

43



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

"ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA PARA TRES EMULSIONES COSMÉTICAS"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A :
ADRIANA ZAMACONA MUCIÑO

ASESORES: DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
Q.F.B. SERGIO ARTURO GALINDO RODRÍGUEZ

CUAUTITLÁN IZCALLI EDO. DE MÉXICO

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

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

UNIVERSIDAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

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

ATIN: Q. Ma. del Carmen Garcia Mijares
 Jefe del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la F.E.S. - C.

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

Estudio de estabilidad acelerada para tres emulsiones cosméticas.

que presenta la pasante: Adriana Zamacona Muciño

con numero de cuenta: 9352583-3 para obtener el TITULO de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI FAZA HASLARA EL ESPIRITU"

Cuatitlan Izcalli, Edo. de Méx., a 29 de Enero de 2001

PRESIDENTE D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez

VOCAL Dr. David Quintanar Guerrero

SECRETARIO M.en C. Efrén Hernández Baltazar

PRIMER SUPLENTE M.en C. Rafael Villalobos García

SEGUNDO SUPLENTE Q.F.B. Enrique Amador González

Dedicatorias

*Gracias Dios mío y Virgen Santísima,
por que nunca me han desamparado y por
ustedes soy*

*A ustedes **papi** y **mami**, por los valores de
integridad que siempre me han inculcado
con su ejemplo, su guía, su Bendición y
sobretudo por estar siempre conmigo
Ustedes fueron la pieza fundamental para
alcanzar éste éxito. Gracias por ser los
mejores padres que Dios me pudo dar. Los
amo.*

Amis y Pepe

*Gracias por su amor, su comprensión, sus
apapachos y por acompañarme en mis
éxitos y fracasos, ayudándome siempre en
todo lo que estuvo en sus manos. Los
quiero mucho.*

*Carlos, te agradezco tu amistad y tu
apoyo desde que te conocí.*

*A mis **abuelitos Pepe** y **Serapia**, por que
sé que desde donde están nunca me dejan
sola. No los olvidaré.*

*A **abuelito Luis** y **abuelita Nena**, por
sus consejos, sus ganas de vivir y por estar
siempre al pendiente de nosotros. Los
quiero mucho.*

*A ustedes **Juanita** y **Nelly**, por que a
pesar del tiempo siguen regalándome su
amistad, cariño y apoyo.*

*A ti Yola, porque nuestra amistad
sobrepasa la distancia. Y por que siempre
estuviste al pendiente de mis ratas
rejuvenecidas.*

*Gracias Vero y Rosy, por llegar a mí con
esa gran amistad y sonrisa al final de éste
proyecto*

*Adriana y Blanca, mil gracias por ser
las amigas que son y enseñarme que somos
un complemento. Y lo prometido es deuda
cando los ... llegan a ser .*

*A la XX^{ava} Generación de Q.F.B.,
especialmente a Alberto, Ale, Angélica,
Arcelia, Claudia (mi 2da. Madre), Inés,
Leiy, Lidia, Mariela, Mary y Ofe, por
ser los amigos que son y por siempre estar
conmigo. Los quiero.*

Agradecimientos

Al Dr. David Quintanar y a la Dra. Adriana Ganem, por recibirme con los brazos abiertos enseñándome que el tener conocimientos y calidad humana no están peleados.

Al Q.F.B. Sergio Galindo, por ser el iniciador de este trabajo.

Al Dr. Abelardo Chávez por compartirnos sus conocimientos y apoyarme para la realización de mi tesis.

Al Ing. Gustavo Colín, por su amable recomendación, así como por su amistad.

Al Ing. Roberto Martínez, por brindarme su confianza, experiencia profesional y conocimientos, durante mi estancia en ARPONS S.A. de C.V.

A ARPONS S.A. de C.V. por las facilidades otorgadas para la realización de este trabajo.

A la SECCIÓN DE MICROSCOPIA ELECTRÓNICA de la FESC y en especial al Técnico Rodolfo Robles, por su asistencia en las fotografías requeridas para el trabajo.

