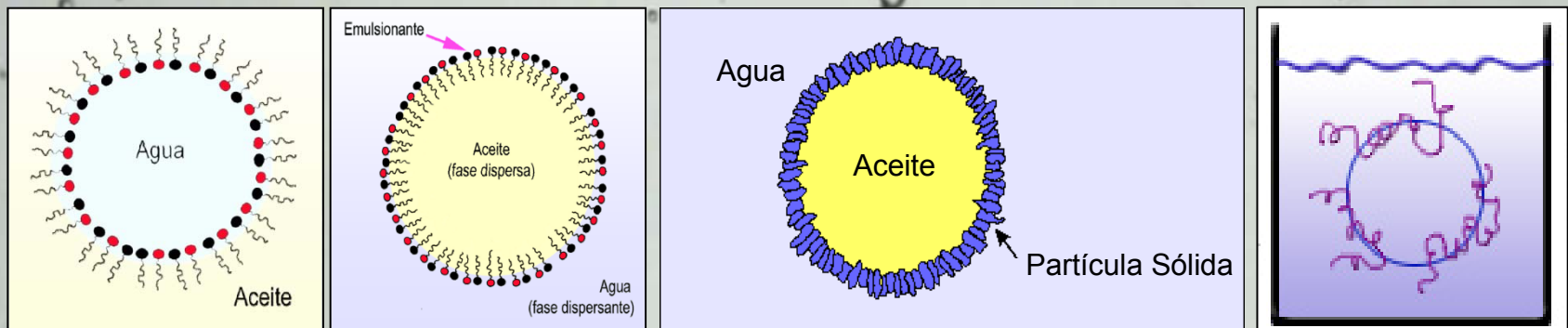
Los agentes emulsificantes son sustancias a que se añaden en una emulsión para prevenir la coalescencia de los glóbulos de la fase dispersa.



Actúan reduciendo la tensión interfacial entre las dos fases y formando una película interfacial estable.

AGENTES EMULSIFICANTES

La elección del agente emulsificante juega un rol muy importante en la formulación de una emulsión estable.



Dependiendo de las características y componentes de la emulsión, es posible, que se requiera utilizar mezcla de agentes emulsificantes para obtener mejores resultados en la elaboración.

AGENTES EMULSIFICANTES

Un agente emulsificante ideal posee las siguientes características:

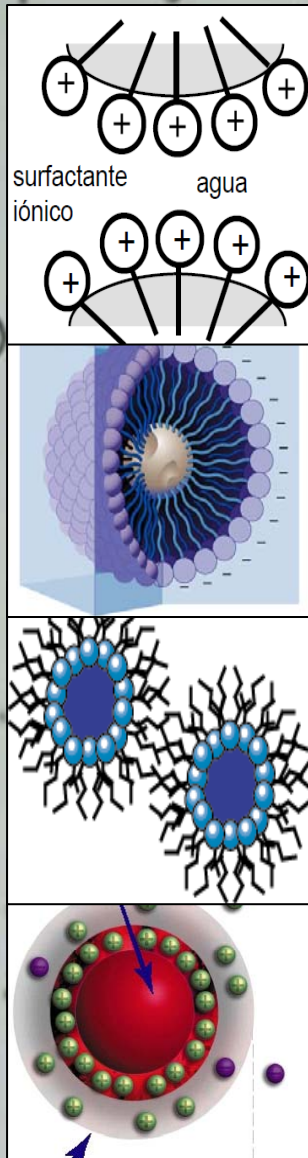
- ✓ Ser tensoactivos para reducir la tensión superficial (menor 10 dinas/cm).
- ✓ Debe ser física y químicamente estable, inerte y compatible con otros componentes de la formulación.
- ✓ Ser absorbidos rápidamente, alrededor de las gotas dispersas, como una película coherente y condensada, no adherente que evite la coalescencia de los glóbulos de la fase dispersa.
- ✓ Impartir a las gotitas un potencial eléctrico adecuado para asegurar la repulsión mutua para evitar la coalescencia de los glóbulos.

AGENTES EMULSIFICANTES

Un agente emulsificante ideal posee las siguientes características:

- ✓ Ser efectivos en una concentración razonablemente baja.
- ✓ Aumentar o mantener la viscosidad de la emulsión proporcionando propiedades reológicas deseables.
- ✓ Debe ser no tóxico, ni irritante, a las concentraciones usadas.
- ✓ Debe ser organolépticamente inerte, es decir, no debe impartir ningún color, olor o sabor a la preparación.
- ✓ Que garantice una alta vida de estantería en la emulsión.

PROPIEDADES DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES



Los agentes surfactantes son capaces de ubicarse en una interfase según el fenómeno llamado adsorción, y también son capaces de asociarse para formar polímeros de agregación llamados micelas.

Carácter Anfifílico.

Adsorción

Asociación

Tipos de repulsión

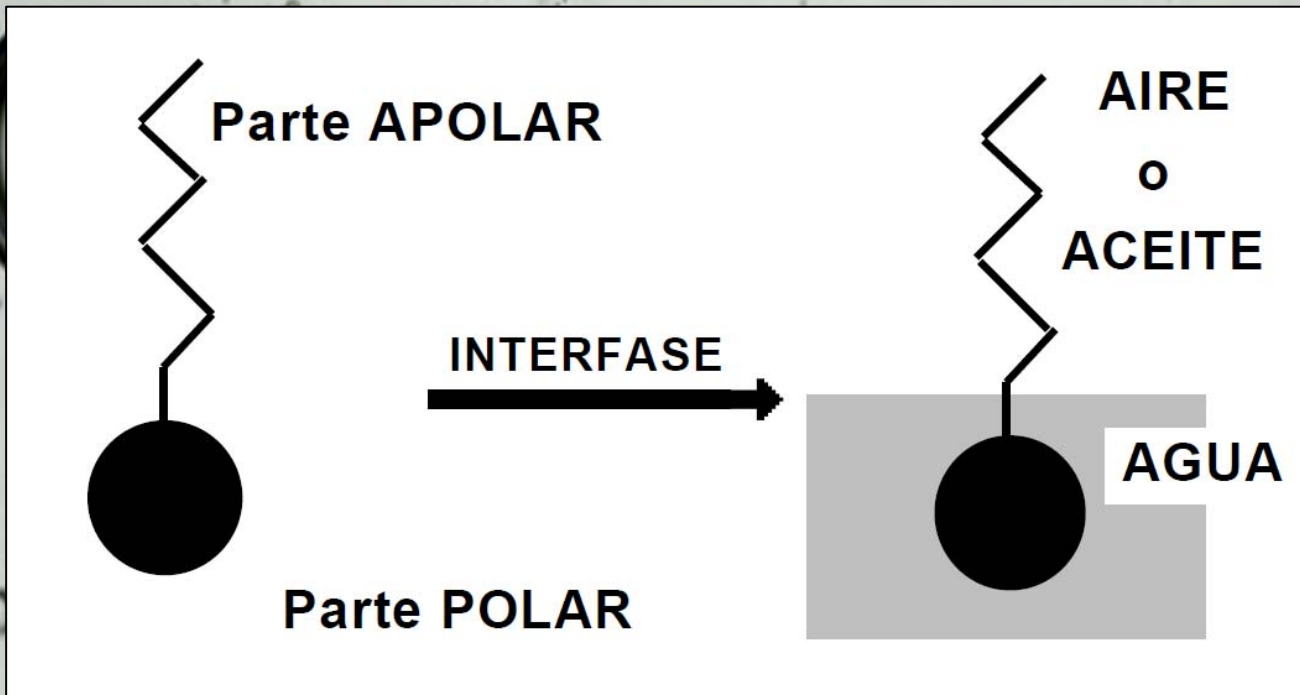
Teoría DLVO

Reología de las Emulsiones

PROPIEDADES DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES

Carácter Anfílico

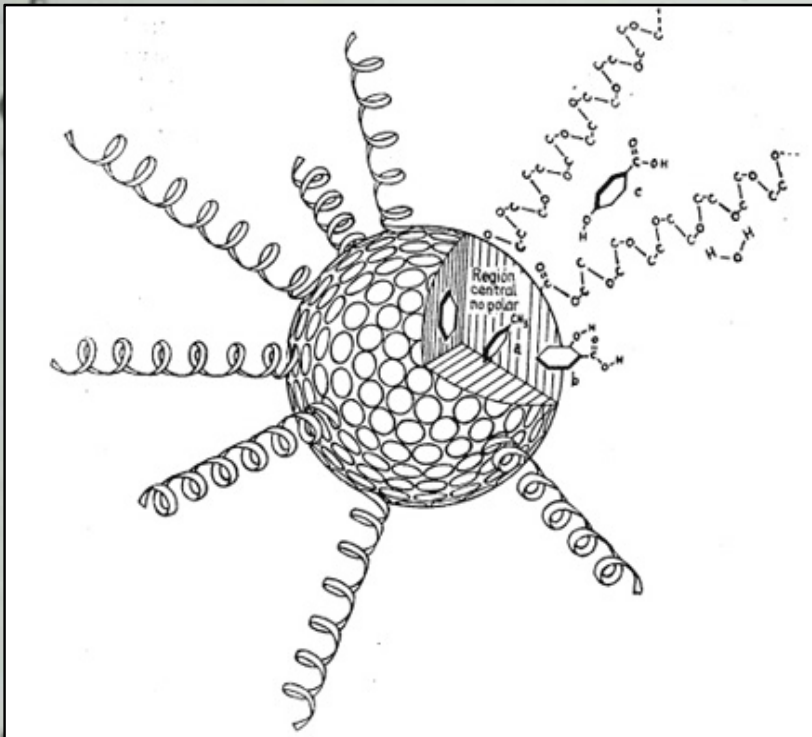
Un anfífilo o anfílico es por lo tanto una sustancia química cuya molécula posee una afinidad a la vez por las sustancias polares y por las sustancias apolares.



PROPIEDADES DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES

Carácter Anfifílico

Algunos anfífilos (sulfonatos de tolueno o de isopropil benceno), no son surfactantes porque su grupo apolar es demasiado pequeño.

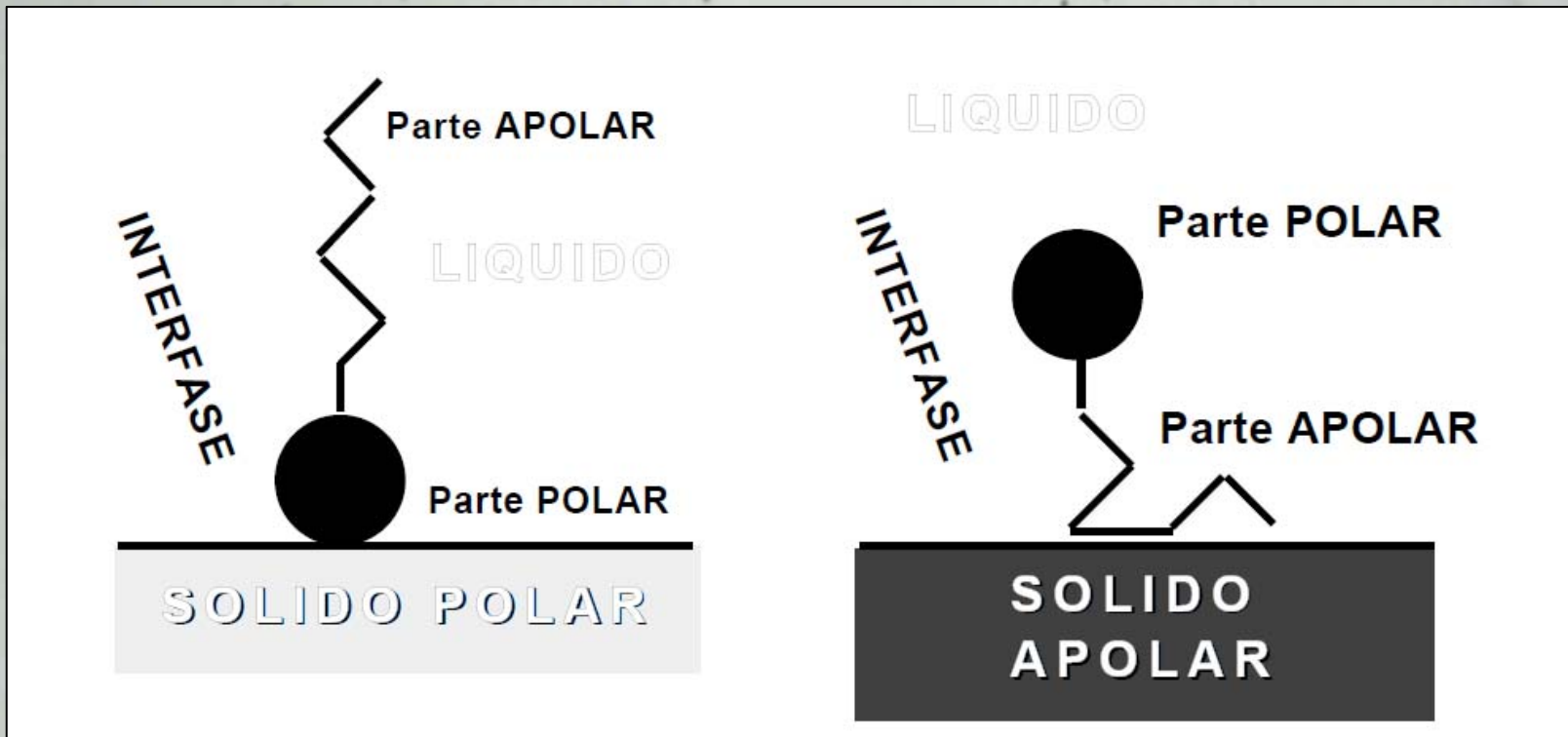


En forma semejante las funciones polares no ionizados de tipo hidroxilo y éter son relativamente poco polares y deben estar presente en forma múltiple para que lleguen a formar un grupo polar adecuado.

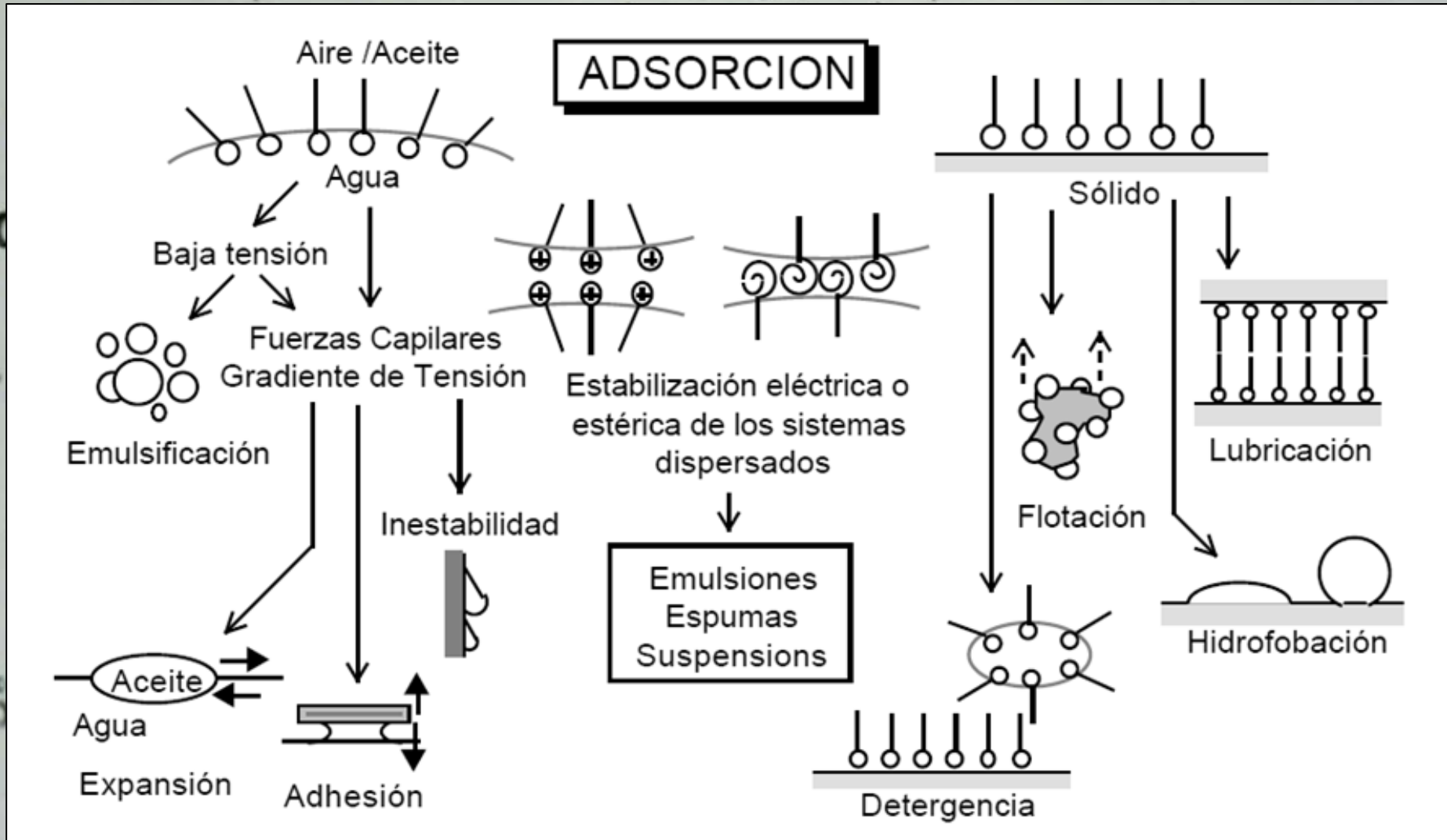
PROPIEDADES DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES

Adsorción

Una molécula de surfactante se adsorbe cuando se ubica en forma orientada en una interfase o una superficie.



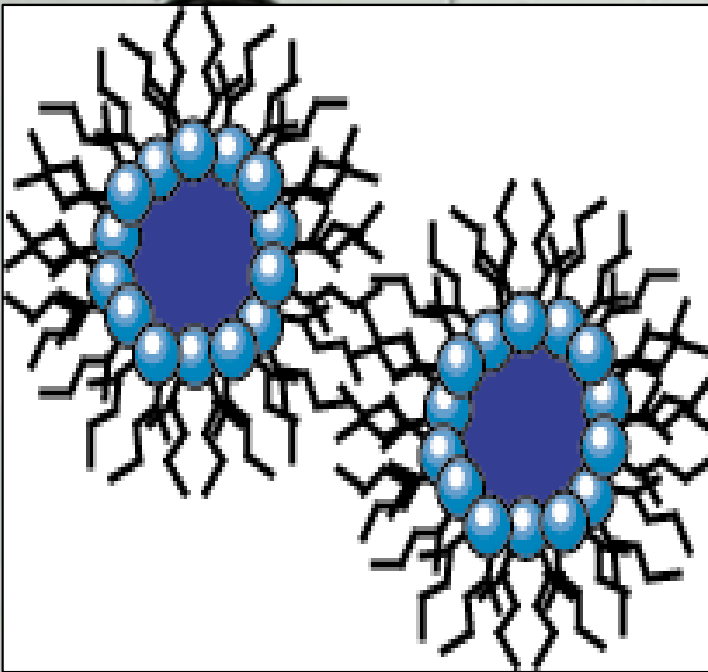
PROPIEDADES DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES



PROPIEDADES DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES

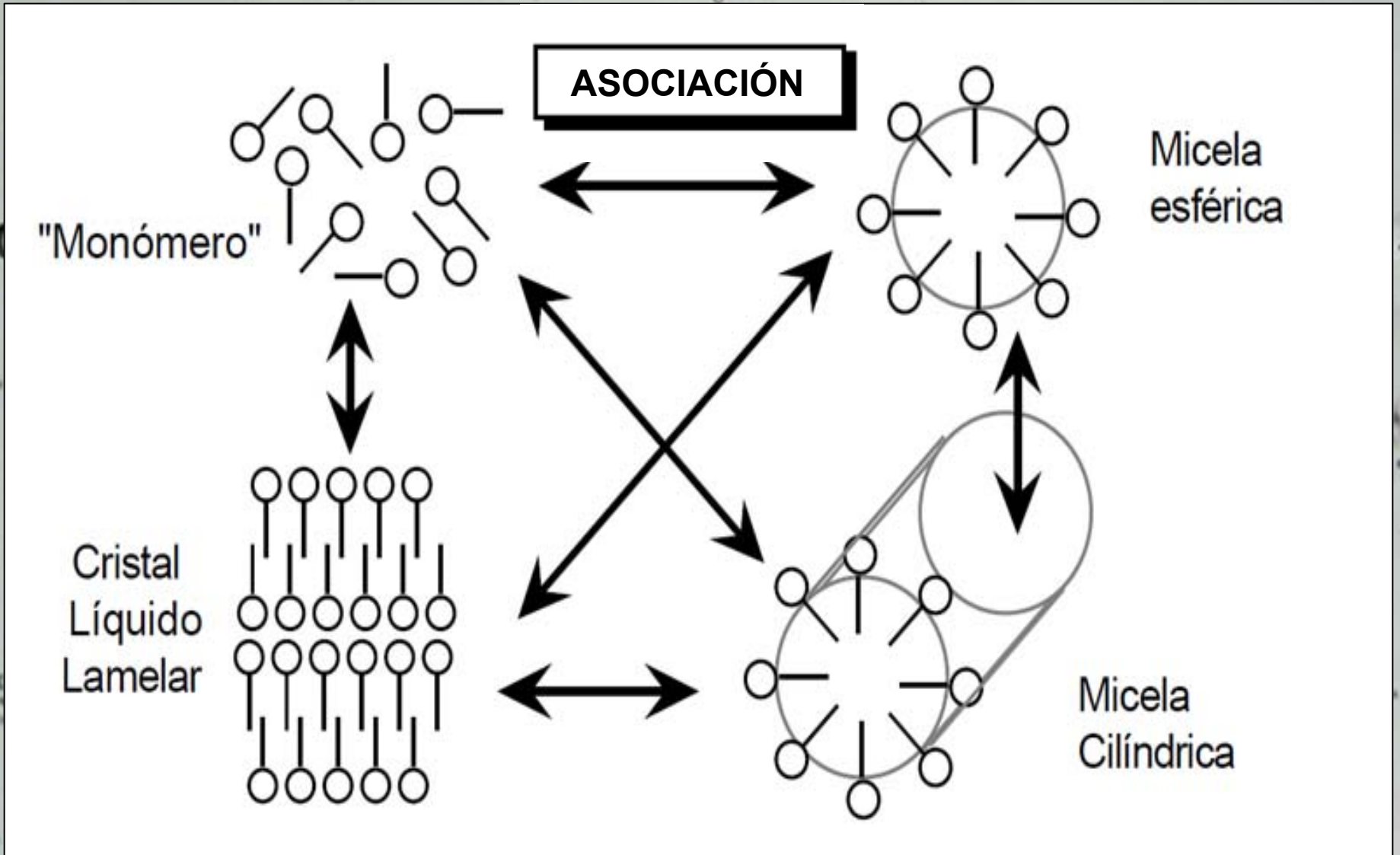
Asociación

La formación de una monocapa más o menos densa de surfactante en una interfase es la primera manifestación de la tendencia a asociarse cuando la concentración de surfactante aumenta hasta saturación del área interfacial.



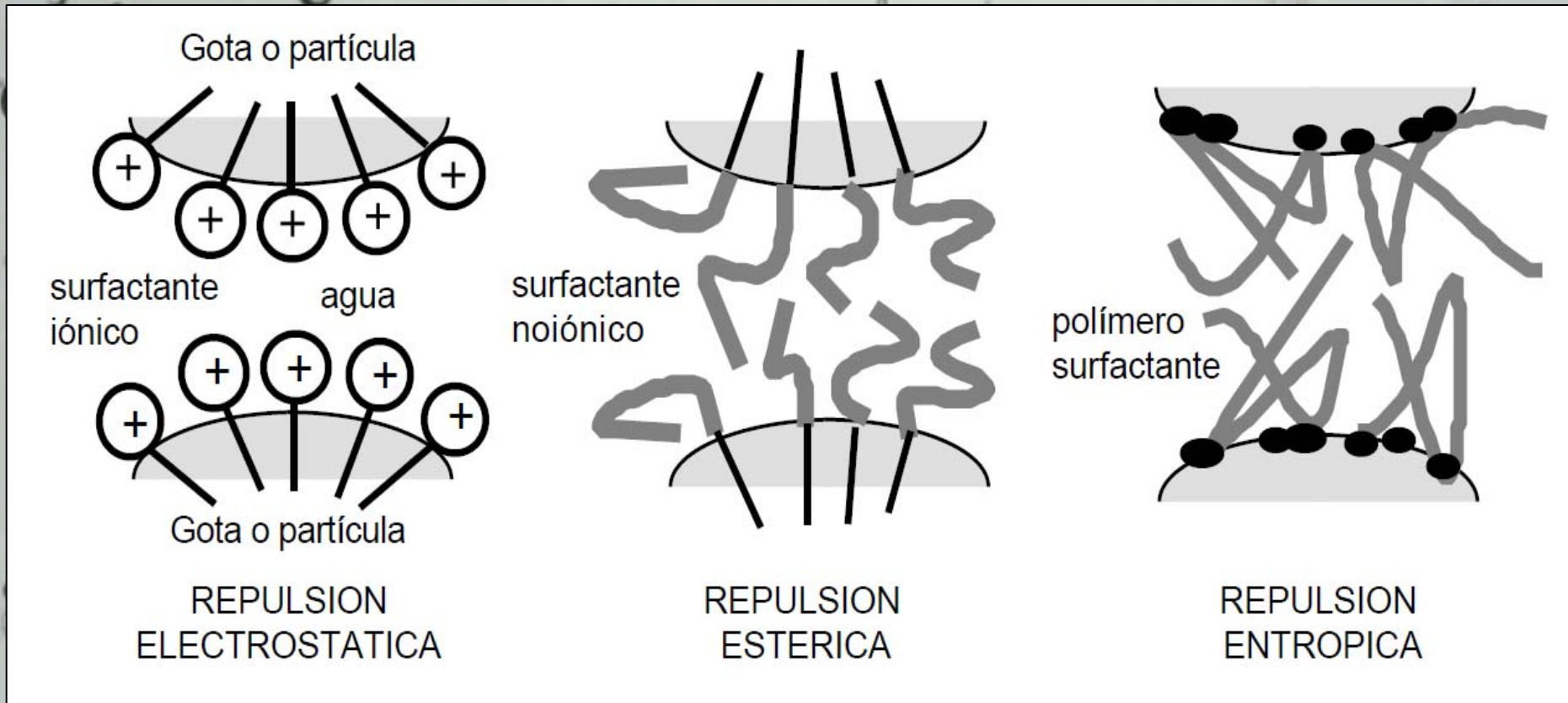
La concentración crítica micelar (CCM) es la concentración a partir de la cual, las fuerzas que favorecen la formación de las micelas (efecto hidrófobo), dominan a las fuerzas que se oponen a esta (repulsión entre partes polares).

PROPIEDADES DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES



PROPIEDADES DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES

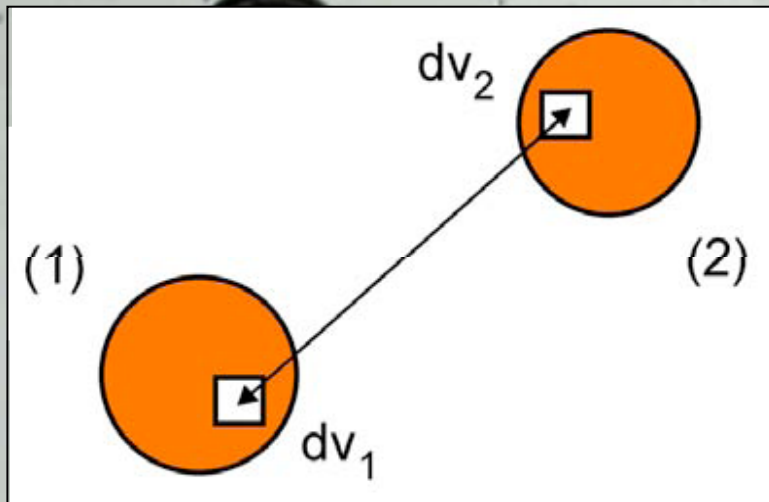
Los tipos de repulsión



PROPIEDADES DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES

Teoría DLVO

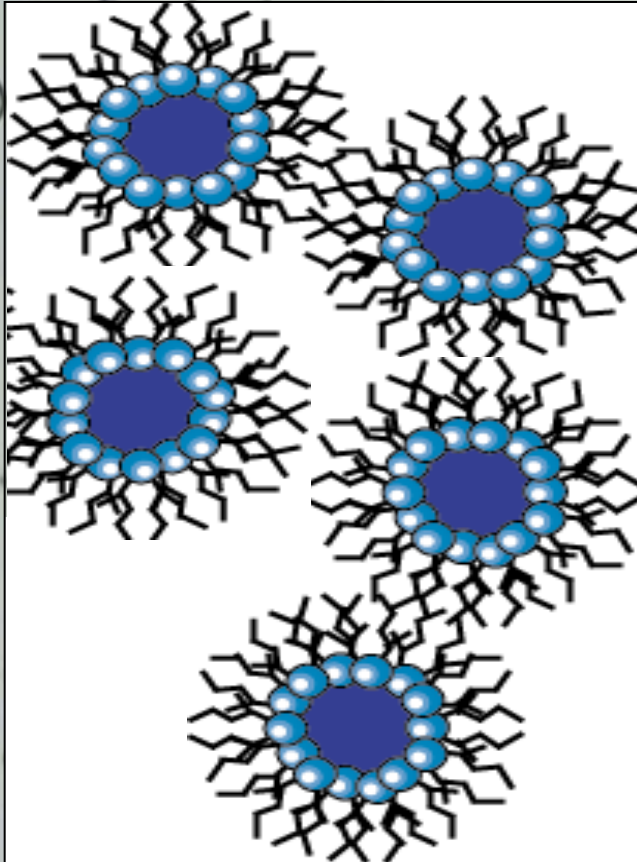
Hace medio siglo Derjaguin y Landau en Rusia, y Verwey y Overbeek en Holanda propusieron independientemente una interpretación de la estabilidad de los coloides liofóbicos.



Esta teoría considera que cuando se acercan dos interfases, la fuerza resultante es la combinación de las fuerzas atractivas de Van der Waals y de la fuerza de repulsión de contacto y eléctrica.

PROPIEDADES DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES

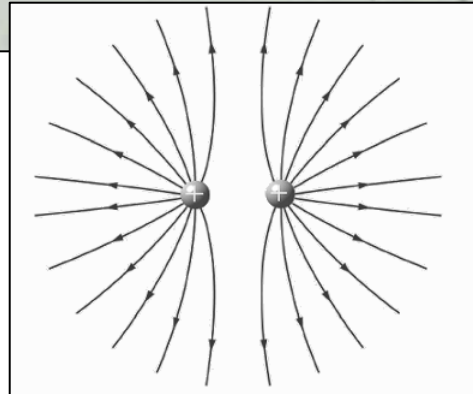
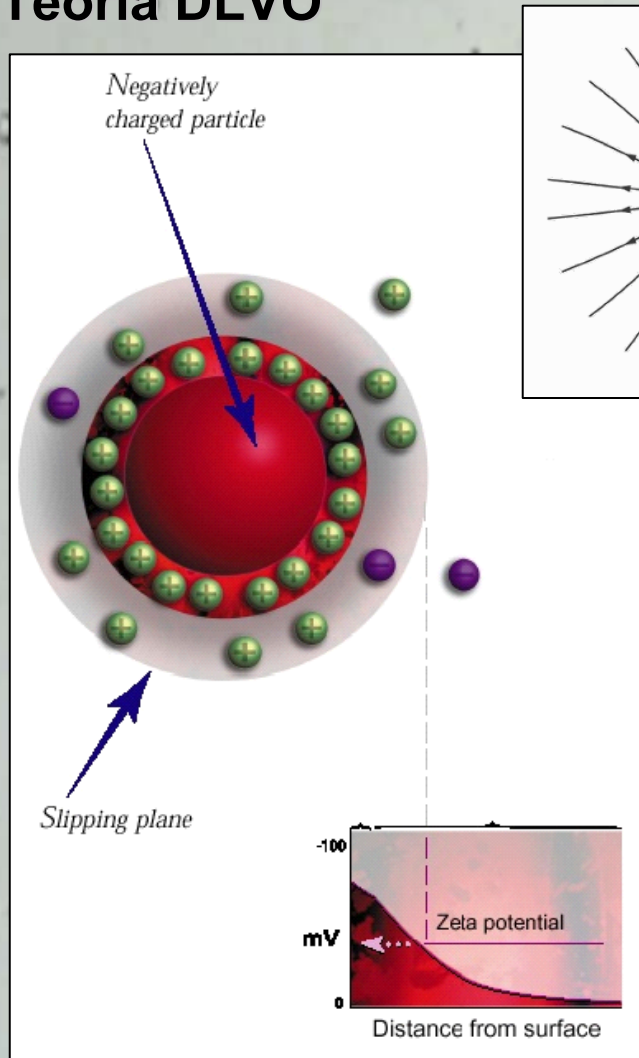
Teoría DLVO



Las fuerzas de repulsión de contacto entre moléculas actúan a muy corta distancia y por lo tanto no tienen efecto sobre las partículas excepto cuando entren “en contacto”, es decir cuando la distancia es del orden del tamaño molecular, (esencialmente cero); impiden que haya compenetración de la materia de las partículas en contacto.

PROPIEDADES DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES

Teoría DLVO

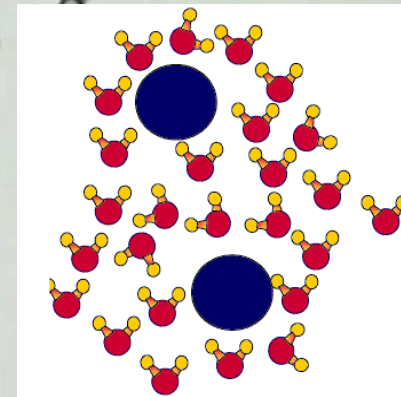
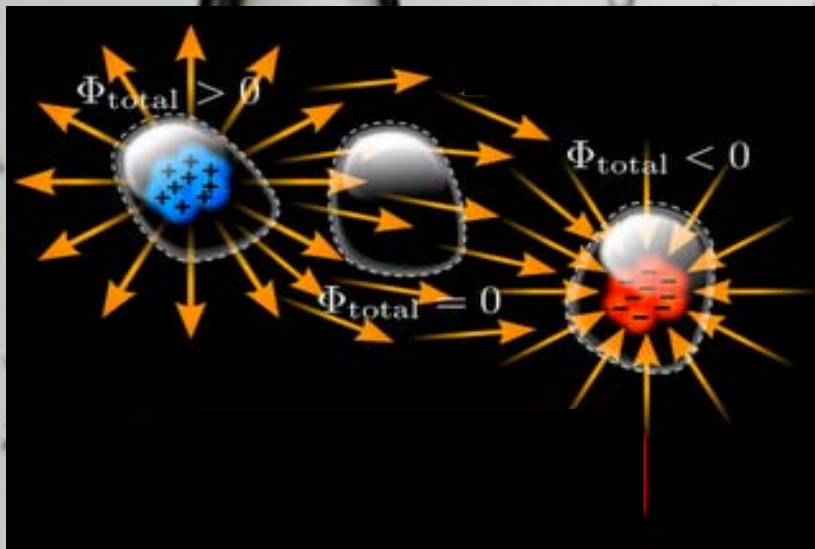


La fuerza de repulsión eléctrica se fundamenta en la ley de Coulomb, a saber una fuerza inversamente proporcional al cuadrado de la distancia entre las cargas. De esta manera se puede calcular la fuerza de repulsión entre dos Dipolos.

PROPIEDADES DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES

Teoría DLVO

Las interacciones de van der Waals se evidencian cuando las moléculas están muy próximas. Todas las fuerzas de Van der Waals son cohesivas y varían con respecto a la distancia. Estas interacciones son dominantes cuando la proximidad de las moléculas es importante.



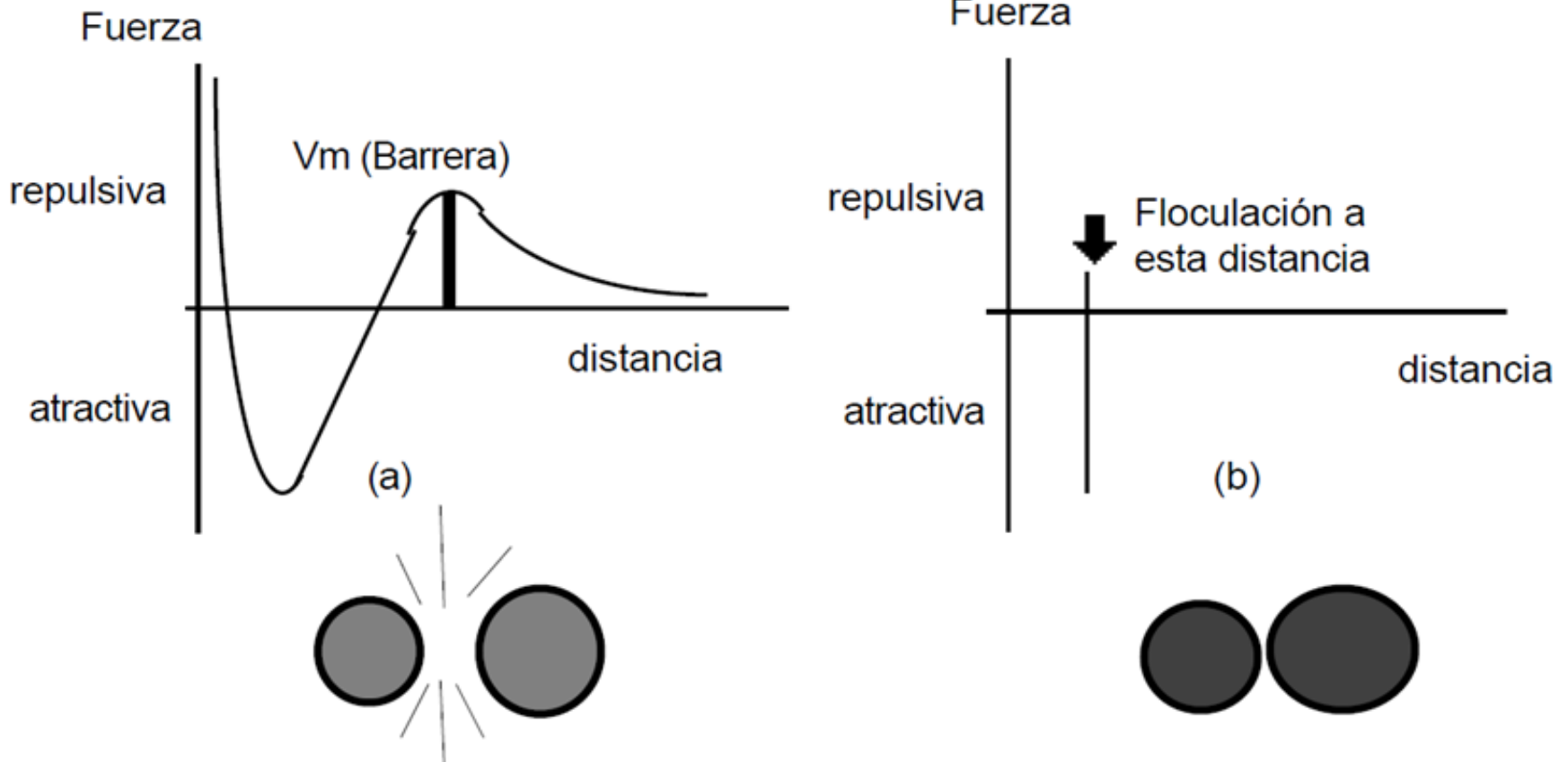
dipolo-dipolo

dipolo-dipolo inducido

dipolo inducido-dipolo inducido

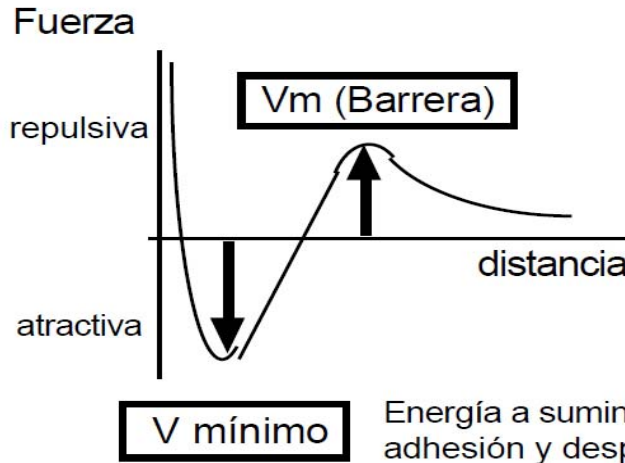
PROPIEDADES DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES

Teoría DLVO



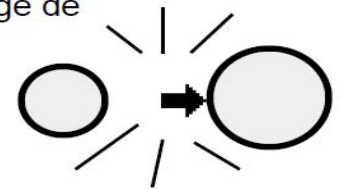
PROPIEDADES DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES

Teoría DLVO

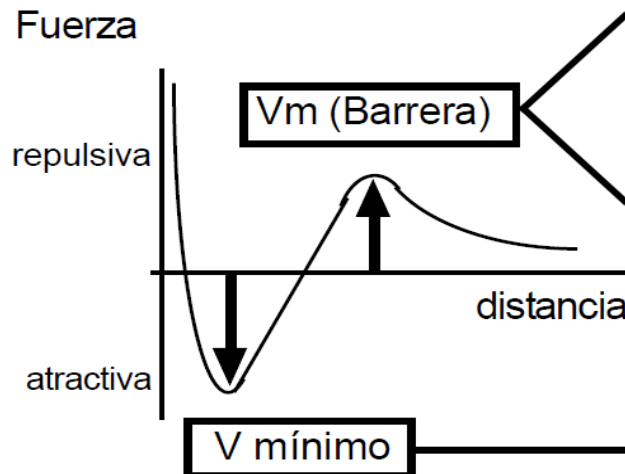
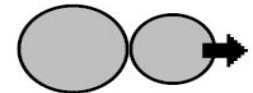


Barrera a vencer cuando se quiere adherir dos superficies (floculación, coagulación, aglomeración)

Barrera que protege de la redeposición



Energía a suministrar para vencer la adhesión y despegar las superficies



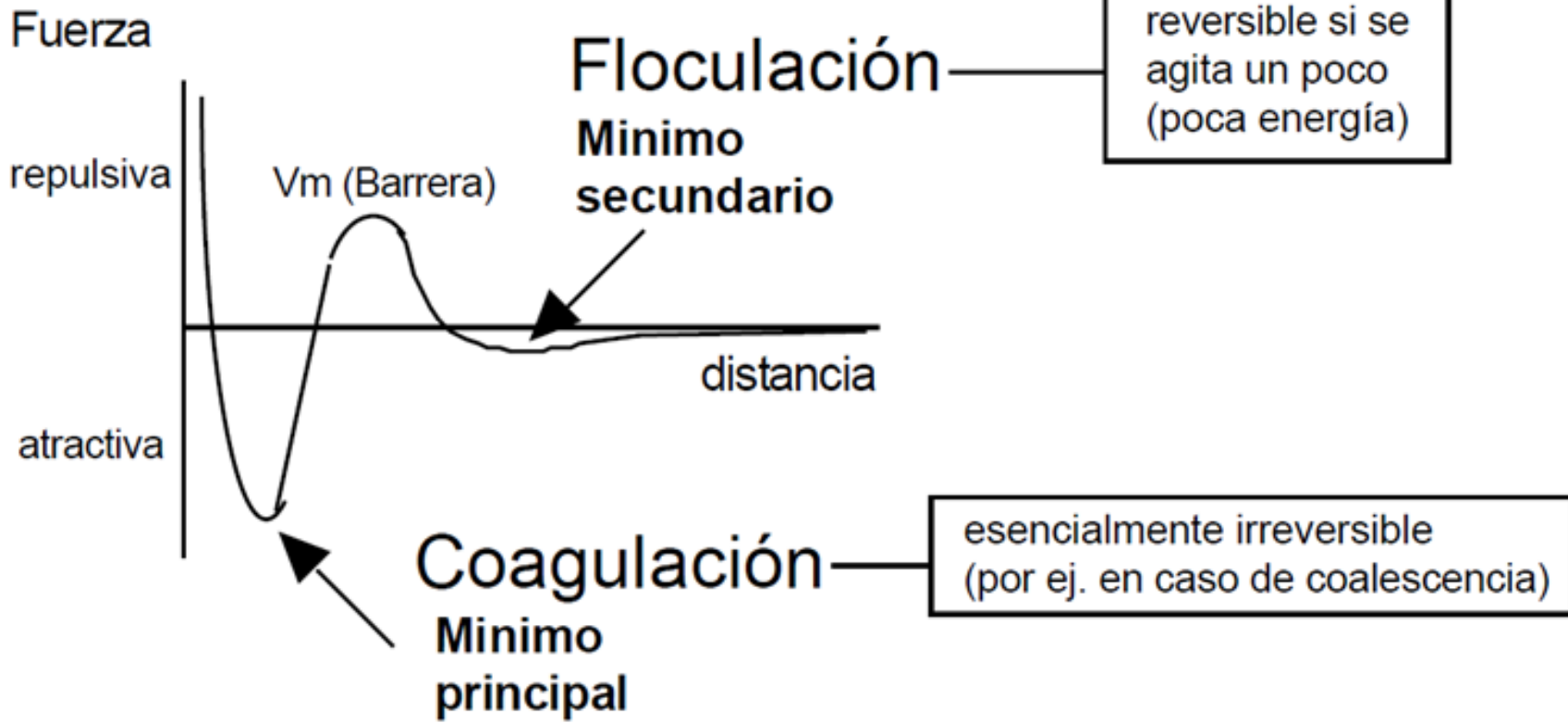
AUMENTA con la CARGA INTERFACIAL
 doble capa eléctrica
 adsorción de iones OH^- (pH alcalino)
 adsorción de surfactante aniónico

DISMINUYE con la presencia de electrolitos (DLVO), especialmente polivalentes

Potencial mínimo más profundo
 = adhesión más fuerte
 = mayor requerimiento para despegar

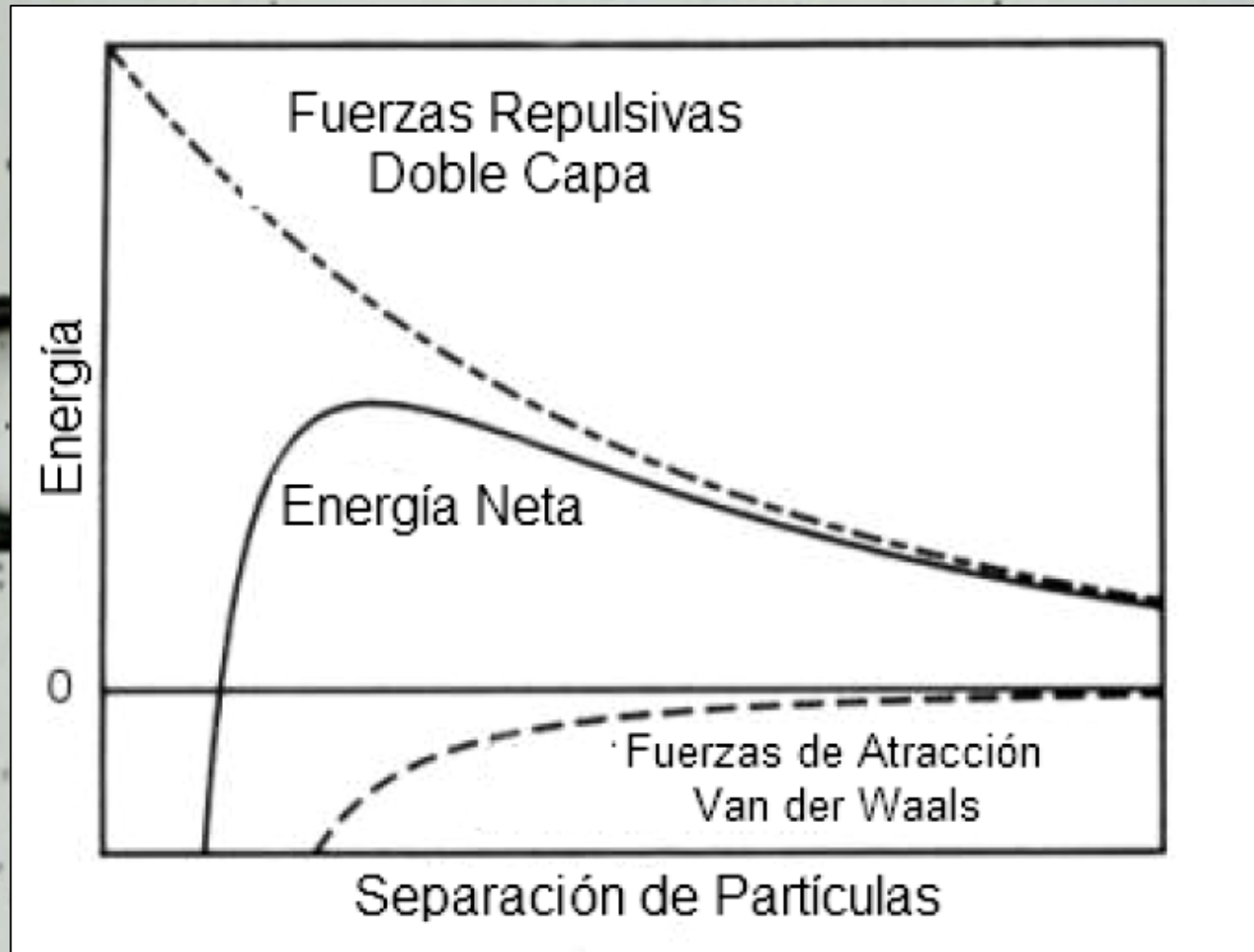
PROPIEDADES DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES

Teoría DLVO



PROPIEDADES DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES

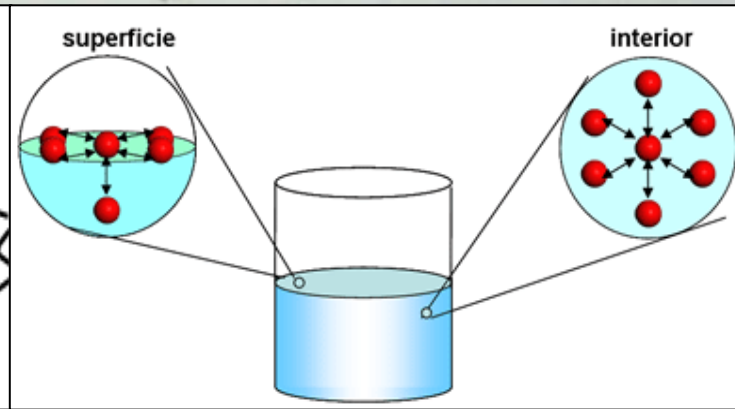
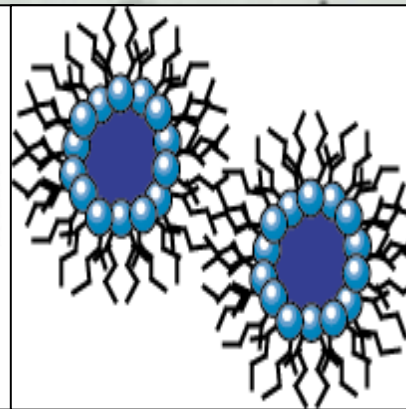
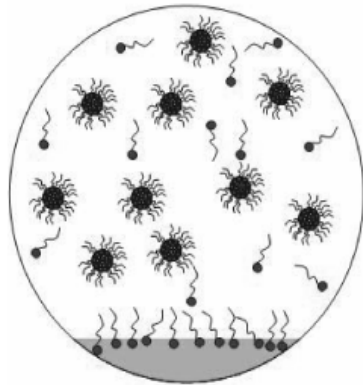
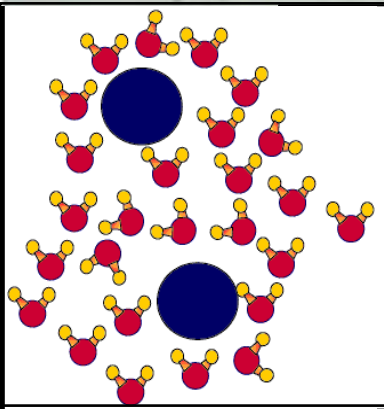
Teoría DLVO



PROPIEDADES DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES

Reología de las Emulsiones

Las gotitas de la fase interna son deformables por agitación y la capa adsorbida de agente emulsificante afecta las interacciones entre gotitas adyacentes al igual que las interacciones de la fase continua.