Al M. en C. Rafael Villalobos por brindarme su ayuda en la revisión de este trabajo. Y por ser siempre para mí un buen amigo.

A los profesores del jurado D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez, Dr. David Quintanar Guerrero, M. en C. Efrén Hernández Baltazar, M en C Rafael Villalobos García y Q.F.B. Enrique Amador González, por que con su guía y disponibilidad ayudaron a la culminación de este trabajo.

*ESTUDIO DE ESTABILIDAD
ACCELERADA PARA TRES
EMULSIONES COSMÉTICAS*

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
Índice general.....	i
Índice de figuras.....	v
Índice de tablas.....	vii
Lista de abreviaturas.....	xi
Introducción.....	xii
I Marco teórico.....	1
1. Sistemas dispersos.....	1
1.1 Definición.....	1
1.2 Clasificación de los sistemas dispersos.....	2
1.2.1 Por el tamaño del sistema disperso.....	2
1.2.2 Por el estado de sus fases.....	3
1.2.3 Por su afinidad al medio de dispersión.....	4
1.2.3.1 Sistemas liófilos.....	4
1.2.3.2 Sistemas liófilos.....	5
2. Emulsiones.....	6
2.1 Definición.....	6
2.2 Generalidades.....	6
2.3 Emulsificación.....	7
2.4 Clasificación.....	8
2.4.1 Por su apariencia debida al tamaño de partícula.....	9
2.4.2 Por el tipo de la fase externa e interna.....	10
2.5 Estabilidad.....	11
2.5.1 Termodinámica de la emulsificación y de la coalescencia.....	11
2.5.2 Factores que afectan la estabilidad.....	12
2.5.2.1 Químicos.....	12
2.5.2.2 Físicos.....	13
2.5.2.3 Biológicos.....	13

2.5.3	Mecanismo de estabilización.....	14
2.5.4	Proceso de separación o descomposición del sistema emulsificado.....	15
2.5.4.1	Floculación.....	15
2.5.4.2	Coalescencia.....	16
2.5.4.3	Inversión de fases.....	18
2.6	Agentes emulsificantes.....	19
2.6.1	Definición.....	19
2.6.2	Generalidades.....	20
2.6.3	Clasificación.....	20
2.6.3.1	Por su mecanismo de acción.....	21
2.6.3.2	Por su comportamiento iónico.....	22
2.6.4	Usos de los agentes activos de superficie.....	23
3.	Emulsiones cosméticas.....	24
3.1	Los surfactantes en las emulsiones cosméticas.....	26
3.2	Factores físicos que influyen en la fabricación de emulsiones cosméticas.....	29
3.3	Estudios de estabilidad en emulsiones cosméticas.....	30
3.3.1	Estabilidad a diferentes temperaturas.....	32
3.3.2	Estabilidad microbiológica.....	34
3.3.3	Determinación del tamaño de partícula.....	34
3.3.4	Determinación de la conductividad.....	35
3.3.4	Pruebas de centrifugación.....	35
II.	Objetivos.....	38
III.	Parte Experimental.....	39
1.	Métodos.....	39
1.1	Evaluaciones de control de calidad a materias primas.....	39
1.2	Procesos de manufactura de las emulsiones a analizar (CLN, CLS, CLX).....	39
1.3	Estudio de estabilidad acelerada para las formulaciones.....	43
1.3.1	Evaluaciones de control de calidad a producto terminado.....	44
1.3.1.1	Estabilidad por centrifuga.....	44
1.3.1.2	pH.....	45
1.3.1.3	Viscosidad.....	45