PROPIEDADES DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES

Reología de las Emulsiones



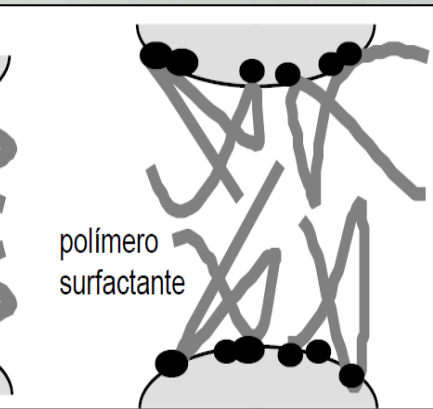
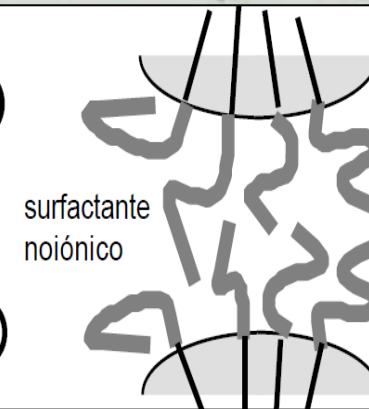
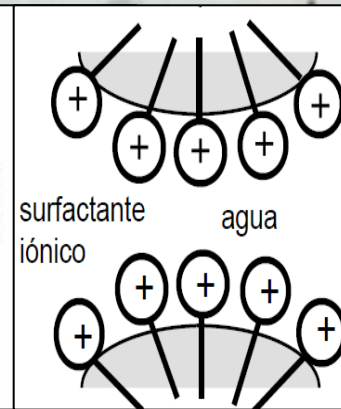
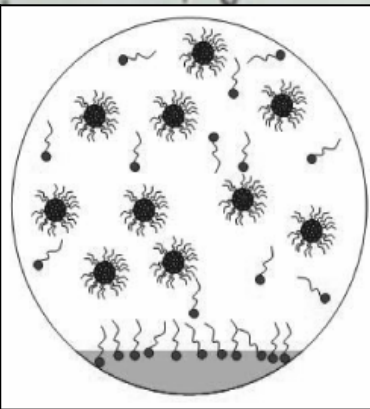
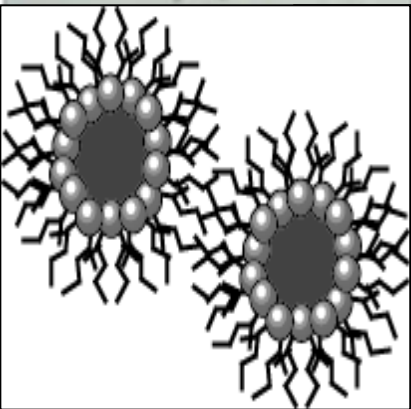
Factores que afectan la reología de las emulsiones

- ✓ Viscosidad de la fase externa
- ✓ Concentración de la fase interna
- ✓ Viscosidad de la fase interna
- ✓ Naturaleza del agente emulsificante
- ✓ Distribución de tamaños de globulos

PROPIEDADES DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES

Concentración del Agente Emulsificante

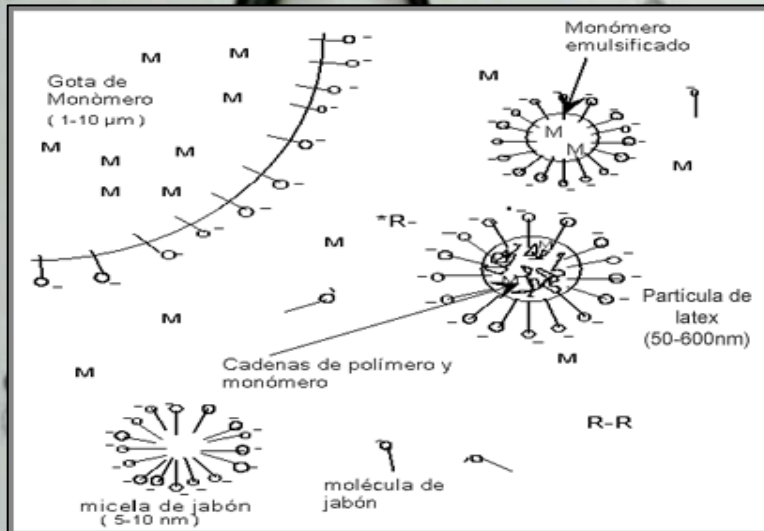
Una concentración inadecuada de agente emulsificante, no podrá prevenir la aparición del fenómeno de coalescencia.



TEORIAS SOBRE LA EMULSIFICACIÓN

Disminución de la Tensión Interfacial

En una emulsión la fase dispersa siempre tiende a formar glóbulos esféricos ya que de ésta manera se tiene el área interfacial más pequeña por unidad de volumen de líquido.



$$\Delta G = \Delta A * \gamma$$

$$\Delta G = \frac{6\gamma V}{d}$$

“V” es el volumen de la fase dispersa (mL).

“d” es el diámetro medio de las partículas (cm).

“γ” es la tensión superficial (dinas/cm)

TEORIAS SOBRE LA EMULSIFICACIÓN

Orientación Interfasial

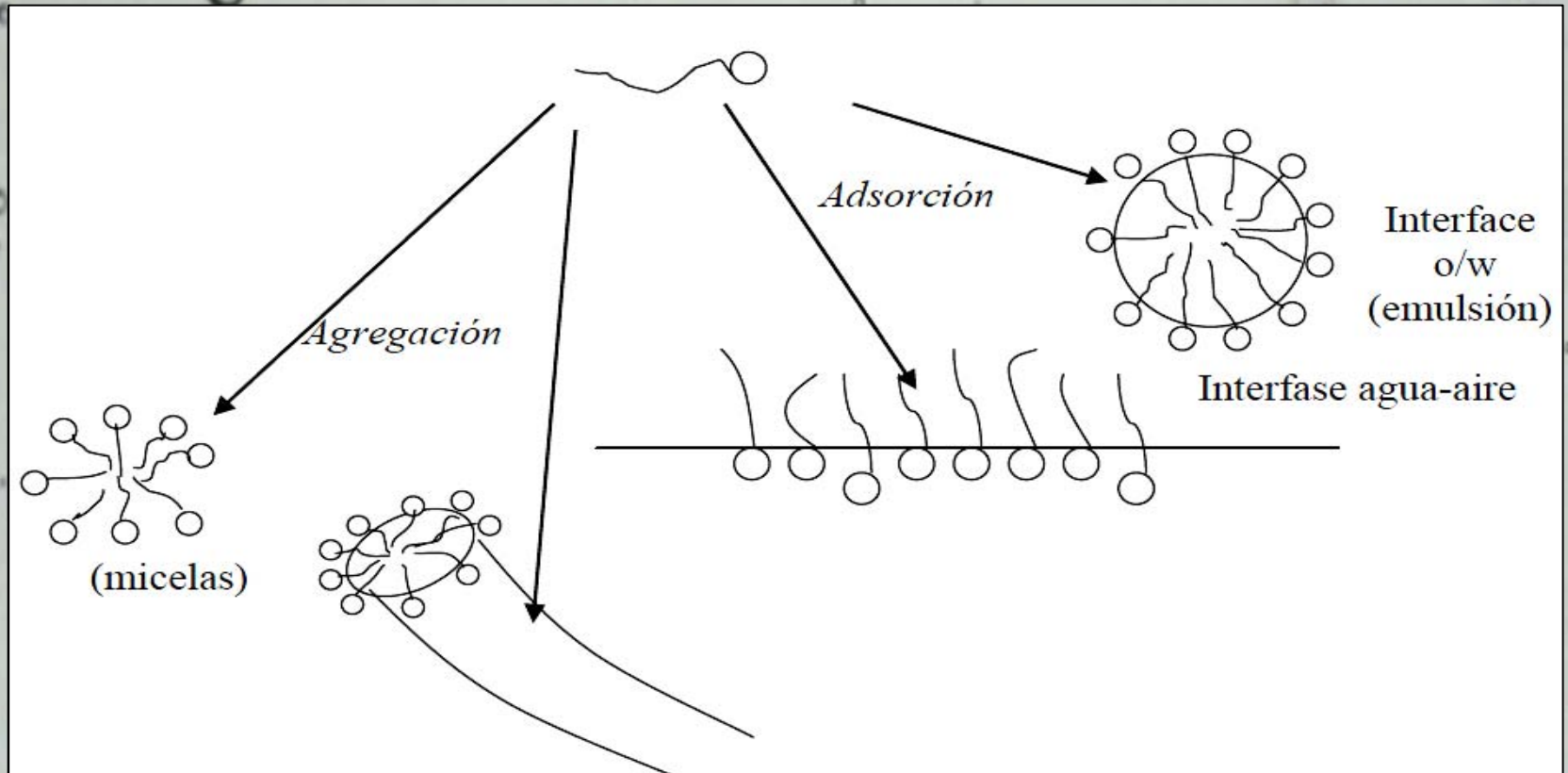
La baja solubilidad en agua, de las cadenas de hidrocarburos, presentes en los agentes tensoactivos originan un re-arreglo con el objeto de minimizar las interacciones.

Mecanismos observados en las moléculas para disminuir la interacción agua /aceite

A bajas concentraciones	Las moléculas se acumulan en la interfase agua-aire.
A altas concentraciones (concentración crítica micelar)	Las moléculas se asocian formando agregados denominados micelas que varían en formas y tamaños.

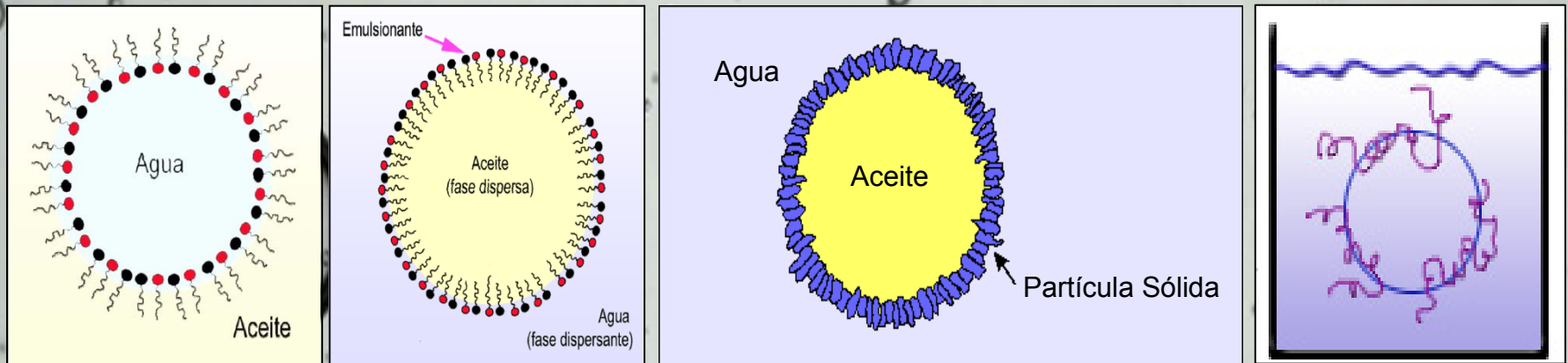
TEORIAS SOBRE LA EMULSIFICACIÓN

Orientación Interfasial



TEORIAS SOBRE LA EMULSIFICACIÓN

Formación de Película

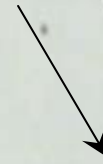


El principal requisito de un agente emulsificante potencial es que forme fácilmente una película alrededor de cada gotita de material disperso.

TEORIAS SOBRE LA EMULSIFICACIÓN

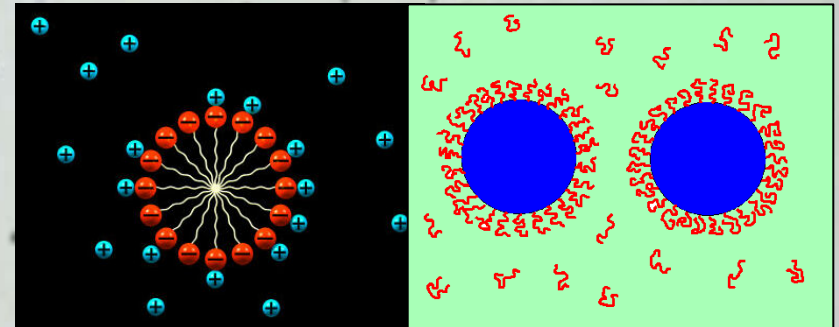
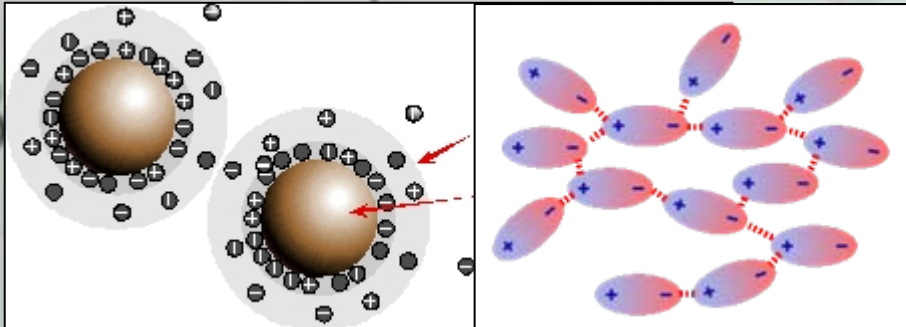
Potencial Eléctrico

La teoría DLVO (Derjaguin, Landau, Verwey y Overbeek) asume que la estabilidad coloidal es debida principalmente a las interacciones que ocurren entre las gotas.



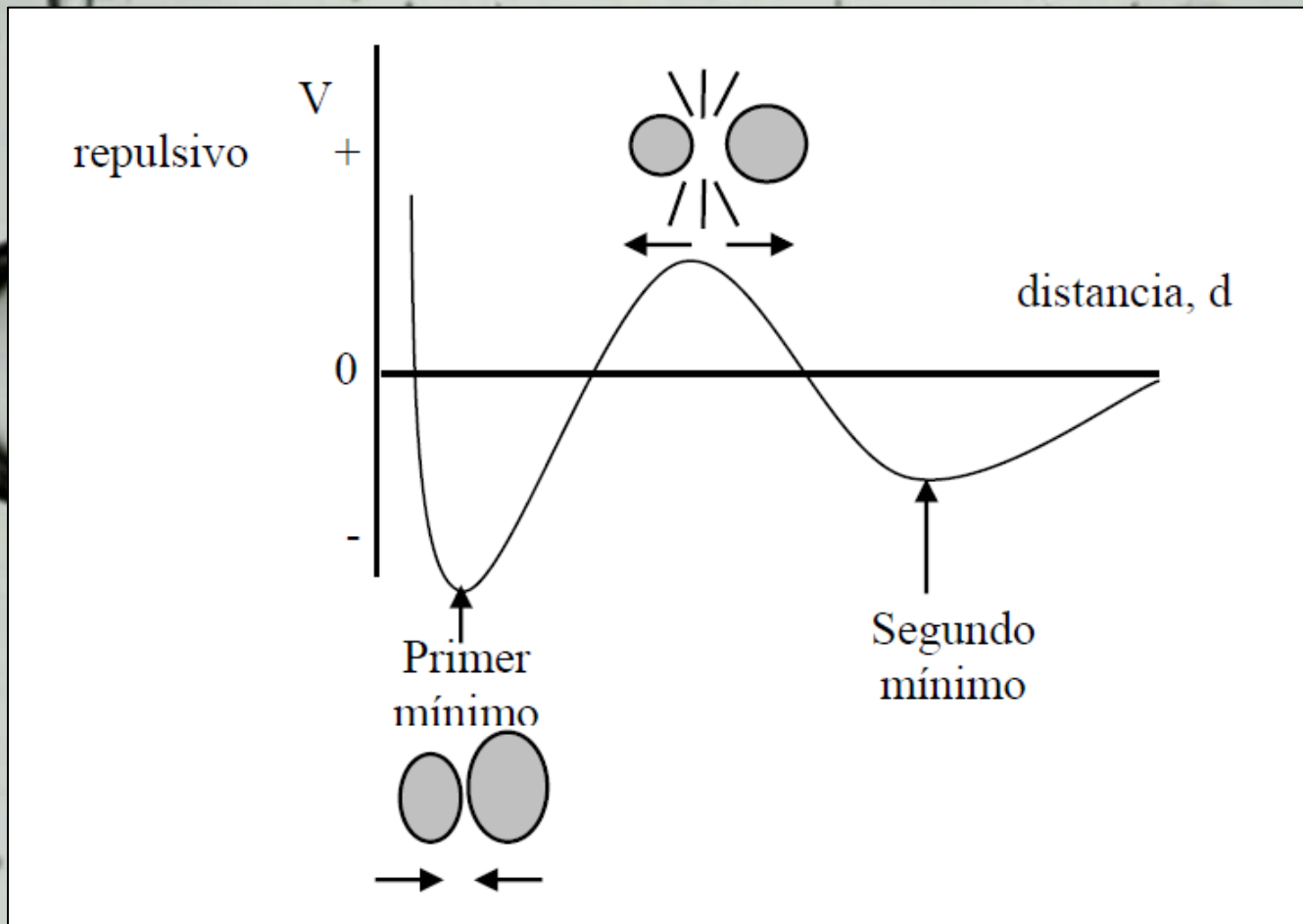
Las fuerzas de Van der Waals
(atractivas largo alcance)

Las fuerzas electrostáticas
(repulsivas de corto alcance)



TEORIAS SOBRE LA EMULSIFICACIÓN

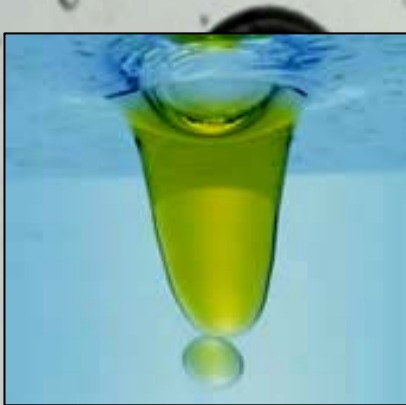
Potencial Eléctrico



TEORIAS SOBRE LA EMULSIFICACIÓN

Relación Fase Volumen (Ostwald)

La clasificación de emulsiones está basada en el porcentaje de volumen de la fase interna y de la fase externa.



$$F = V_i / (V_i + V_e)$$

V_i = el volumen de fase interna

V_e = el volumen de fase externa

F = la relación fase volumen

Se considera que la relación fase-volumen máxima es $V_i = 74\%$ y $V_e = 26\%$, valores mayores generan empaquetamientos tan compactos que originan el inversión de fase.

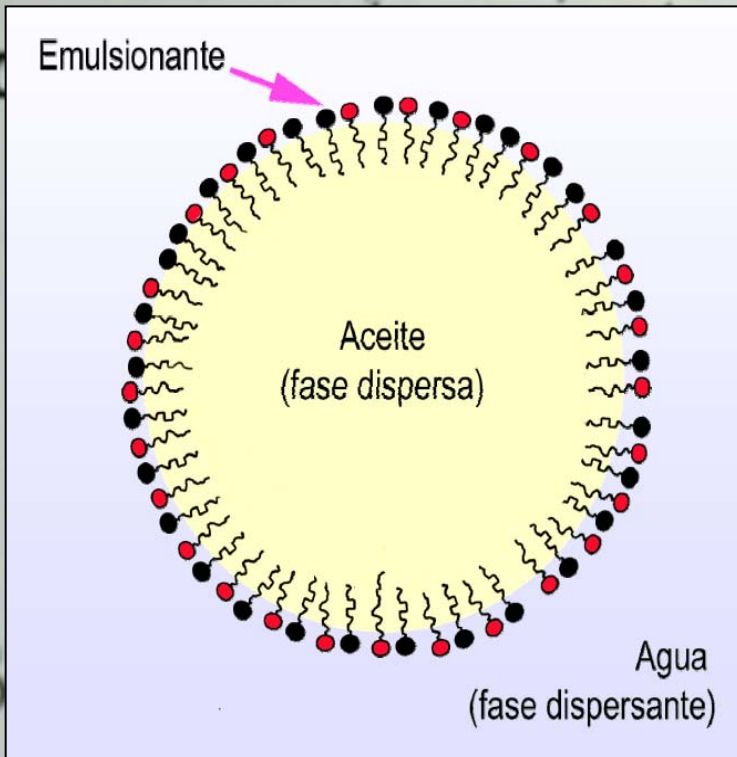
CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES SEGÚN EL MECANISMO DE FORMACIÓN DE LA PELÍCULA

Los agentes emulsificante pueden clasificarse de acuerdo con el tipo de película que forman en la interfase.

	Tipo Película	Ejemplo
Tensoactivo	Monomolecular	Estearatos y Sulfatos
Coloides Hidrofílicos	Multimolecular	Naturales: Goma Arábica Sintéticos: Multicelulosa
Partículas Sólidas	Partículas Sólidas	Arcillas coloidales: bentonita. Hidróxidos Metálicos

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES SEGÚN EL MECANISMO DE FORMACIÓN DE LA PELÍCULA

Películas Monomoleculares

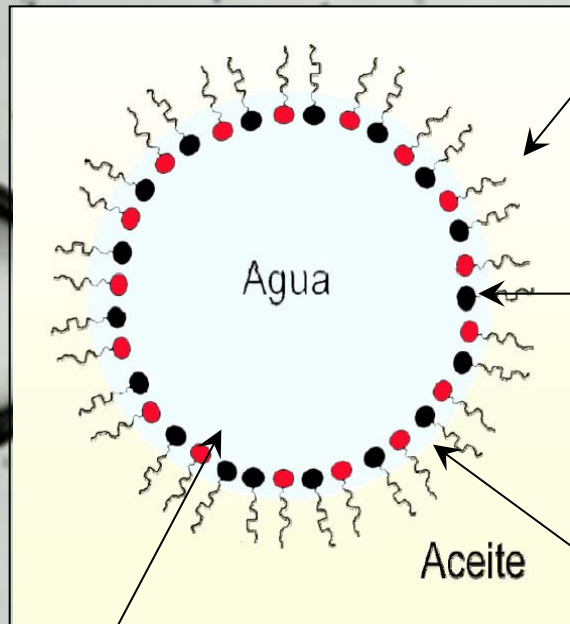


Son capaces de estabilizar una emulsión formando una monocapa coherente y flexible de moléculas o iones que saturan la interfase agua/aceite quedando adsorbidos en la interfase aceite/agua lo cual disminuye la tensión interfacial.

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES SEGÚN EL MECANISMO DE FORMACIÓN DE LA PELÍCULA

Películas Monomoleculares

Mientras más flexible, se resistirá a la deformación y la ruptura.



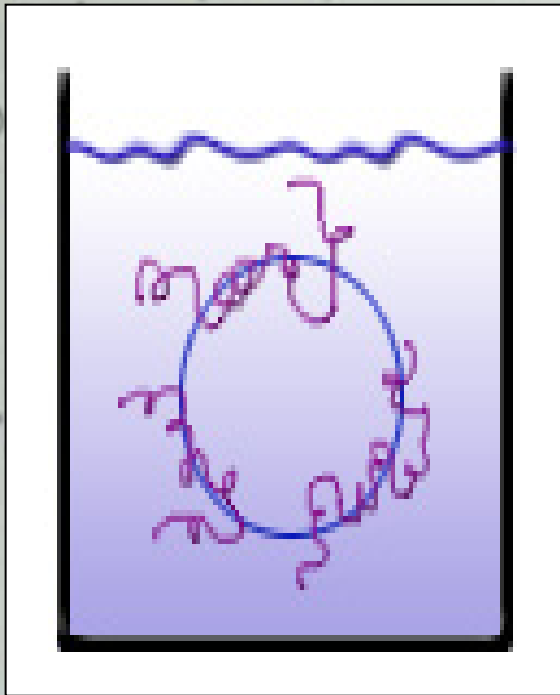
Si el emulsificante está ionizado, la presencia de gotitas cargadas aumenta la estabilidad del sistema.

Dependiendo del agente tensoactivo se obtienen emulsiones O/W u W/O

Mientras más fuertes sean las atracciones entre las moléculas del agente, más difícil será que se rompa.

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES SEGÚN EL MECANISMO DE FORMACIÓN DE LA PELÍCULA

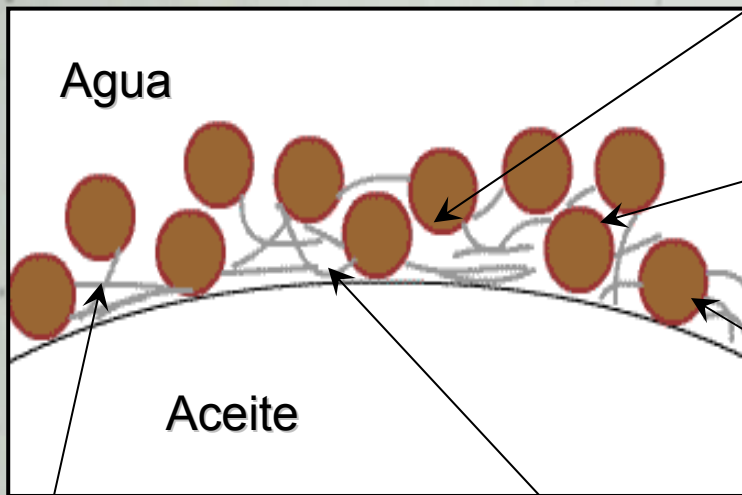
Películas Multimoleculares



Los coloides oiofílicos hidratados forman películas multimoleculares alrededor de las gotitas del aceite disperso. Éstas actúan como una cubierta alrededor de cada gotita y las hacen muy resistentes a la coalescencia.

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES SEGÚN EL MECANISMO DE FORMACIÓN DE LA PELÍCULA

Películas Multimoleculares



No reducen la tensión superficial

Aumenta la viscosidad de la fase acuosa continua lo que a su vez aumenta la estabilidad

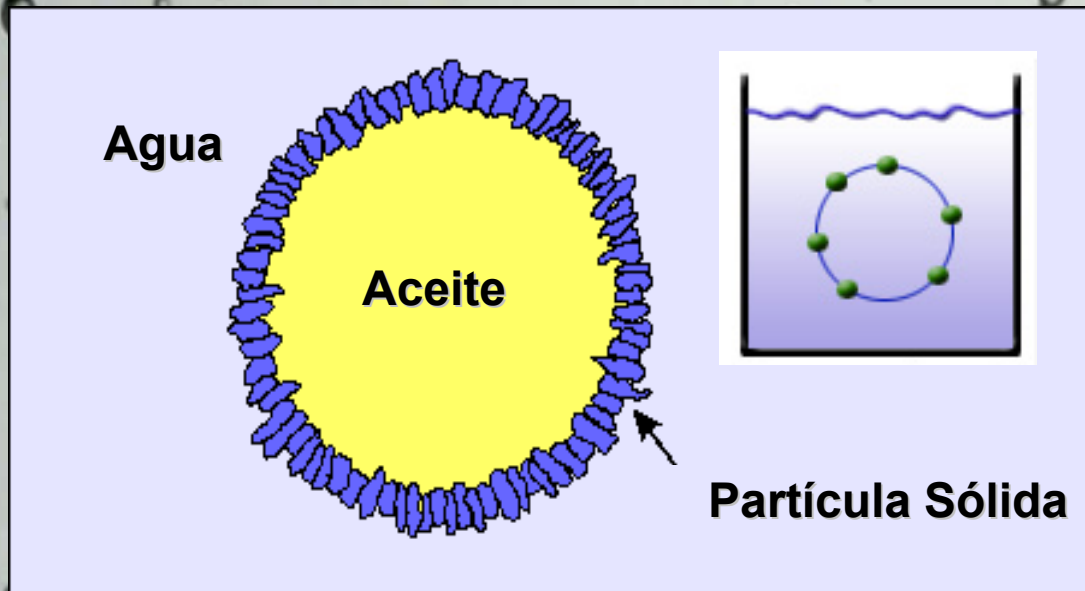
Forman películas multimoleculares fuertes y coherentes. Forman emulsiones O/W

Su naturaleza aniónica contribuye con la estabilización del sistema

Proporcionan propiedades reológicas de pseudoplasticidad y tixotropía.

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES SEGÚN EL MECANISMO DE FORMACIÓN DE LA PELÍCULA

Película de Partículas Sólidas

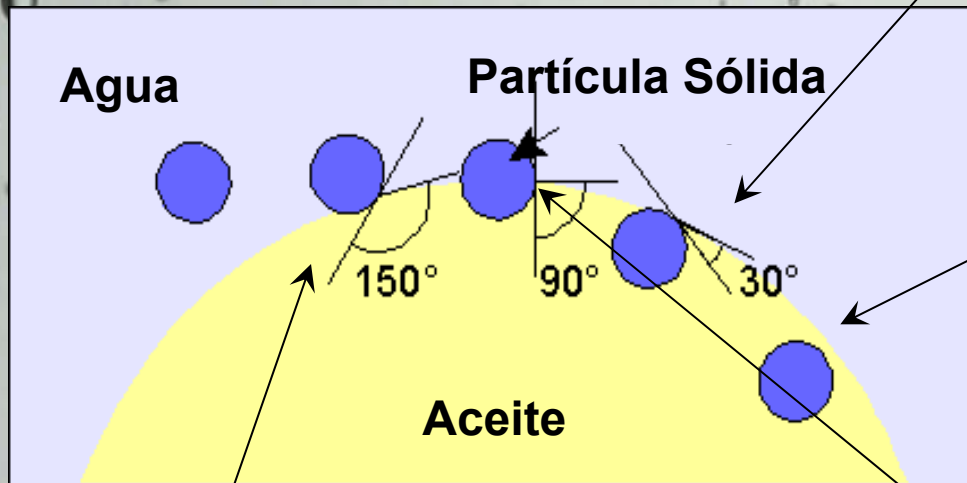


El mecanismo por el cual actúa este tipo de agente emulsificante consiste en permanecer como una partícula sólida en la interfase aceite/agua o agua/aceite.

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES SEGÚN EL MECANISMO DE FORMACIÓN DE LA PELÍCULA

Película de Partículas Sólidas

Es necesario que las partículas tengan un tamaño menor al de la gotícula

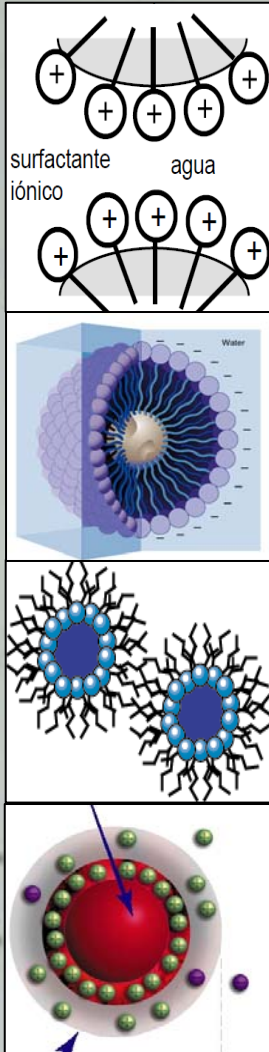


Según su mecanismo de acción ocasionan un aumento de la viscosidad

Dependiendo del método de preparación se pueden obtener emulsiones O/W y W/O

Las partículas deben ser humectadas por ambas fases

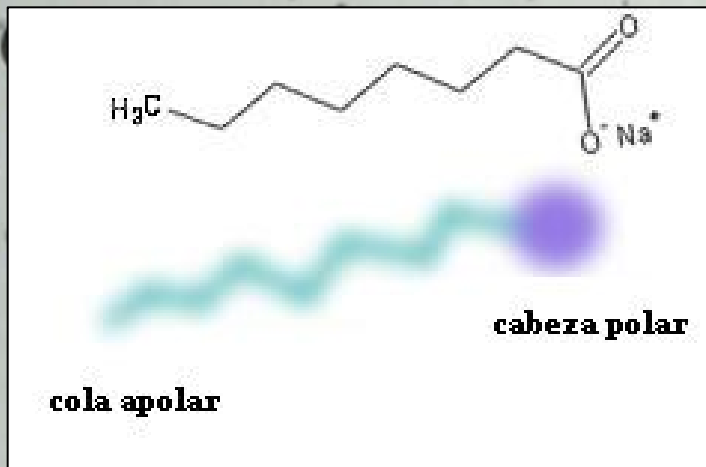
CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES SEGÚN SU ESTRUCTURA QUÍMICA



Naturaleza del Compuesto	Película
Sintético	Monomolecular
Natural	Multimoleculares
Inorgánica	Partícula sólida

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES SEGÚN SU ESTRUCTURA QUÍMICA

Agentes Sintéticos



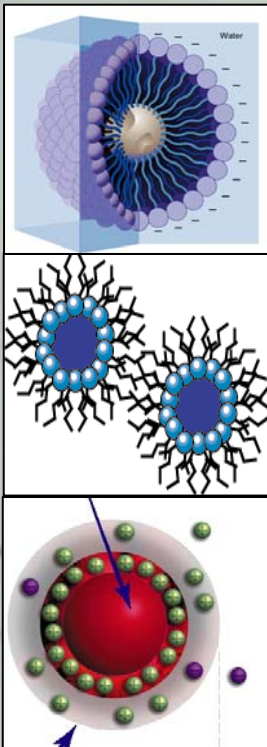
Este grupo de agentes emulsificantes son muy efectivos para reducir la tensión interfacial entre la fase oleosa y acuosa debido a que la molécula posee tanto propiedades hidrofílicas como hidrofóbicas.

La porción hidrofílica es en general un grupo funcional que contiene heteroátomos como O, S, N o P; los grupos polares más comunes son los grupos: carboxilato, sulfonato, sulfato, amonio, fosfato, hidroxilo y éter.

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES SEGÚN SU ESTRUCTURA QUÍMICA

Agentes Sintéticos

Estos agentes emulsificantes se encuentran disponibles en distintos tipos iónicos:



Tipos iónicos	Ejemplo
Aniónicos	sulfatado dodecil sódico
Catiónicos	cloruro de benzalconio
No iónicos	monoestearato 400 de polietileglicol
Anfoterios	

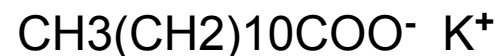
CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES SEGÚN SU ESTRUCTURA QUÍMICA

Aniónicos

Tienen sabor desagradable y son irritantes en el tracto gastrointestinal, Precipitan en pH menores a 10

Jabones:

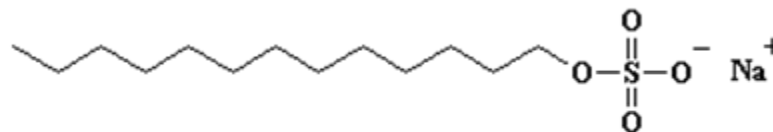
Laurato de potasio



Estearato de trietanolamina

Sulfatos:

Lauril sulfato de sodio



Sulfonatos:

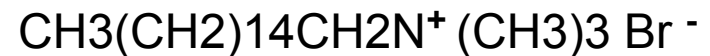
Dioetil sulfosuccinato de sodio

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES SEGÚN SU ESTRUCTURA QUÍMICA

Catiónicos

Compuestos de amonio cuaternario La actividad superficial de este grupo reside en el catión cargado positivamente, que se genera cuando la molécula se ioniza (pH de 4 a 6).

Bromuro de cetiltrimetilamonio

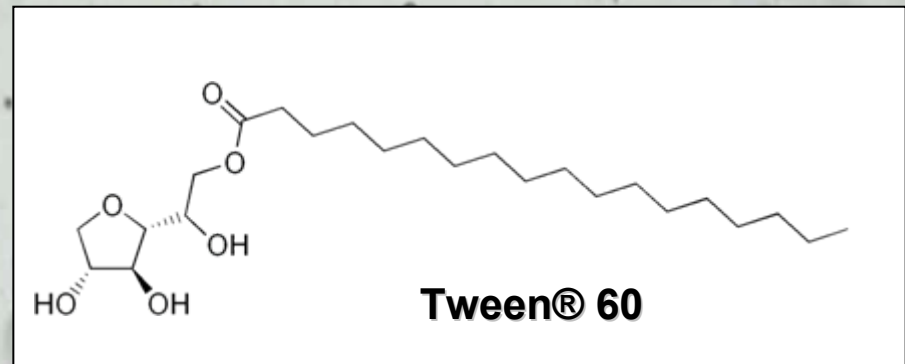
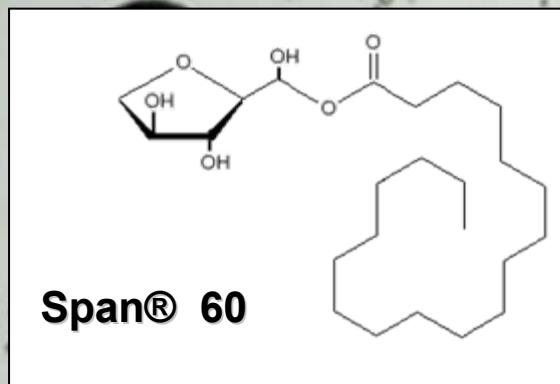


Los agentes emulsificantes catiónicos no deben ser utilizados en la misma formulación con los aniónico, porque pueden interactuar.

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES SEGÚN SU ESTRUCTURA QUÍMICA

No Iónicos

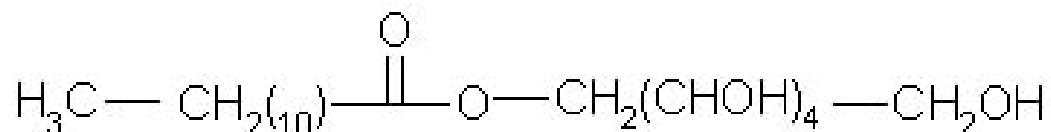
Este grupo de agentes tensoactivos tienen baja toxicidad ideal para ser utilizado por vía tópica o vía oral, además es menos sensible a cambios en el pH y a la adición de electrolitos.



Estos agentes integran compuestos tanto hidrosolubles como liposolubles, lo cual permite obtener emulsiones tanto W/O como O/W. Suele usarse en forma combinada.

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES SEGÚN SU ESTRUCTURA QUÍMICA

No Iónicos



Span® 20

Los esteres de sorbitan se obtienen mediante la esterificación de uno o varios de los grupo alcohol del sorbitán con ácidos láurico, oleico, palmítico o esteárico. Se conocen como serie Span®.

Son de carácter lipofílico, por lo que forman emulsiones W/O. Lo mas frecuente es usarlos en combinación con los polisorbatos para obtener emulsiones O/W y W/O.

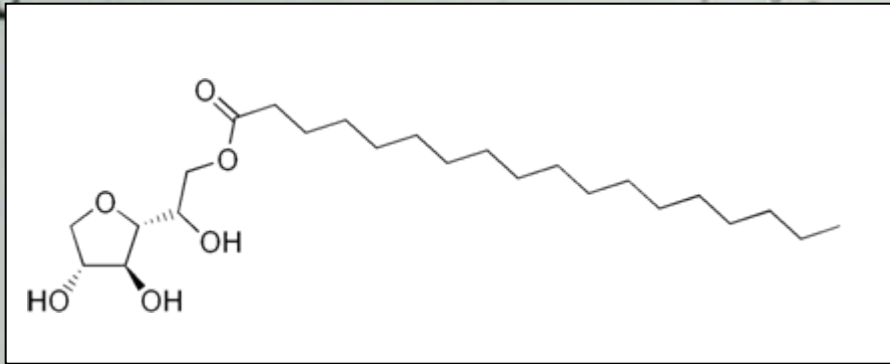
CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES SEGÚN SU ESTRUCTURA QUÍMICA

No Iónicos

Agente Tensoactivo	Descripción química	HLB	Estado físico a 25°C
Span 20	Monolaurato de sorbitan	8.6	Líquido
Span 40	Monopalmitato de sorbitan	6.7	Sólido
Span 60	Monoestearato de sorbitan	4.7	Sólido
Span 80	Monooleato de sorbitan	4.3	Líquido
Span 65	Triestearato de sorbitan	2.1	Sólido
Span 85	Trioleato de sorbitan	1.8	Líquido

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES SEGÚN SU ESTRUCTURA QUÍMICA

No Iónicos



Tween®

Los polisorbatos son derivados de los ésteres del polietileno glicol. Para obtener derivados con distintos valores de hidrofilia y lipofilia se varía el tipo de ácido graso o el número de grupos de oxietileno en las cadenas del polietileno glicol.

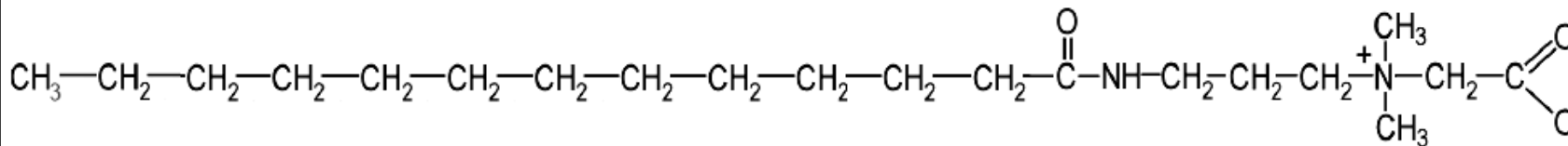
Se usan en combinación con el éster del sorbitán correspondiente, ya que así permiten obtener películas interfaciales complejas y densas. Son compatibles muchas sustancias aniónicas, catiónicas y no iónicas.

Agente Tensoactivo	Descripción química	HLB	Estado físico a 25 °C
Tween 20	Monolaurato de sorbitan polioxietilenado	16.7	Líquido
Tween 40	Monopalmitato de sorbitan polioxietilenado	15.6	Líquido
Tween 60	Monoestearato de sorbitan polioxietilenado	14.9	Semisólido
Tween 80	Monooleato de sorbitan polioxietilenado	15.0	Líquido
Tween 65	Triestearato de sorbitan polioxietilenado	10.5	Sólido
Tween 85	Trioleato de sorbitan polioxietilenado	11.0	Líquido
Tween 21	Monolaurato de sorbitan polioxietilenado	13.3	Líquido
Tween 61	Monoestearato de sorbitan polioxietilenado	9.6	Sólido
Tween 81	Monooleato de sorbitan polioxietilenado	10.0	Líquido

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES SEGÚN SU ESTRUCTURA QUÍMICA

Anfótericos

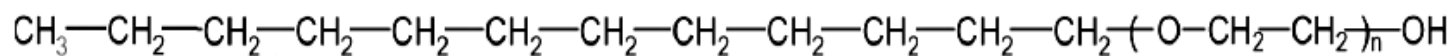
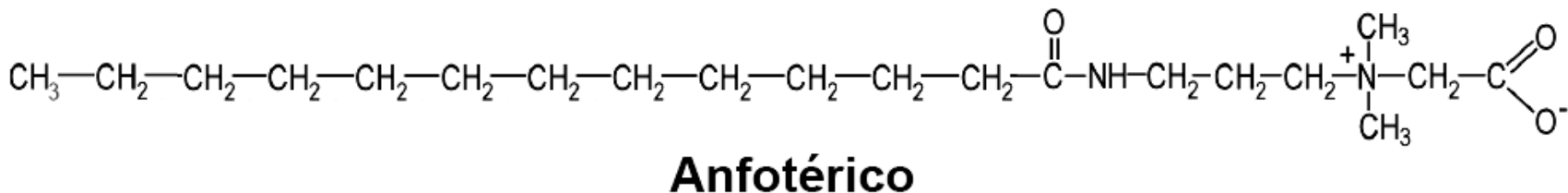
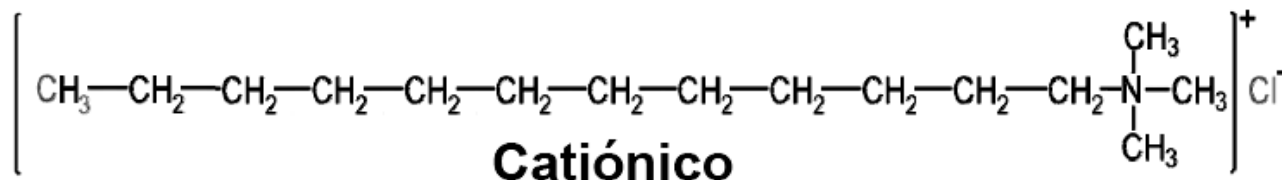
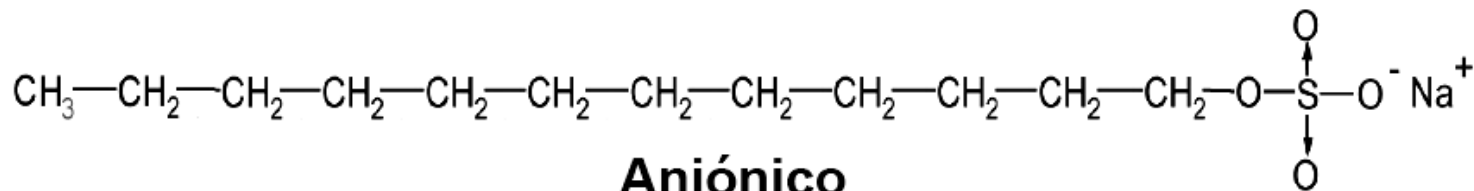
Son aquellos cuya porción polar puede ionizarse positiva o negativamente, según el pH del medio sea ácido o básico.



Anfotérico

Aunque no se utilizan mucho como emulsificantes, hay que destacar la lecitina utilizada en emulsiones parenterales.

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES SEGÚN SU ESTRUCTURA QUÍMICA



No iónico

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES SEGÚN SU ESTRUCTURA QUÍMICA

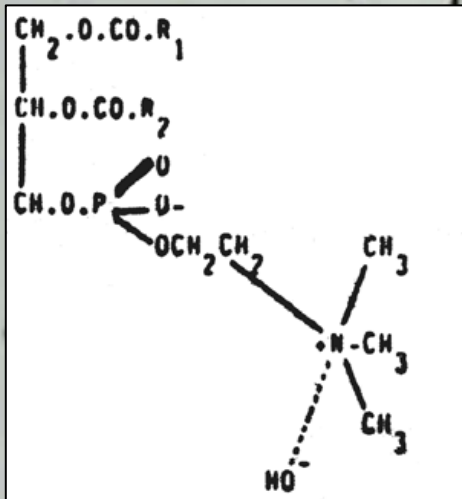
Agente Emulsificantes Naturales

Agente Natural	Descripción química	Emulsión que forma	Características
Goma acacia	Hidrato de carbono	O/W	Emulsiones estables en un rango margen de pH
Gelatina	Proteína natural	O/W	Puede tener carga positiva o negativa
Lecitina	Fosfolípido	O/W	Se oscurece con el tiempo
Colesterol		W/O	Se extrae de la lanolina

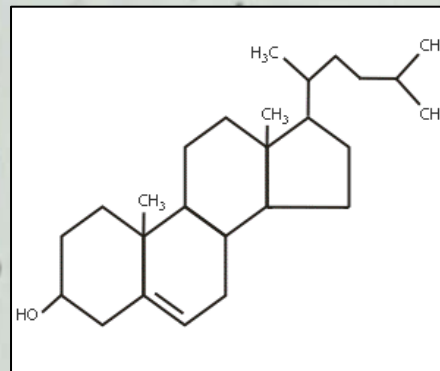
CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES SEGÚN SU ESTRUCTURA QUÍMICA

Agente Emulsificantes Naturales

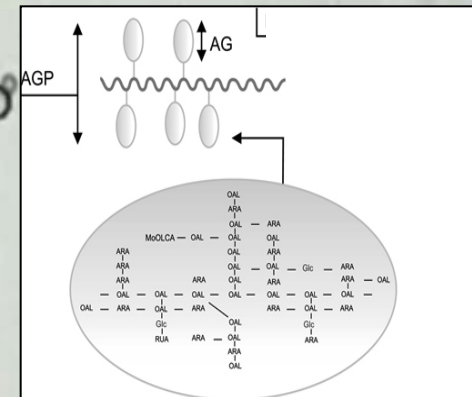
Lecitina



Colesterol



Goma arabica



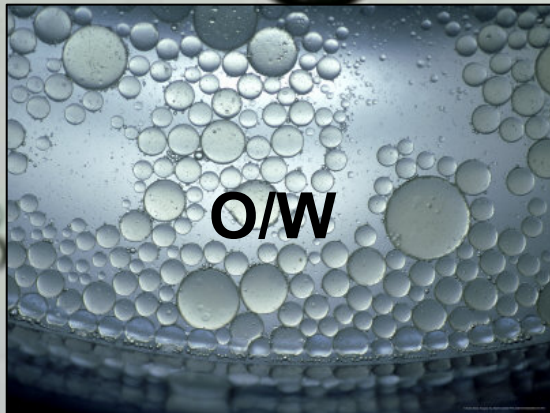
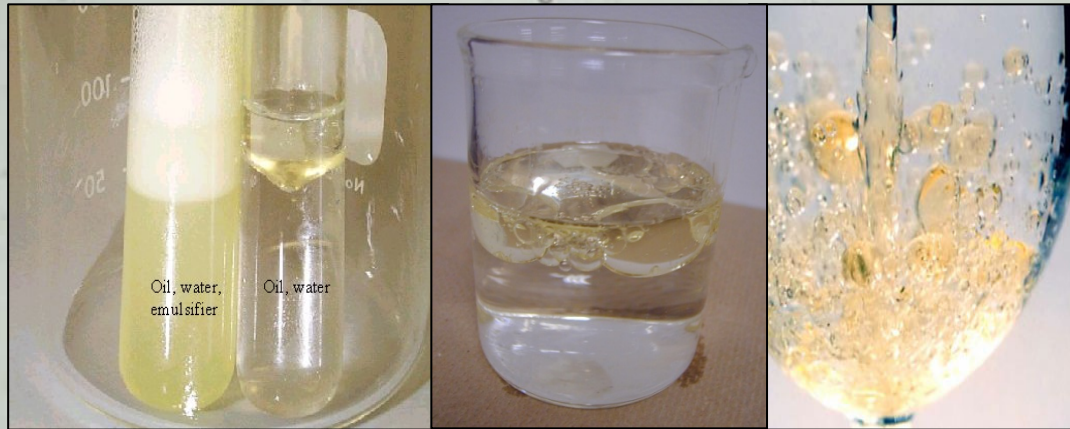
CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES SEGÚN SU ESTRUCTURA QUÍMICA

Sólidos Finamente Dispersados (Sólidos Finamente Divididos).

Arcillas coloidales.

Bentonita	Polvo blanco, inodoro e insípido, que se hincha en presencia de agua para formar una suspensión translúcida. Dependiendo de la secuencia de mezclado, es posible preparar emulsiones O/W y O/W.
veegum	En concentraciones menores al 1% contribuye a estabilizar las emulsiones que contengan agentes emulsificantes aniónicos o no iónicos.

TIPOS DE EMULSIÓN



Formación de gotículas
Agregación y fusión
Película de superficie
Tensión superficial



DIFERENCIAS ENTRE EMULSIONES

O/W Y W/O

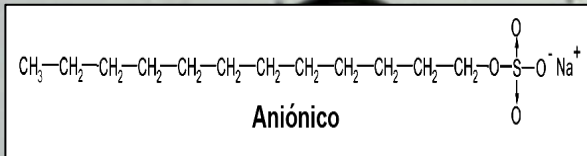
Emulsión Aceite en Agua O/W Emulsión	Emulsión Agua en Aceite W/O Emulsión
Agua es el medio de dispersión y el aceite es la fase dispersa.	Aceite es el medio de dispersión y agua es la fase dispersa.
Son no grasas y se eliminan fácilmente de la piel.	Son grasas y no se eliminan fácilmente de la piel.
Se prefieren para formulaciones de uso interno porque el sabor amargo de las formulaciones puede enmascarse	Se prefieren para formulaciones de uso externo como cremas.
Se usan externamente para producir efecto refrescante Ej. Crema desvaneciente refrescante.	Se usan externamente para prevenir la evaporación de humedad de la superficie de la piel. Ej. Cold cream.

TIPOS DE EMULSIÓN

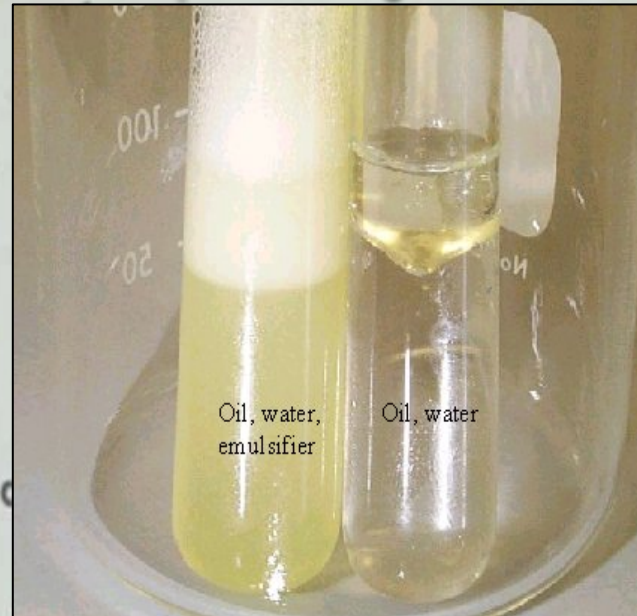
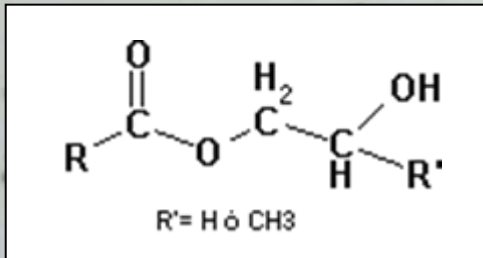
Agente Emulsificante

Relación Fase Volumen

Hidrofílicos → O/W



Hidrofóbicos → W/O

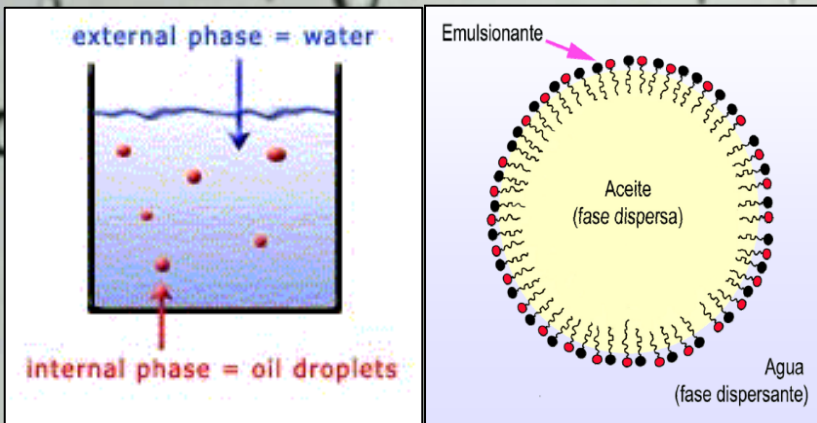


Mientras no se supere la relación fase volumen 74:26 se mantendrá el tipo de emulsión.

74 % FI : 26 % FE

¿DE QUE DEPENDE EL TIPO DE EMULSIÓN

Agente Emulsificante Hidrofílico + RFV = 74 % FI : 26 % FE = O/W

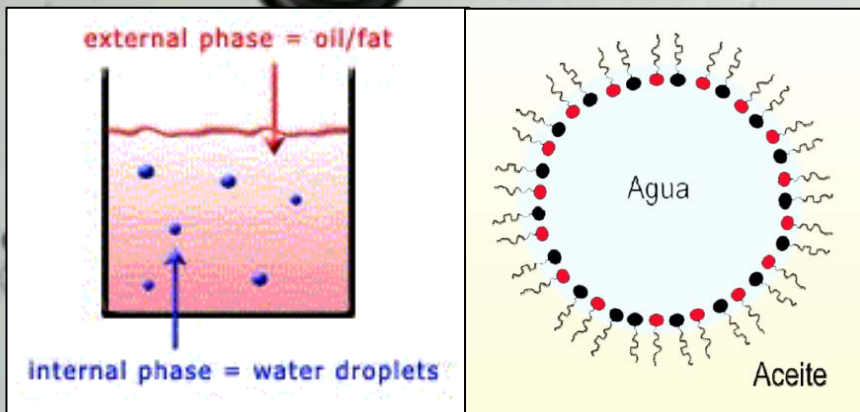


Emulsión O/W

30 % FI : 70 % FE

50 % FI : 50 % FE

70 % FI : 30 % FE

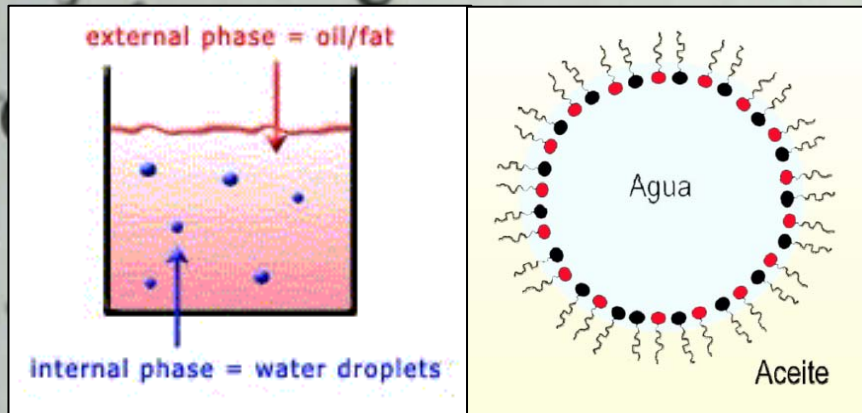


Emulsión W/O

80 % FI : 20 % FE

¿DE QUE DEPENDE EL TIPO DE EMULSIÓN

Agente Emulsificante Hidrofóbico + RFV = 74 % FI : 26 % FE = W/O

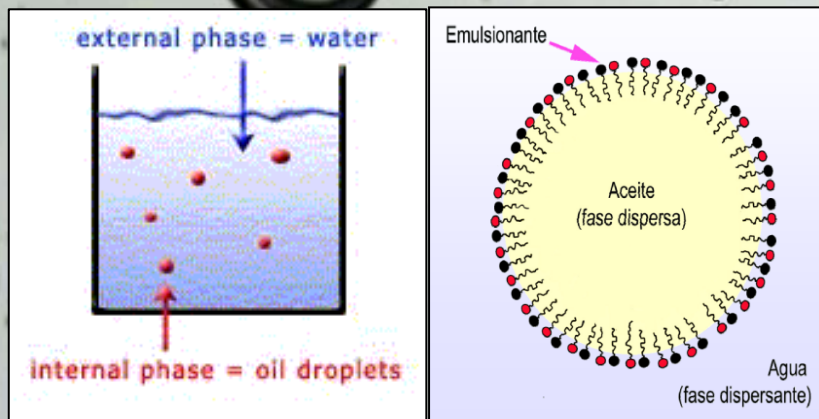


Emulsión W/O

30 % FI : 70 % FE

50 % FI : 50 % FE

70 % FI : 30 % FE



Emulsión O/W

80 % FI : 20 % FE

EQUILIBRIO HIDRÓFILO - LIPÓFILO

El sistema HLB fue desarrollado por Bill Griffin en 1949



Este sistema empírico ayuda a escoger los tipos de agentes emulsificantes necesarios para obtener el balance más óptimo para obtener una emulsión estable.

Aunque originalmente fue concebido para agentes emulsificantes no iónicos con grupos hidrófilos polioxietilénicos, posteriormente se ha aplicado con resultados variables a otros surfactantes, tanto iónicos como no iónicos.

EQUILIBRIO HIDRÓFILO - LIPÓFILO

Sistema HLB

Valor requerido por una sustancia para que sea efectivamente emulsificado



Escala numérica HLB (1 – 20)

Hidrofílicos $HLB > 10$ Emulsión O/W

Lipofílico $HLB < 10$ Emulsión W/O

EQUILIBRIO HIDRÓFILO - LIPÓFILO

Lipófilo
(soluble en aceite)

0

3

6

9

12

15

18

Agentes Antiespumantes (2-3)

Agentes emulsificantes W/O (3-6)

Agentes humectantes y de esparcimiento (7-9)

Agentes emulsificantes O/W (8-16)

Agentes detergentes (13-15)

Agentes solubilizantes (15-18)

Dispersable en agua

Hidrófilo
(soluble en agua)

EQUILIBRIO HIDRÓFILO - LIPÓFILO

Clasificación de Agentes Surfactantes

Limites de HLB	Uso
0 – 3	Agente antiespumante
4 – 6	Agente emulsificante W/O
7 – 9	Agente humectante
8 – 18	Agente emulsificante O/W
13 – 15	Detergente
15 – 18	Agente solubilizante

EQUILIBRIO HIDRÓFILO - LIPÓFILO

Calculo del HLB



Rp. /




Alcohol cetílico	15 g
Cera blanca	1 g
Lanolina anhidra	2 g
Emulsificante	7 g
Glicerina	5 g
Agua destilada c.s.p.	100 g



DETERMINACIÓN DE LA CANTIDAD DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES

Calcular el HLB requerido para la fase oleosa de la siguiente emulsión o/w:

Rp/			HLB
	– Alcohol cetílico	15 g	15
	– Cera blanca	1 g	12
	– Lanolina anhidra	2 g	10
	– Emulsificante	7 g	
	– Glicerina	5 g	
	– Agua destilada c.s.p.	100 g	

DETERMINACIÓN DE LA CANTIDAD DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES

$$\begin{array}{r} 18 \text{ g F.O.} \text{ ----- } 100 \% \\ 15 \text{ g Alc.} \text{ ----- } x \\ x = 83,33 \% \end{array}$$

$$\begin{array}{r} 100 \% \text{ Alc.} \text{ ----- } 15 \text{ HLB} \\ 83,33 \% \text{ ----- } x \\ x = 12,5 \end{array}$$

$$\begin{array}{r} 18 \text{ g F.O.} \text{ ----- } 100 \% \\ 1 \text{ g Cera} \text{ ----- } x \\ x = 5,55 \% \end{array}$$

$$\begin{array}{r} 100 \% \text{ Cera} \text{ ----- } 12 \text{ HLB} \\ 5,55 \% \text{ ----- } x \\ x = 0,7 \end{array}$$

$$\begin{array}{r} 18 \text{ g F.O.} \text{ ----- } 100 \% \\ 2 \text{ g Lan.} \text{ ----- } x \\ x = 11,11 \% \end{array}$$

$$\begin{array}{r} 100 \% \text{ Lan.} \text{ ----- } 10 \text{ HLB} \\ 11,11 \% \text{ ----- } x \\ x = 1,1 \end{array}$$

$$\text{HLB REQUERIDO} = 12,5 + 0,7 + 1,1 = 14,3$$

DETERMINACIÓN DE LA CANTIDAD DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES

Calcular la cantidad de agentes emulsificantes necesaria para emulsificar la formulación, utilizando la siguiente mezcla:

MEZCLA:

- Span 60
- Tween 60

HLB:

- 4,7
- 14,9

Plantear un sistema de ecuaciones:

$$Sp + Tw = 1$$

$$Sp = 1 - Tw$$

$$Sp * HLB + Tw * HLB = HLB \text{ requerido (14,3)}$$

DETERMINACIÓN DE LA CANTIDAD DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES

$$S_p = (1 - T_w)$$

$$S_p * HLB + T_w * HLB = HLB_{req} (14,3)$$

$$(1 - T_w) * 4,7 + T_w * 14,9 = 14,3$$

$$4,70 - 4,7T_w + 14,9 T_w = 14,3$$

$$10,20T_w = 14,30 - 4,70$$

DETERMINACIÓN DE LA CANTIDAD DE LOS AGENTES EMULSIFICANTES

$$T_w = \frac{9,60}{10,20}$$

$$T_w = 0,9411$$

0,941g

1g

X

7g

$$T_w = 6,58 \text{ g}$$

$$S_p = 0,42 \text{ g}$$

VENTAJAS Y LIMITACIONES DEL MÉTODO DEL HLB

Ventajas	Desventajas
Valores algebraicamente aditivos	No se toman en consideración las interacciones del agente emulsificante con los componentes de la formula
Rango de HLB variables	
Mejores películas, mas resistentes mas estables	No toma en consideración la influencia de los cambios de temperatura en el surfactante
Mejor mezcla	
Según el valor de HLB se obtienen emulsiones O/W o W/O	No toma en consideración la interacción de los componentes de la formula

TECNICA DE MANUFACTURA

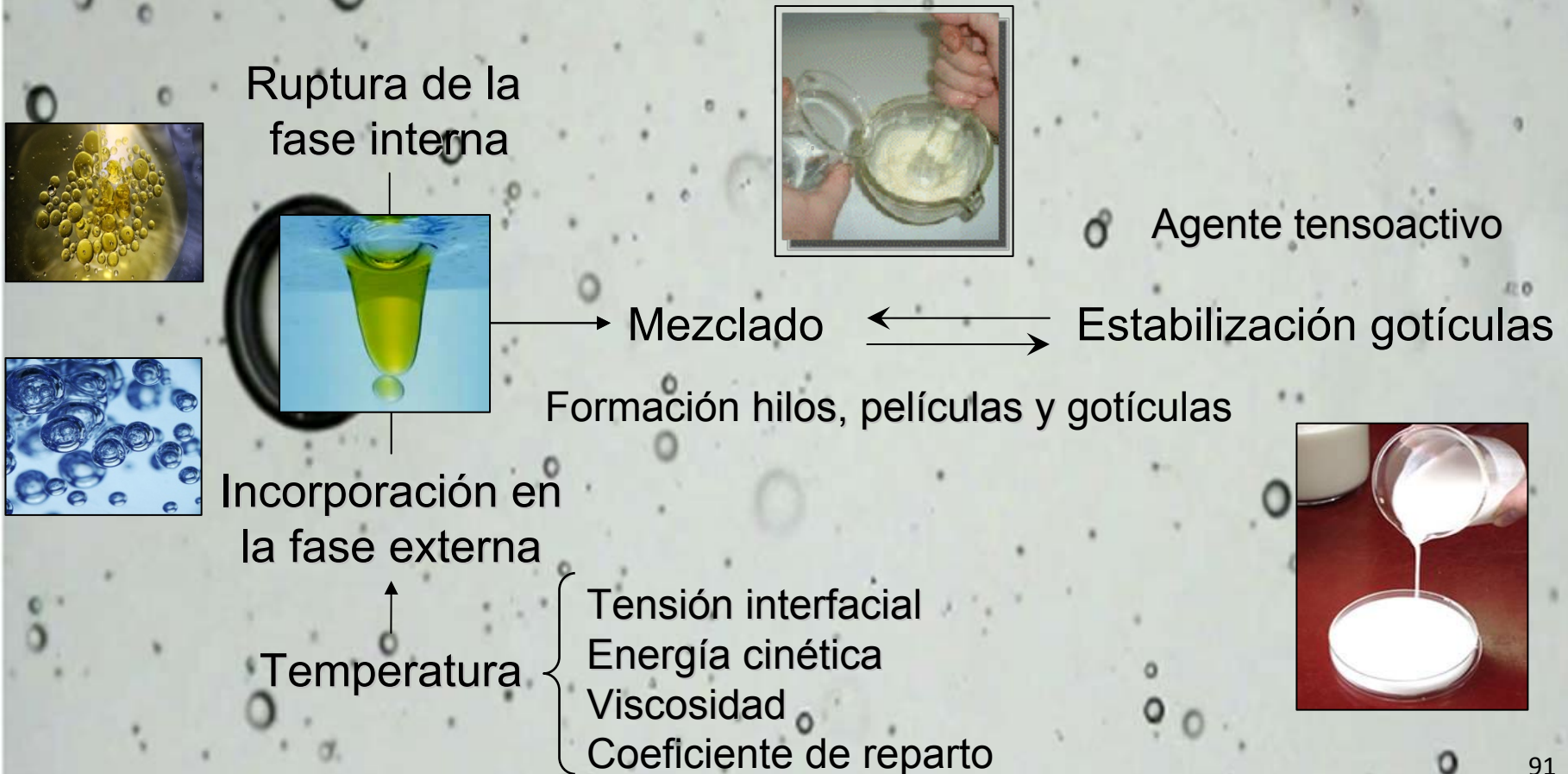


La formulación de una emulsión no es, en general, un proceso espontáneo, sino que se requiere un aporte de energía.

Este aporte se realiza en forma de calor, agitación mecánica, ultrasonido o electricidad.

TECNICA DE MANUFACTURA

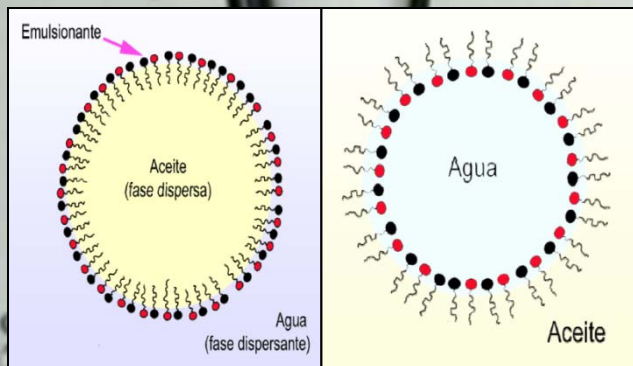
Método de formación de emulsiones mediante dispersión



TECNICA DE MANUFACTURA

Método de inversión de fases

Este procedimiento aprovecha el fenómeno de la tensión interfacial para obtener gotas pequeñas a partir de películas de líquidos.



Al calentar, se puede aprovechar el efecto drástico que la temperatura tiene sobre la solubilidad de los tensoactivos y sobre el signo de la emulsión.

TECNICA DE MANUFACTURA

Método de inversión de fases

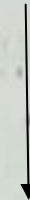


Agente emulsificante

Fase interna (total emulsión final)

Fase externa (porción emulsión final)

→ Mezclado



Emulsión de signo contrario

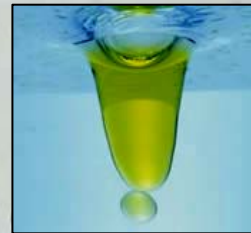


Añadido de fase externa



Inversión de fase (emulsión final)

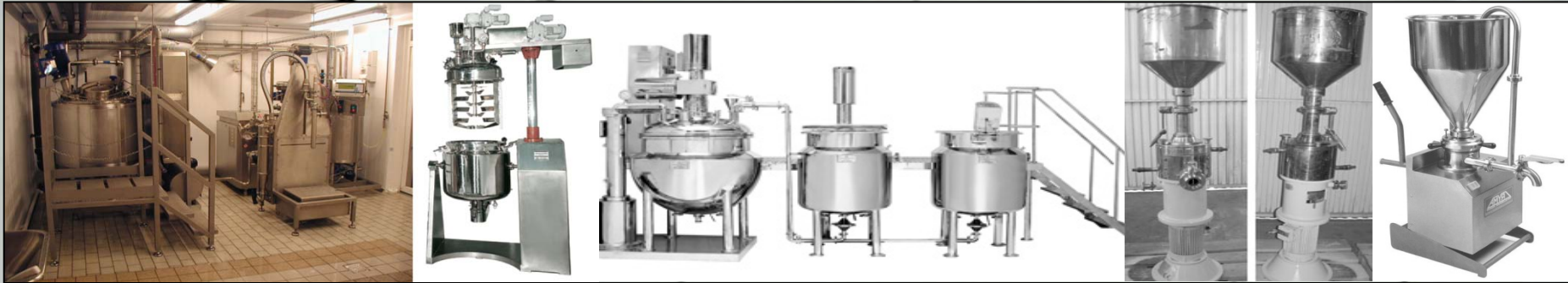
Temperatura
Velocidad
Método de mezclado
Proporción fase externa



TECNICA DE MANUFACTURA

Método de agitación intermitente

Se ha demostrado que la emulsificación del sistema es mucho más eficaz si la agitación se interrumpe con periodos de descanso. Estos periodos de reposo permiten que el emulsificante difunda hasta la interfaz recién creada.

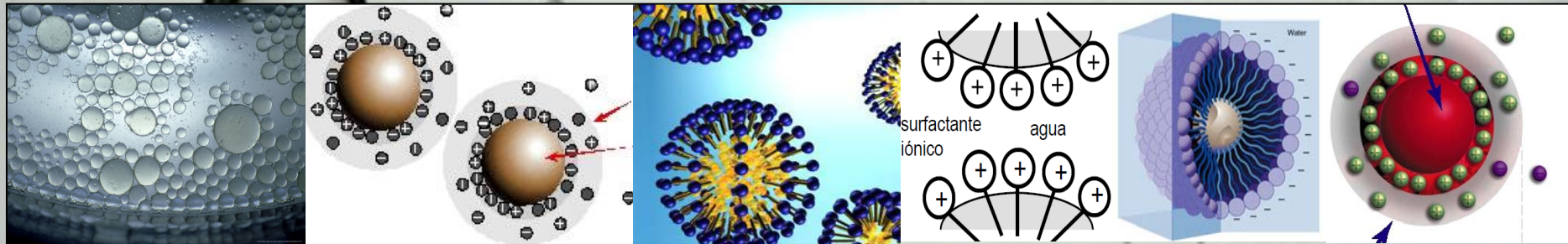


Si no hay periodos de reposo, las gotas no se estabilizan y se produce su coalescencia. Este método se utiliza muy frecuentemente en la industria.

TECNICA DE MANUFACTURA

Método de emulsificación eléctrica

La emulsificación eléctrica consiste en cargar eléctricamente la interfaz, de forma que se aumenta la inestabilidad y se promueva la ruptura de la fase interna y posterior formación de gotículas.



Así se pueden obtener unas gotas finas que la punta del capilar que posteriormente se dispersan en la fase externa.

TECNICA DE MANUFACTURA

Método de condensación



Es un proceso de emulsificación relativamente lento, solo aplicable a materiales de baja presión de vapor.

Consiste en hacer pasar una fase en estado de vapor a través de otra; esta segunda en estado líquido contiene los emulsificantes. Tienen poca aplicación.

TECNICA DE MANUFACTURA

Emulsiones de alta o baja viscosidad utilizando el método de fusión: (Empleando beakers)



- 1. Agrupar los componentes según su solubilidad. En un beaker los de la fase oleosa y en otro beaker los de la fase acuosa.**
- 2. Calentar la fase oleosa hasta unos 5 a 10°C por encima del punto de fusión del componente que funde a mayor temperatura o hasta una temperatura máxima de 70 a 80°C.**
- 3. Calentar la fase acuosa a una temperatura de 3 a 5 °C mayor que la fase oleosa.**

TECNICA DE MANUFACTURA

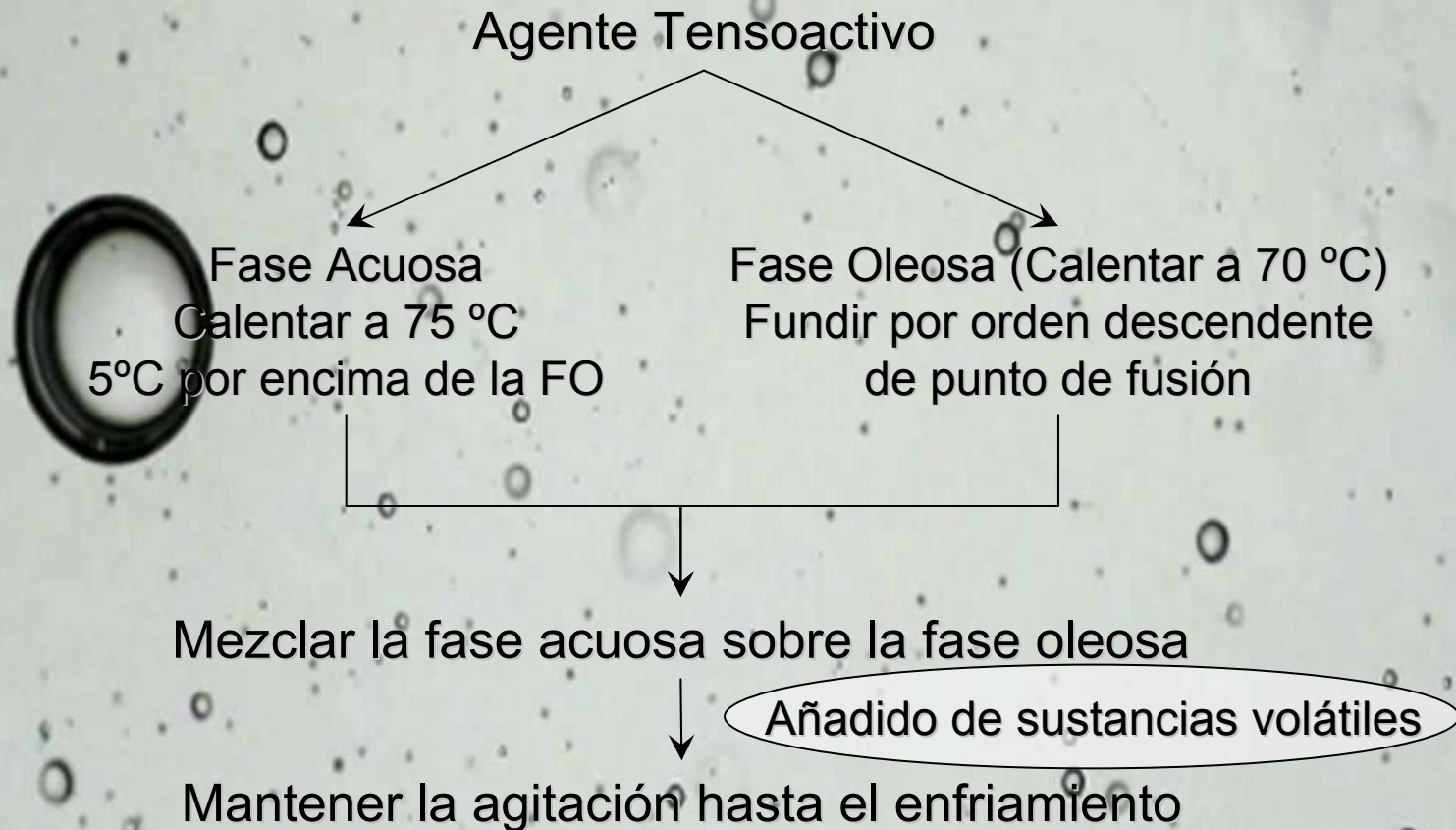
Emulsiones de alta o baja viscosidad utilizando el método de fusión: (Empleando beakers)



- 4. Añadir la fase acuosa sobre la oleosa y agite con una espátula, constantemente a una velocidad moderada y mantenga la agitación hasta que la preparación se enfríe.**
- 5. Agregar los materiales volátiles una vez que la preparación se haya enfriado a 35°C.**

TECNICA DE MANUFACTURA

Emulsiones de alta o baja viscosidad utilizando el método de fusión: (Empleando beakers)



TECNICA DE MANUFACTURA

Emulsiones de alta o baja viscosidad utilizando el método de fusión: (Empleando beakers)



TECNICA DE MANUFACTURA

Método de la botella

Utilizado para obtener emulsiones de baja viscosidad en la cual el agente emulsificante se forma in situ y en la preparación se emplea una botella, (Loción de benzoato de bencilo).



1. En un frasco ámbar se mezcla la trietanolamina con el ácido oleico (debe realizarse en el fondo del frasco, debido a la pequeña cantidad de cada uno).

TECNICA DE MANUFACTURA

Método de la botella



3. Agregar el benzoato de bencilo, continuar mezclando.
4. Agregar un tercio del agua a utilizar, seguir mezclando (núcleo emulsivo).
5. Agregar el resto del agua y agite hasta uniformidad de la preparación.

TECNICA DE MANUFACTURA

Método de Goma Seca



1. Se dispersa el agente emulsificante en el aceite en el mortero y se mezcla rápidamente para incorporar la goma.
2. Se agrega la cantidad de agua de la emulsión primaria de un solo golpe con agitación continua, sin parar, en un mismo sentido.

La proporción óptima de aceite:agua:acacia, para preparar la emulsión inicial es 4:2:1

TECNICA DE MANUFACTURA

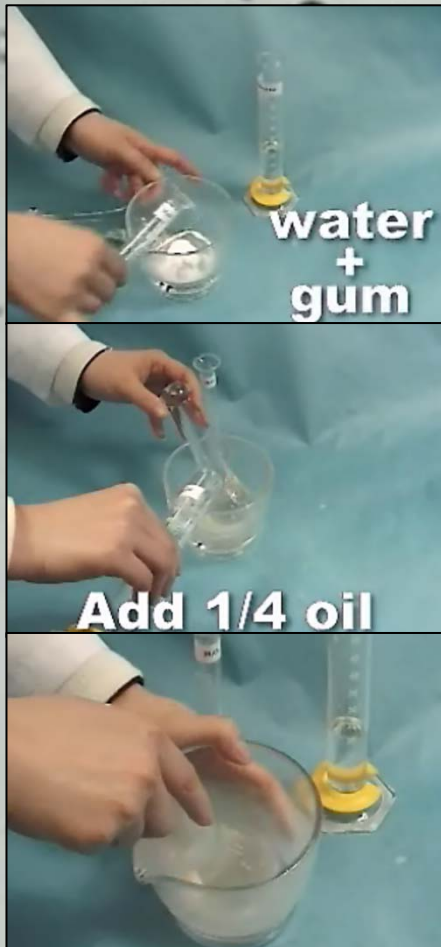
Método de Goma Seca



3. Se agitar por cinco minutos o hasta observar un aumento en la viscosidad del núcleo emulsivo o emulsión primaria, un cambio de color del mismo y debe escucharse un chasquido.
4. Luego se termina de agregar el agua restante, puede ser de un solo golpe o en pequeños agregados y se sigue agitando en el mismo sentido.

TECNICA DE MANUFACTURA

Método de Goma Húmeda



1. Se dispersa el agente emulsificante en agua en el mortero y se mezcla hasta formar el mucílago.
2. Se agrega el aceite en pequeñas proporciones con agitación continua, sin parar, en un mismo sentido y antes de los próximos agregados debe esperarse que el aceite se incorpore completamente. Desde el primer agregado de aceite (cinco minutos aproximadamente).

TECNICA DE MANUFACTURA

Método de Goma Húmeda



3. Al terminar de agregar el aceite se debe observar un aumento en la viscosidad del núcleo emulsivo o emulsión primaria, un cambio de color y debe escucharse un chasquido (pueden o no haber pasado los cinco minutos).

4. Luego se termina de agregar el agua restante en pequeños agregados y se sigue agitando en el mismo sentido

TECNICA DE MANUFACTURA

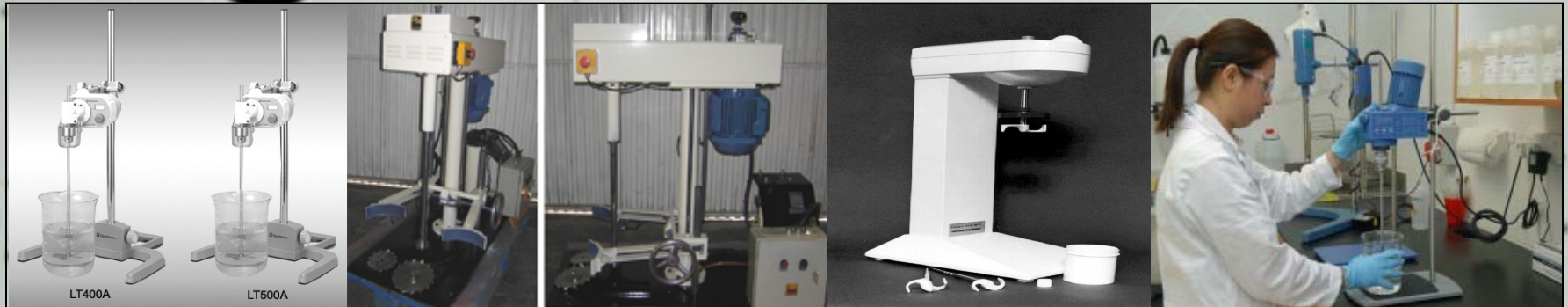
Método de Goma Seca y Goma Húmeda



EQUIPOS EMPLEADOS EN LA PREPARACIÓN DE EMULSIONES

Agitadores

Los agitadores constan de una serie de hélices dispuestas en una varilla, aunque el grado de agitación esta controlado por la velocidad de rotación de la hélice, el flujo del líquido también depende del tipo de hélice utilizado, su posición en el recipiente, el tamaño de éste y su geometría.



EQUIPOS EMPLEADOS EN LA PREPARACIÓN DE EMULSIONES

Agitadores

Los agitadores más sencillos pueden utilizarse cuando la viscosidad de la mezcla es baja. Los agitadores mecánicos tipo turbina se emplean cuando se necesita una agitación más energética o si la viscosidad es moderada.



EQUIPOS EMPLEADOS EN LA PREPARACIÓN DE EMULSIONES

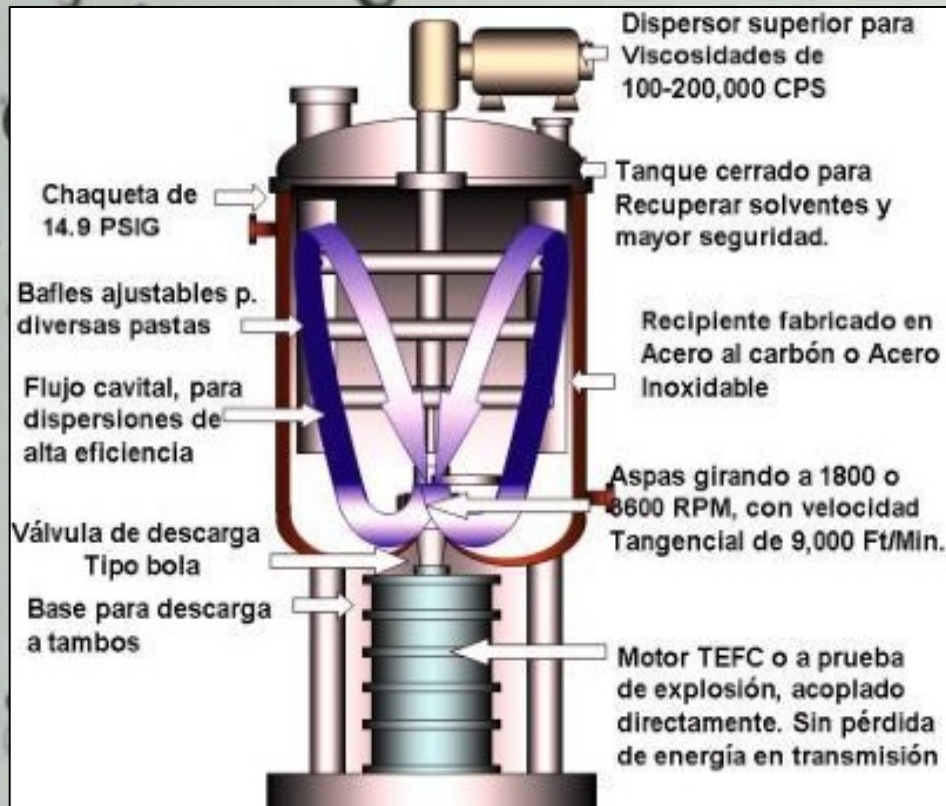
Mezcladores mecánicos

Son equipos que poseen una hélice propulsada por un motor eléctrico. Los mezcladores a turbina poseen varias palas rectas o curvas montadas en un eje central..

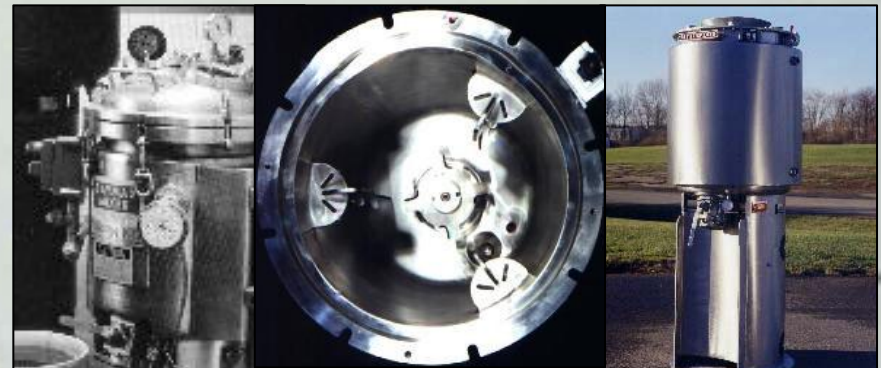


EQUIPOS EMPLEADOS EN LA PREPARACIÓN DE EMULSIONES

Mezcladores a propulsión de alta potencia



Son inmersos tanques con sistemas propulsores, deflectores y paletas. Construidos de manera que el contenido del tanque pueda ser calentado o enfriado durante el proceso de producción.



EQUIPOS EMPLEADOS EN LA PREPARACIÓN DE EMULSIONES

Molinos coloidales

Estos equipos funcionan mediante la succión de la mezcla líquida a través de una abertura estrecha entre un rotor que gira a alta velocidad y otra pieza estática, se utilizan para disminuir y homogeneizar el tamaño de las gotículas de las emulsiones.



EQUIPOS EMPLEADOS EN LA PREPARACIÓN DE EMULSIONES

Homogeneizadores

Estos equipos fuerzan a la emulsión pasar a través de un orificio a presiones elevadas. Las intensas turbulencias y fuerzas de cizallas creadas contribuyen a la emulsificación.



EQUIPOS EMPLEADOS EN LA PREPARACIÓN DE EMULSIONES

Dispositivos ultrasónicos

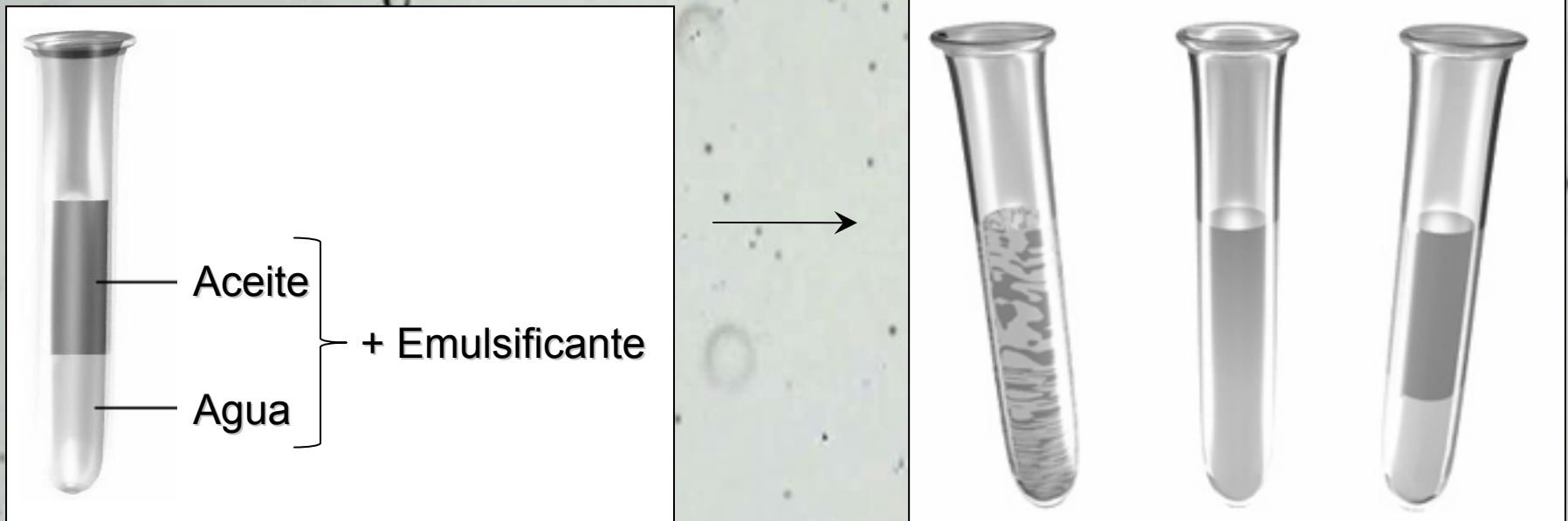
Con estos equipos se obtienen emulsiones por medio de vibraciones ultrasónicas. Un oscilador de alta frecuencia se conecta a dos electrodos entre los cuales se coloca una placa de cuarzo.



INESTABILIDAD DE LAS EMULSIONES

Proceso Disperso para la Formación de Gotitas

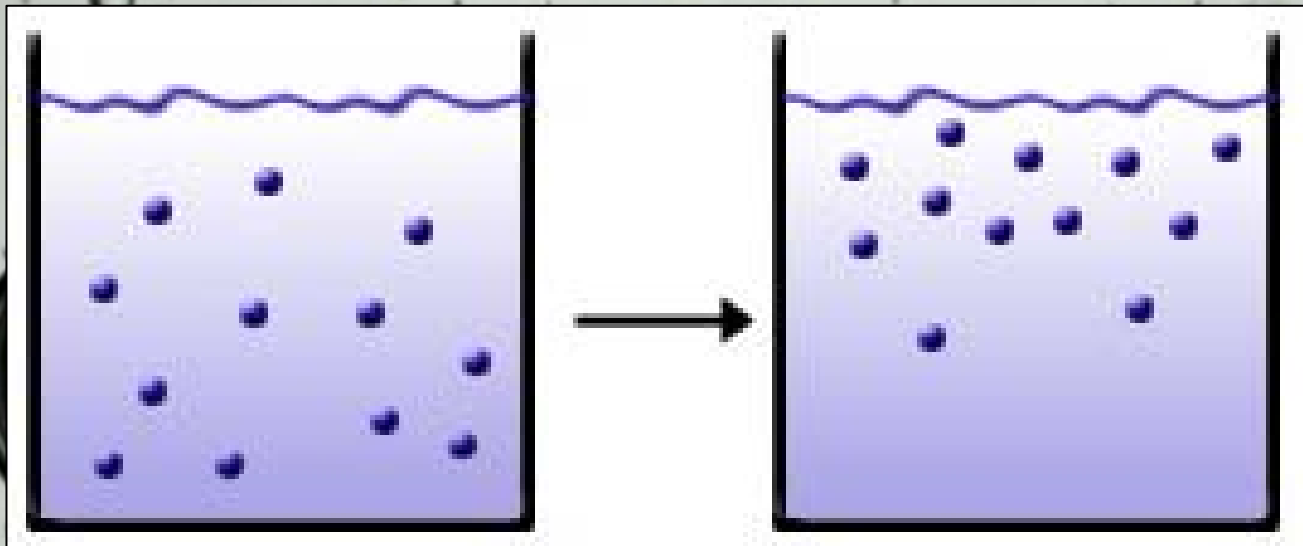
Dispersión de un líquido en otro como gotitas



Combinación de gotas para formar los líquidos iniciales

INESTABILIDAD DE LAS EMULSIONES

Cremado sedimentación (Proceso Reversible)

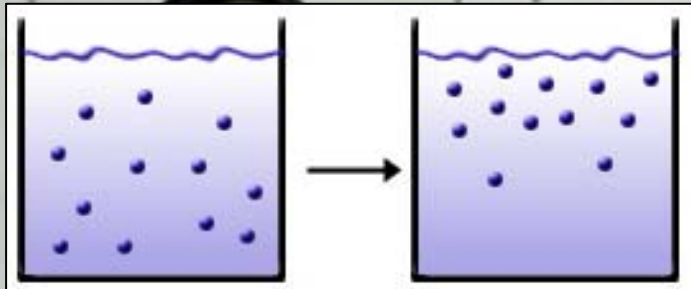


Movilización (acendente o descendente) de gotículas. Se debe a la diferencias en densidades entre las fases, hay una tendencia de las gotículas de fase oleosa (O/W) a concentrarse en la parte superior de la emulsión.

INESTABILIDAD DE LAS EMULSIONES

Cremado sedimentación (Proceso Reversible)

Ley de Stokes



$$v = \frac{2 r^2 (d_i - d_e)g}{9\eta}$$

V = velocidad de las gotículas

r = radio de las gotículas

d_i = densidad fase interna

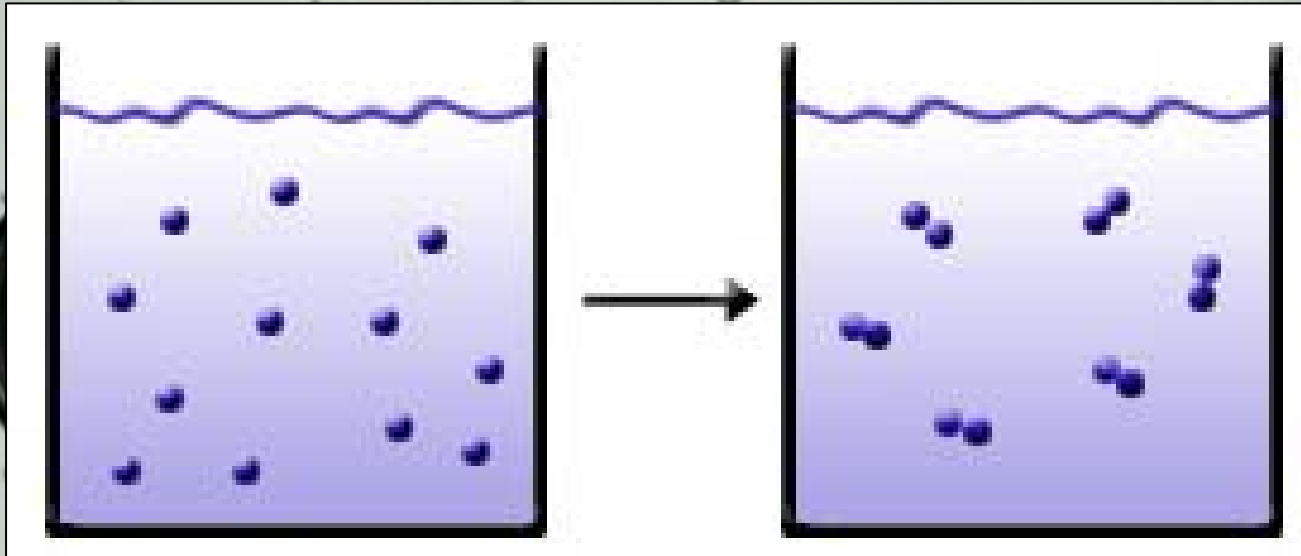
d_e = densidad fase externa

G = gravedad

η = viscosidad

INESTABILIDAD DE LAS EMULSIONES

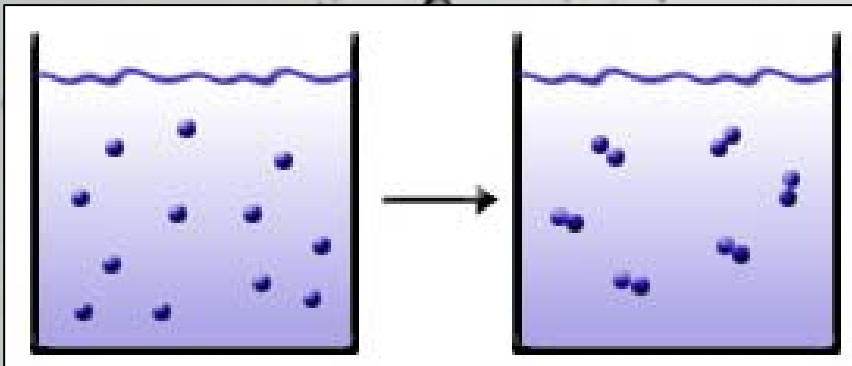
Floculación (Proceso Reversible)



Se define como un proceso por el cual dos o más gotas se agregan sin perder su identidad individual.

INESTABILIDAD DE LAS EMULSIONES

Floculación (Proceso Reversible)

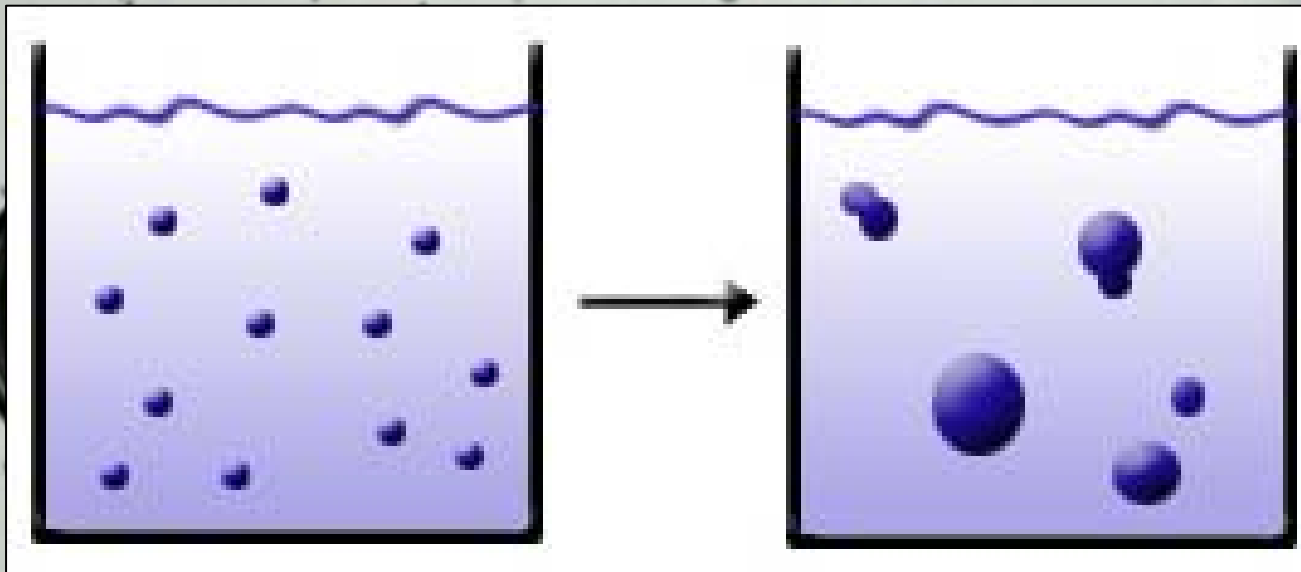


El proceso de la floculación está controlado por un equilibrio global entre las fuerzas de atracción y repulsión.

La floculación es un fenómeno complejo y depende del tamaño, del tipo y la cantidad de macromoléculas presentes en el sistema.

INESTABILIDAD DE LAS EMULSIONES

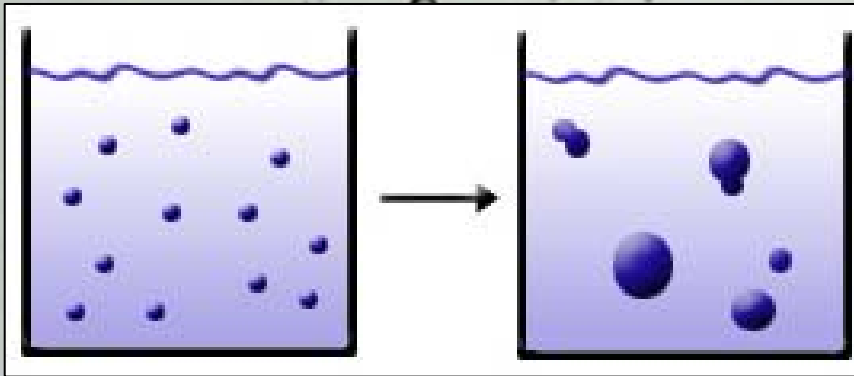
Coalescencia (Procesos Irreversible)



Es la fusión de los aglomerados en una gran gota o en gotas. Una vez que los agregados han experimentado la coalescencia, y se ha producido la separación de fases, es imposible volver a formar la emulsión.

INESTABILIDAD DE LAS EMULSIONES

Coalescencia (Procesos Irreversible)

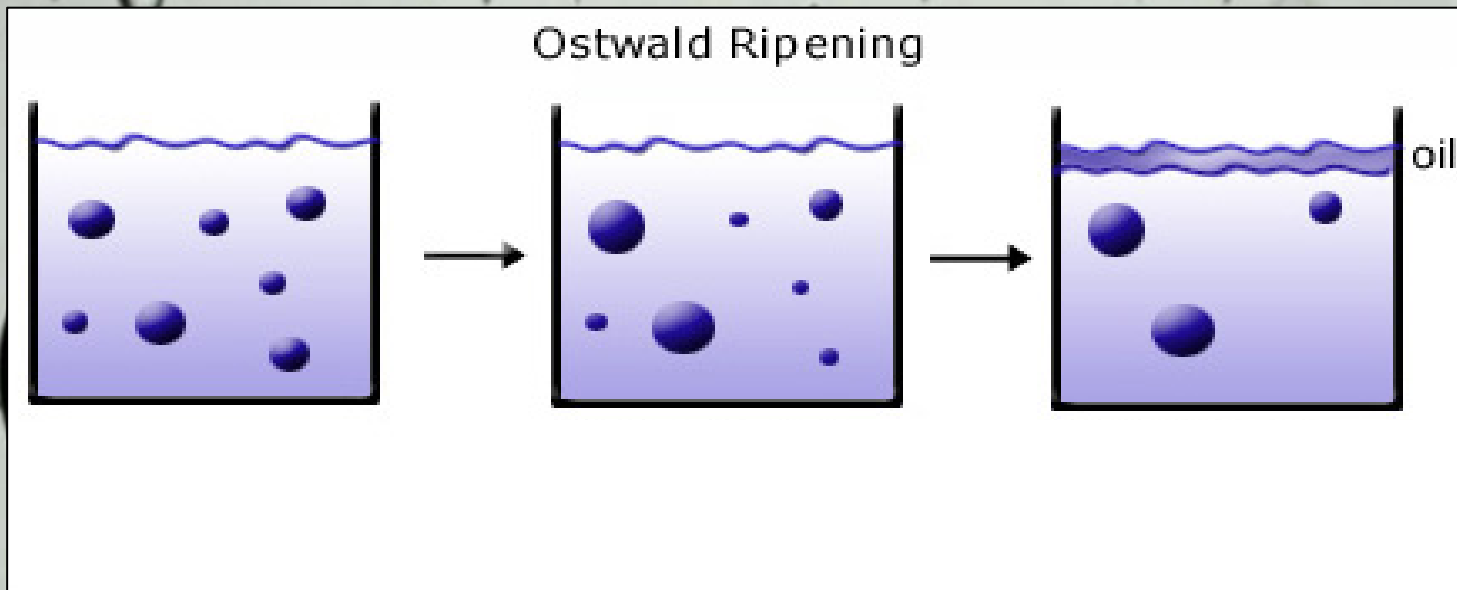


- Viscosidad de la fase externa
- Volumen de la fase externa
- Volumen de la fase interna
- Fuerzas de adhesión
- Fuerzas de colisión

Se evita aumentando la concentración del agente emulsificante o cambiándolo por uno mejor.

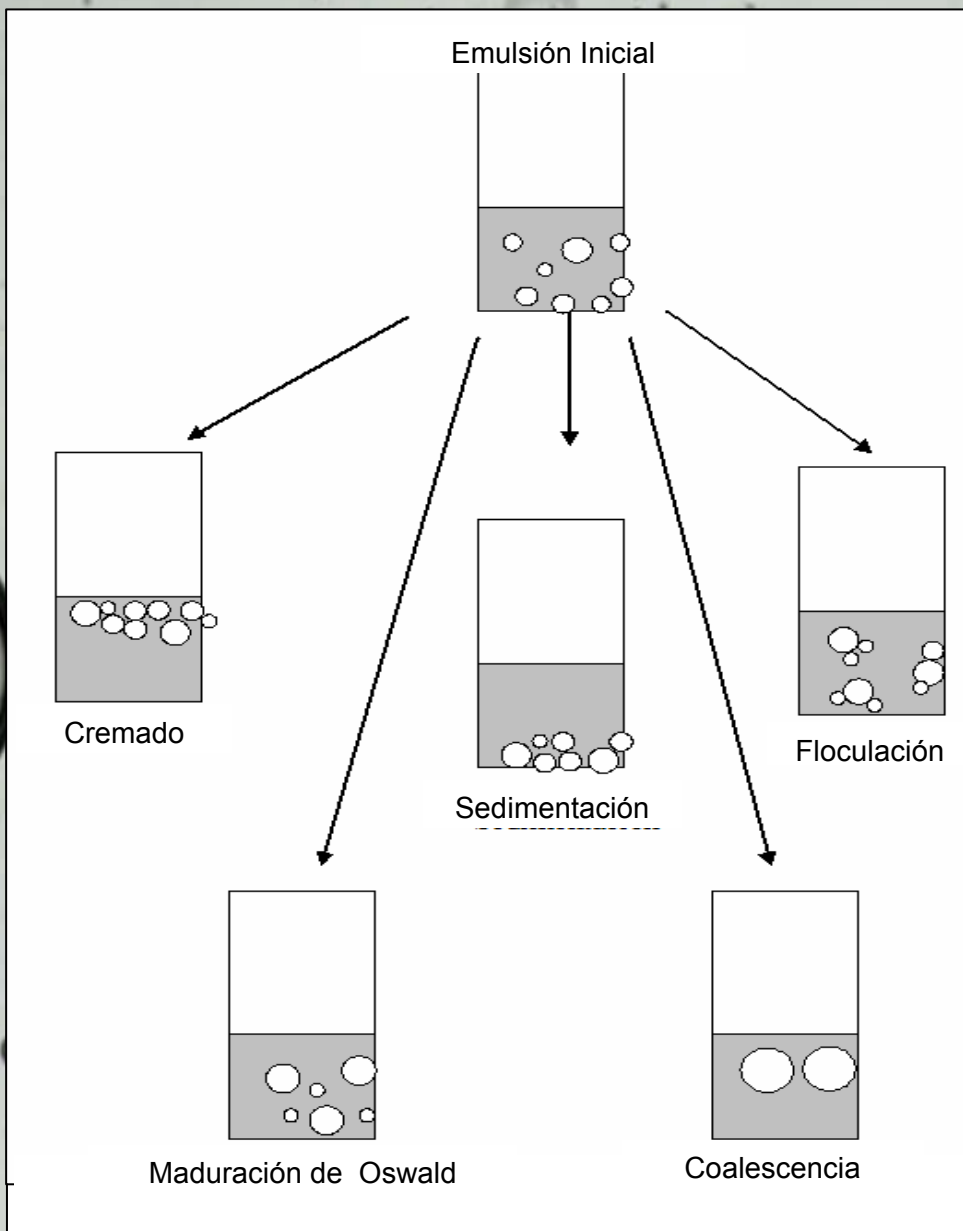
INESTABILIDAD DE LAS EMULSIONES

Maduración de Ostwald



Las colisiones entre las dos gotas pueden llevar a una gota más grande y una gota más pequeña. Las gotas cada vez son más pequeñas y pueden llegar a solubilizarse en el medio continuo.

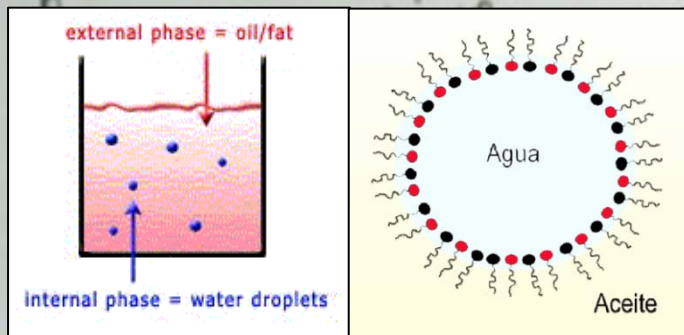
INESTABILIDAD DE LAS EMULSIONES



INESTABILIDAD DE LAS EMULSIONES

Inversión de Fases

Agente Emulsificante Hidrofóbico + RFV = 74 % FI : 26 % FE = W/O

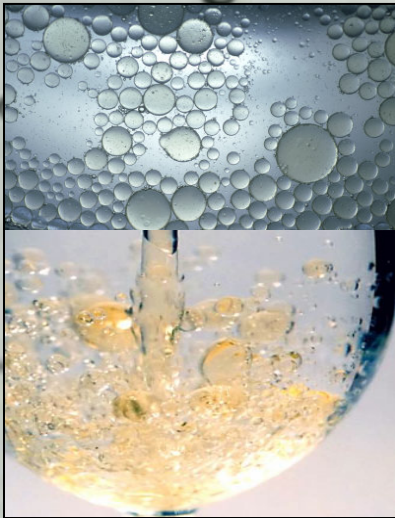


Emulsión O/W { 80 % FI : 20 % FE

Esta inestabilidad puede ser debida al agregado de electrolitos, a la superación de la relación fase volumen, el uso de HLB intermedios y la técnica de manufactura.

MÉTODOS UTILIZADOS PARA DETERMINAR EL TIPO DE EMULSIÓN

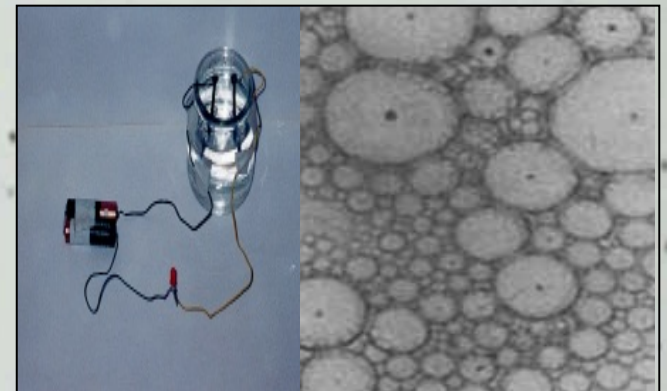
Prueba de dilución



Este método se basa en que una emulsión O/W puede diluirse con agua y una emulsión W/O con aceite. La prueba se mejora si el agregado de agua o aceite se observa con el microscopio.

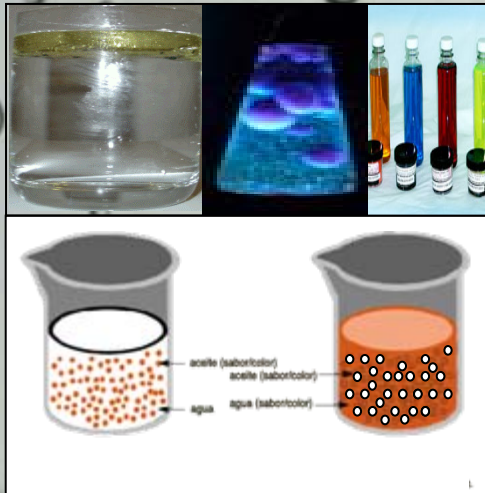
Una emulsión en la cual la fase continua es acuosa puede esperarse que posea una conductividad mucho mayor que otra cuya fase continua es un aceite.

Prueba de conductividad



MÉTODOS UTILIZADOS PARA DETERMINAR EL TIPO DE EMULSIÓN

Prueba de solubilidad del colorante



El añadido de un colorante (de solubilidad conocida) a una emulsión y la observación de esta en el microscopio permite observar la distribución del colorante (si el colorante soluble en agua y ha sido captado por la fase continua, estamos en presencia de una emulsión O/W).

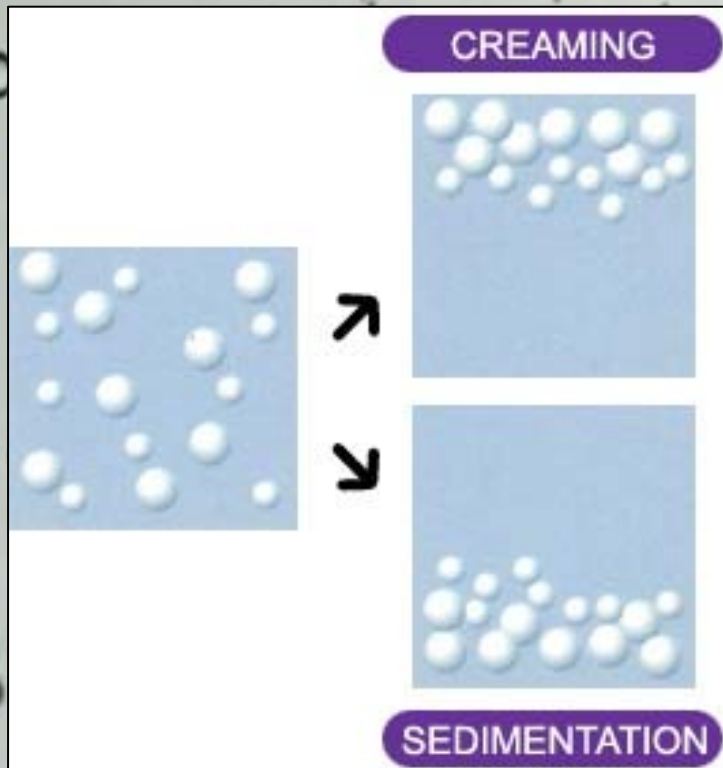
Prueba de fluorescencia

Los aceites flúórese bajo la luz UV.



MÉTODOS UTILIZADOS PARA DETERMINAR EL TIPO DE EMULSIÓN

Prueba de dirección del cremado



Para emulsiones O/W el cremado de la emulsión será ascendente, (la densidad de la fase interna es menor que la densidad de la fase externa).

Para emulsiones W/O el cremado será descendente, (la densidad de la fase interna es mayor que la densidad de la fase externa).

AGREGADO DE ANTIOXIDANTES

Son sustancias que retardan la degradación oxidativa de otras sustancias, como ranciedad (o autooxidación) de los aceites y grasas, que se hace evidente con el desarrollo de colores y olores desagradables.

Para seleccionar el antioxidante hay que tomar en cuenta:

Que su uso este autorizado, a la concentración requerida, por la vía de administración correspondiente.

La compatibilidad con los ingredientes.

El coeficiente de reparto y el grado de inclusión en micelas de tensoactivo.

La adsorción por las paredes del envase.

AGREGADO DE ANTIOXIDANTES



Vista frontal de dos emulsiones con hidroquinona al 5 % en base de Beeler, sin antioxidante. A la izquierda la emulsión una vez elaborada. A la derecha la emulsión al cabo de 48 horas de haber sido elaborada.

AGREGADO DE PRESERVATIVOS

Sustancia capaz de impedir que los microorganismos que puedan llegar accidentalmente a las preparaciones durante el proceso de elaboración o durante su uso y se multipliquen hasta valores que representen problemas para para la formulación o el consumidor.

CARACTERÍSTICAS DE UN PRESERVATIVO IDEAL

- ✓ Debe tener un amplio espectro de actividad, contra bacterias, hongos y levaduras.
- ✓ Debe ser efectivo y estable en un amplio rango de pH.
- ✓ Debe ser compatible con otros ingredientes de la formulación y con los materiales del envase.
- ✓ No debe afectar las propiedades físicas de la formulación (por ejemplo: color, olor, viscosidad, textura, etc.).
- ✓ No debería producir ninguna interacción con los demás componentes de la fórmula que pueden alterar el aspecto, textura o aroma de la fórmula.
- ✓ Inerte frente a equipos.
- ✓ Efectivo a bajas concentraciones.

CARACTERÍSTICAS DE UN PRESERVATIVO IDEAL

- ✓ Debe tener un coeficiente de partición O/W conveniente para asegurar una concentración efectiva del preservativo en la fase acuosa de la preparación.
- ✓ Debe inactivar rápidamente suficientes microorganismos como para prevenir la adaptación microbiana al sistema preservativo.
- ✓ Debe ser seguro para el uso, no debe ser irritante, sensibilizante o tóxico al paciente.
- ✓ Debe cumplir con las regulaciones gubernamentales.
- ✓ Debe ser económico.
- ✓ No volátil.
- ✓ Estable a altas temperaturas.

AGREGADO DE PRESERVATIVOS

Factores que afectan la actividad de los preservativos



Efecto de la concentración

Concentraciones elevadas pueden generar reacciones tóxicas e irritantes sobre los tejidos vivos. Concentraciones bajas pueden ser efectivas para inhibir el crecimiento microbiano.

AGREGADO DE PRESERVATIVOS

Factores que afectan la actividad de los preservativos



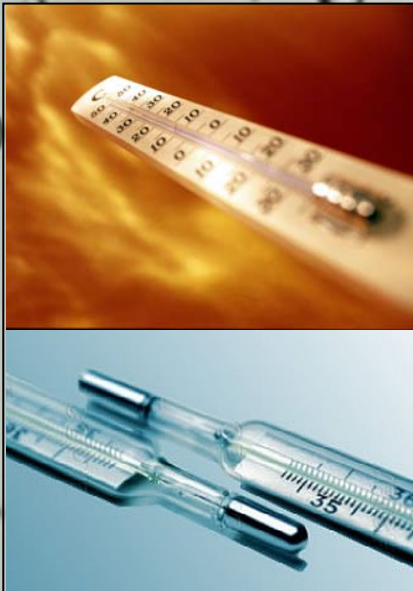
Efecto del pH

El estado iónico de muchos preservativos es importante ya que la actividad de éste se ve influenciada por la presencia de especies iónicas y no iónicas.

La baja actividad antimicrobiana de las especies ionizadas de los ácidos orgánicos se atribuye a su baja solubilidad en lípidos.

AGREGADO DE PRESERVATIVOS

Factores que afectan la actividad de los preservativos



Efecto de la temperatura

La temperatura puede afectar el estado metabólico de los microorganismos y la interacción de los preservativos con otros ingredientes de la formulación.

Es uno de los factores ambientales más importantes que influyen sobre el crecimiento y supervivencia de los microorganismos.

AGREGADO DE PRESERVATIVOS

Factores que afectan la actividad de los preservativos



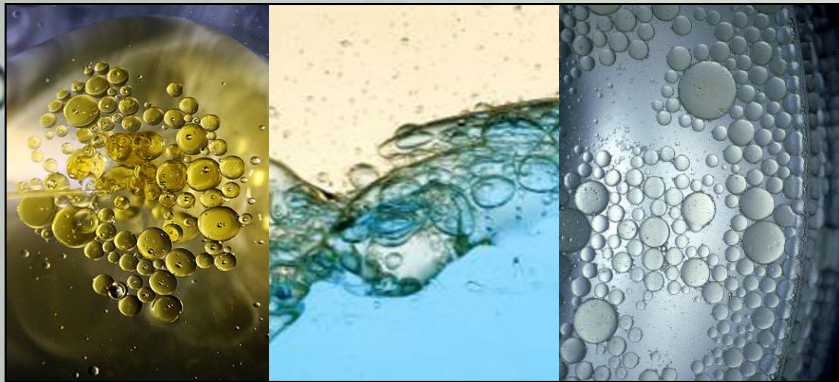
Efecto de partición

Los preservativos se distribuyen entre la fase oleosa y la acuosa. Sin embargo, los microorganismos pueden vivir y multiplicarse en la fase acuosa, es necesario que en ella se mantenga una concentración adecuada.

Los preservativos se repartirán entre las fases oleosas y acuosas de acuerdo con su coeficiente de partición.

AGREGADO DE PRESERVATIVOS

Factores que afectan la actividad de los preservativos



Efecto de partición

$$C_w = \frac{C (\theta + 1)}{K_w^\circ \theta + 1}$$

Donde: C_w es la concentración del agente preservativo, C representa la concentración total del preservativo, K_w° es el coeficiente de partición aceite/agua, y θ es la relación aceite/agua.

$$K_w^\circ = (\text{Aceite}) / (\text{Agua})$$

ENVASE Y EMPAQUE

Empaque Primario

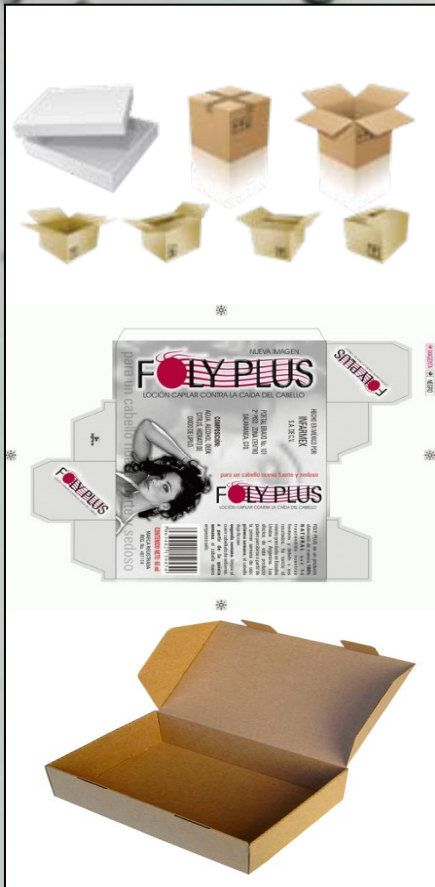


Debe estar diseñado para permitir la salida del contenido de manera apropiada y siempre se encuentra en contacto directo con la formulación.

- ✓ No debe reaccionar con la formulación.
- ✓ No se debe producir ni absorción, ni adsorción de componentes de la formulación sobre el mismo.
- ✓ No debe afectar la identidad, estabilidad, seguridad, potencia o calidad de la formulación.
- ✓ Proporciona protección adecuada a la formulación.

ENVASE Y EMPAQUE

Empaque Secundario



Contiene al empaque primario, conocido por el consumidor como estuche, caja y le confiere propiedades de protección físicas y/o mecánicas.

Provee áreas apropiadas para su identificación, publicidad y marketing. Proporcionar al medicamento protección física (golpes, caídas, presión) Garantizar su inviolabilidad. Puede describir su uso, instrucciones, fecha de vencimiento, lote, etc.

CONTROLES DE PRODUCTO EN PROCESO Y TERMINADO

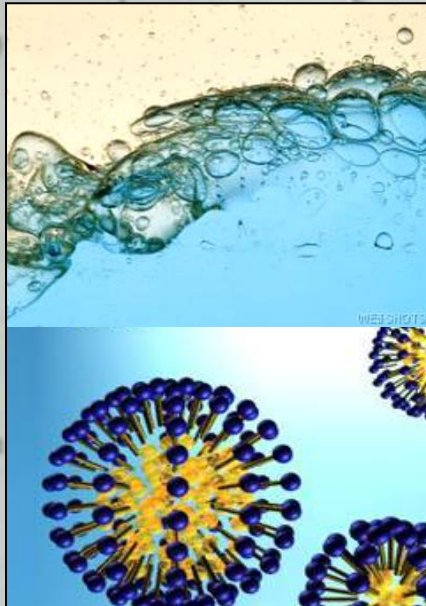
Examen macroscópico (Estabilidad Física)



Se realiza sobre la fórmula recién preparada y tras su almacenamiento en condiciones drásticas. En este ensayo se evalúa el aspecto y la apariencia una vez elaborada la formulación y después de su almacenamiento en condiciones drásticas.

CONTROLES DE PRODUCTO EN PROCESO Y TERMINADO

Determinación del signo de la emulsión (Estabilidad Física)

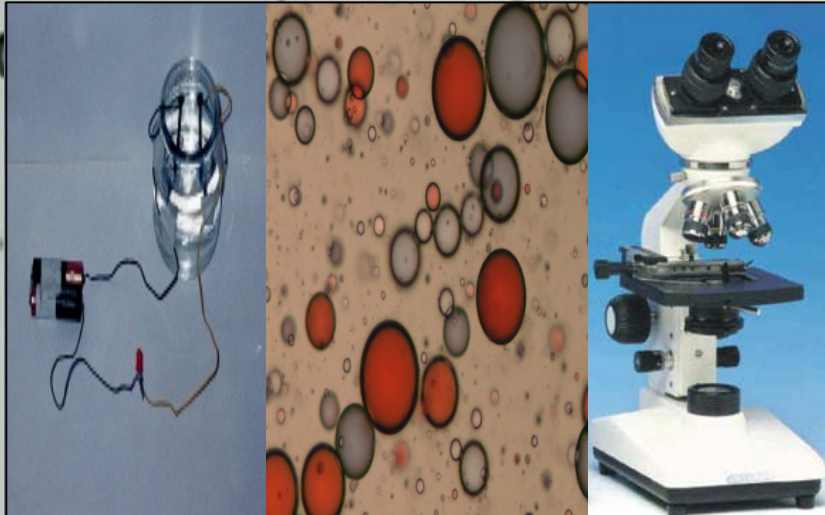


Se determina mezclando un volumen pequeño de la emulsión con agua; si se incorpora fácilmente es indicativo que la fase externa es acuosa.

De la misma manera, una emulsión W/O se mezcla fácilmente con aceite y no con agua.

CONTROLES DE PRODUCTO EN PROCESO Y TERMINADO

Determinación del signo de la emulsión (Estabilidad Física)

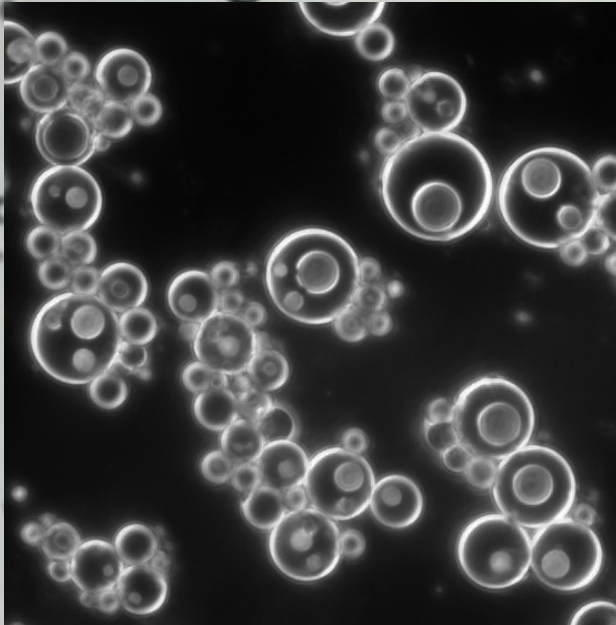


Una variable es la incorporación de un colorante, ya sea hidrosoluble o liposoluble, y con la ayuda del microscopio se determina cuál es la fase externa.

La conductividad eléctrica de las emulsiones también sirve para determinar su signo.

CONTROLES DE PRODUCTO EN PROCESO Y TERMINADO

Determinación del tamaño del glóbulo (Estabilidad Física)



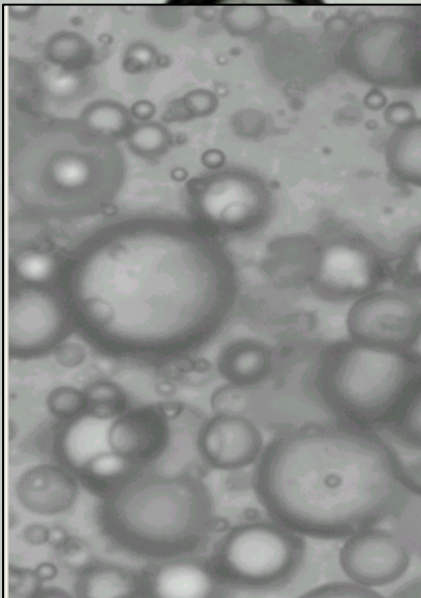
La determinación del tamaño de glóbulo se realiza sobre la formulación una vez elaborada y tras su almacenamiento.

Un aumento del tamaño de la gota indica la existencia de procesos de coalescencia, y por tanto, la inestabilidad de la emulsión en el tiempo.

CONTROLES DE PRODUCTO EN PROCESO Y TERMINADO

Determinación del tamaño del glóbulo (Estabilidad Física)

Así determinando los cambios del tamaño de gota es posible evaluar la estabilidad en el tiempo de una emulsión.



Para la determinación del tamaño se puede usar varias técnicas:

- La microscopia.
- El examen microscópico.
- El contadores Coulter.
- Medición de la difracción de luz láser.

CONTROLES DE PRODUCTO EN PROCESO Y TERMINADO

Propiedades reológicas (Estabilidad Física)



La viscosidad desempeña un papel importante en la elaboración de las formas farmacéuticas al igual que en su aplicación por parte del paciente (aceptación).

Es recomendable que una emulsión posea propiedades tixotrópicas. Es decir que la viscosidad sea alta a bajas velocidades de cizalla y que disminuya a elevadas velocidades de cizalla (minimizar fenómenos de cremado y coalescencia durante el almacenamiento).

CONTROLES DE PRODUCTO EN PROCESO Y TERMINADO

Propiedades reológicas (Estabilidad Física)

Existe una relación proporcional entre la fracción de volumen de la fase interna y la viscosidad aparente.



Al aumentar la concentración de la fase interna, se producen más interferencias entre las gotas, incrementa la viscosidad.



Inversión de fase en la emulsión



Disminución de la viscosidad.

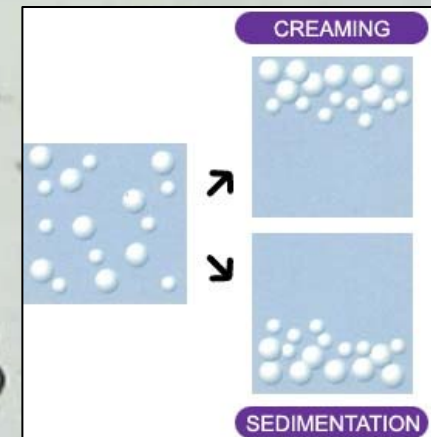
CONTROLES DE PRODUCTO EN PROCESO Y TERMINADO

Determinación de la velocidad de cremado o coalescencia por centrifugación. (Estabilidad Física).



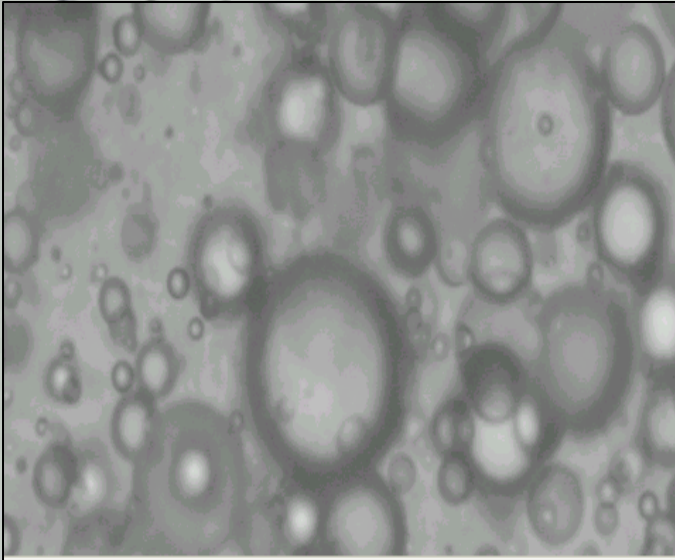
Este ensayo se utiliza principalmente para evaluar la estabilidad de las emulsiones durante las etapas de preformulación y almacenamiento.

Generalmente se fijan las revoluciones por minuto, el tiempo y la temperatura de centrifugación, y se considera que la emulsión es estable si tras el centrifugado no se observan cambios.



CONTROLES DE PRODUCTO EN PROCESO Y TERMINADO

Agitación (Estabilidad Física)



La agitación aporta energía a las gotas de la emulsión de forma que se favorece la coalescencia.

Aunque no se usa como test estándar, la agitación incluso manual a temperatura ambiente puede ser un elemento valioso en los estudios de formulación.

CONTROLES DE PRODUCTO EN PROCESO Y TERMINADO

Determinación del pH (Estabilidad Física)



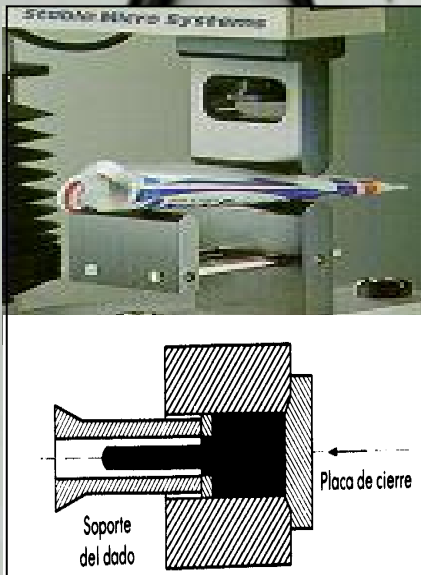
Es importante determinar si se producen alteraciones de pH con el tiempo las cuales pueden ser el resultado de reacciones de inestabilidad en la formulación.

Los emulsificantes no iónicos pueden contener en algunos casos impurezas de jabones alcalinos que originen inestabilidades si se produce una acidificación durante el almacenamiento.

CONTROLES DE PRODUCTO EN PROCESO Y TERMINADO

Determinación del punto de la gota y de la fuerza de extrusión (Estabilidad Física).

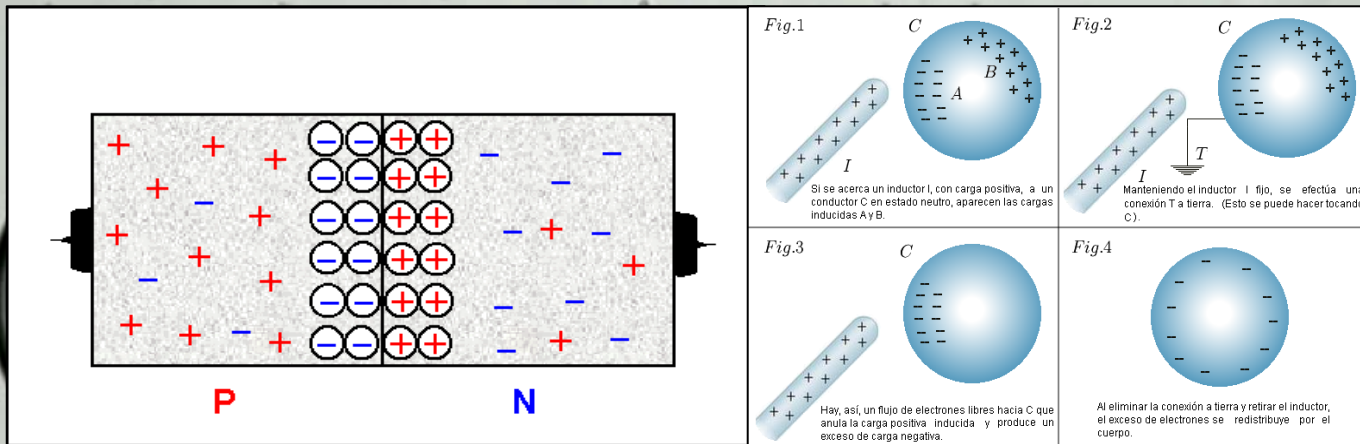
Se aplica únicamente a emulsiones de elevada consistencia.



Consiste en determinar la fuerza que hay que aplicar sobre un tubo que contiene la emulsión para que se produzca la expulsión de la misma.

CONTROLES DE PRODUCTO EN PROCESO Y TERMINADO

Medida del potencial Z (Estabilidad Física)



Se evalúa a través de la medida de propiedades electroforéticas, estudiándose el movimiento de las gotas bajo el efecto de un campo eléctrico (procesos de floculación).

CONTROLES DE PRODUCTO EN PROCESO Y TERMINADO

Estudios de estabilidad natural y acelerado (Estabilidad Física)



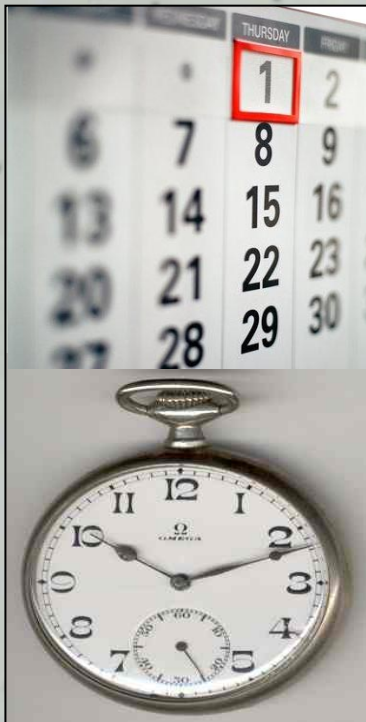
Las pruebas de estabilidad deben ser conducidas bajo condiciones que permitan obtener informaciones útiles en el menor tiempo posible.

De allí que se deben colocarse muestras en condiciones normales del ambiente y en condiciones que aceleren los cambios posibles a ocurrir durante el tiempo de validez.

CONTROLES DE PRODUCTO EN PROCESO Y TERMINADO

Estudios de estabilidad natural y acelerado (Estabilidad Física)

Los estudios de estabilidad acelerados están diseñados con el objeto de acelerar el envejecimiento: incrementar la rata de degradación o provocar cambios físicos en una substancia o un producto, bajo condiciones moderadamente elevadas de temperatura y humedad.



Sirve para predecir el comportamiento en condiciones normales de almacenamiento.

CONTROLES DE PRODUCTO EN PROCESO Y TERMINADO

Estudios de estabilidad natural y acelerado (Estabilidad Física)



Es importante notar, que los cambios físicos observados en los estudios acelerados no siempre son predictivos de cambios físicos que ocurrirán en las condiciones normales de almacenamiento, pero son un alerta sobre lo que pudiera ocurrir al producto.

CONTROLES DE PRODUCTO EN PROCESO Y TERMINADO

Estudios de estabilidad natural y acelerado (Estabilidad Física)

La velocidad de una reacción química está influenciada por la temperatura, de acuerdo con la ley de Arrhenius:

$$k = A e^{-E_a/RT}$$

En donde:

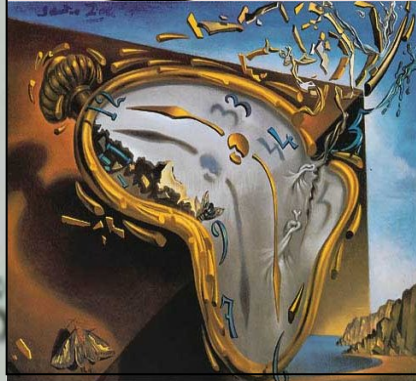
k= velocidad de reacción

A= termino pre-exponencial de probabilidades

E_a = Energía de activación

R= constante universal de los gases

T= temperatura expresada en grados absolutos



CONTROLES DE PRODUCTO EN PROCESO Y TERMINADO

Estudios de estabilidad natural y acelerado (Estabilidad Física)



De acuerdo con los principios de la ley de Arrhenius, un producto se descompone a una velocidad que está relacionada con la temperatura de almacenamiento.

El aumento de la temperatura aumenta la velocidad de la reacción química.

CONTROLES DE PRODUCTO EN PROCESO Y TERMINADO

Estudios de estabilidad natural y acelerado (Estabilidad Física)

En la actualidad los para fijar un periodo de validez de un medicamento debe seguirse los lineamientos establecidos por el Documento Q1F: “Stability Data Package for Registration Applications in climatic zones III and IV”

Estudio	Condiciones de almacenamiento	Tiempo mínimo para el estudio
Natural	30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	12 meses
Acelerado	40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH	6 meses

CONTROLES DE CALIDAD

Controles Microbiológicos (Materia Prima y Producto Terminado).

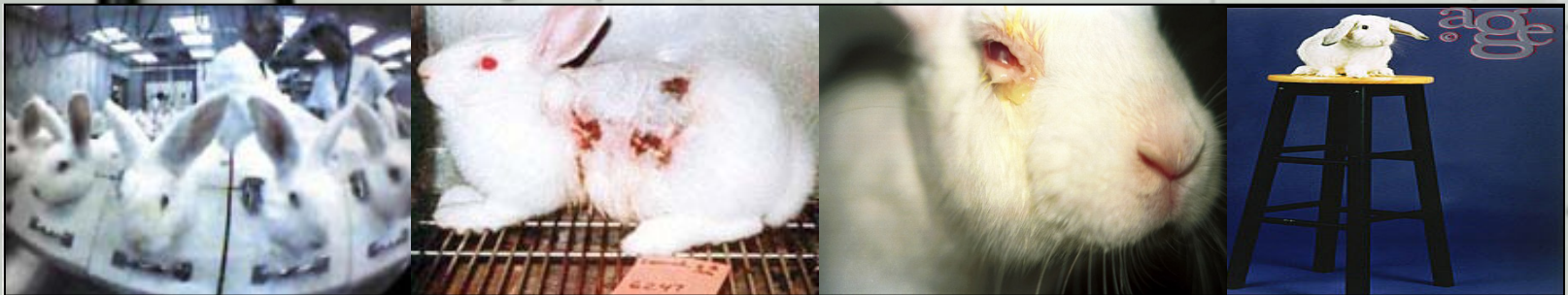
Son los ensayos microbiológicos que se realizan a lo largo del proceso de fabricación y una vez que este halla concluido (producto terminado), para determinar la presencia de contaminación microbiana. El método analítico a utilizar en dicha determinación debe estar descrito en la USP.



CONTROLES DE CALIDAD

Controles Biológicos y Toxicológicos (Producto Terminado).

Estos ensayos biológicos son realizados sobre animales, su objetivo fundamental es evaluar la inocuidad de la preparación en el animal de experimentación, los resultados obtenidos en estos análisis son extrapolados a los seres humanos.



Los métodos diseñados por Draize Woodard y Calvery para los estudios de irritación y toxicidad de distintas sustancias de aplicación tópica son validas para la apreciación de la irritación dérmica de preparados dermatológicos.

DISPENSACIÓN



- ✓ Agítese antes de usar.
- ✓ Uso indicado o externo.
- ✓ Si observa separación de fase desechar.
- ✓ Si termina el tratamiento y sobra remanente deséchelo
- ✓ Uso individualizado.
- ✓ Si observa alguna reacción desfavorable suspenda su uso y consulte al medico.
- ✓ Manténgalo fuera del alcance de los niños.
- ✓ Almacene a temperaturas menores de 30° C.



Gracias..