1.3.1.4	Gravedad específica.....	45
1.3.1.5	Apariencia.....	46
1.3.1.6	Color.....	46
1.3.1.7	Olor.....	47
1.3.1.8	Determinación del tipo de emulsión con colorantes.....	47
1.3.1.9	Determinación del tamaño de glóbulo por microscopía.....	47
IV.	Resultados y discusión.....	49
1.	Evaluaciones de control de calidad a materias primas.....	49
2.	Evaluaciones del estudio de estabilidad acelerada para la CLN.....	49
2.1	Estabilidad por centrifugación.....	50
2.2	pH.....	50
2.3	Viscosidad.....	53
2.4	Gravedad específica.....	55
2.5	Apariencia.....	58
2.6	Color.....	59
2.7	Determinación del tipo de emulsión con colorantes.....	59
2.8	Determinación del tamaño de glóbulo por microscopía.....	60
3.	Evaluaciones del estudio de estabilidad acelerada para la CLS.....	71
3.1	Estabilidad por centrifugación.....	71
3.2	pH.....	72
3.3	Viscosidad.....	74
3.4	Gravedad específica.....	76
3.5	Apariencia.....	78
3.6	Color.....	79
3.7	Determinación del tipo de emulsión con colorantes.....	79
3.8	Determinación del tamaño de glóbulo por microscopía.....	80
4.	Evaluaciones del estudio de estabilidad acelerada para la CLX....	92
4.1	Estabilidad por centrifugación.....	92
4.2	pH.....	93
4.3	Viscosidad.....	95
4.4	Gravedad específica.....	97
4.5	Apariencia.....	99

Índice

4.6 Color.....	100
4.7 Determinación del tipo de emulsión con colorantes.....	100
4.8 Determinación del Tamaño de Glóbulo por Microscopía.....	101
V. Conclusiones.....	116
VI. Referencias.....	118

ÍNDICE DE FIGURAS

No. Figura	Pág.
1 Representación gráfica del comportamiento del pH de la CLN a diferentes temperaturas.....	51
2 Representación gráfica del comportamiento de la viscosidad de la CLN a diferentes temperaturas.....	54
3 Representación gráfica del comportamiento de la gravedad específica de la CLN a diferentes temperaturas.....	56
4 Distribución de frecuencias del tamaño de glóbulo de la CLN sometida a una temperatura de 25° C.....	61
5 Distribución de frecuencias del tamaño de glóbulo de la CLN sometida a una temperatura de 38° C.....	63
6 Distribución de frecuencias del tamaño de glóbulo de la CLN sometida a una temperatura de 4° C.....	65
7 Representación gráfica comparativa de la frecuencia del tamaño de glóbulo a diferentes temperaturas para la CLN al día 0 y al día 90.....	67
8 Representación gráfica de la cinética de 1er. Orden para la CLN.....	70
9 Representación gráfica del comportamiento del pH de la CLS a diferentes temperaturas.....	73
10 Representación gráfica del comportamiento de la viscosidad de la CLS a diferentes temperaturas.....	75
11 Representación gráfica del comportamiento de la gravedad específica de la CLS a diferentes temperaturas.....	77

12	Distribución de frecuencias del tamaño de glóbulo de la CLS sometida a una temperatura de 25° C.....	81
13	Distribución de frecuencias del tamaño de glóbulo de la CLS sometida a una temperatura de 38° C.....	84
14	Distribución de frecuencias del tamaño de glóbulo de la CLS sometida a una temperatura de 4° C.....	86
15	Representación gráfica comparativa de la frecuencia del tamaño de glóbulo a diferentes temperaturas para la CLS al día 0 y al día 90.....	88
16	Representación gráfica de la cinética de 1er. Orden para la CLS.....	91
17	Representación gráfica del comportamiento del pH de la CLX a diferentes temperaturas.....	94
18	Representación gráfica del comportamiento de la viscosidad de la CLX a diferentes temperaturas.....	96
19	Representación gráfica del comportamiento de la gravedad específica de la CLX a diferentes temperaturas.....	98
20	Distribución de frecuencias del tamaño de glóbulo de la CLX sometida a una temperatura de 25° C.....	102
21	Distribución de frecuencias del tamaño de glóbulo de la CLX sometida a una temperatura de 38° C.....	104
22	Distribución de frecuencias del tamaño de glóbulo de la CLX sometida a una temperatura de 4° C.....	106
23	Representación gráfica comparativa de la frecuencia del tamaño de glóbulo a diferentes temperaturas para la CLS al día 0 y al día 90.....	108
16	Representación gráfica de la cinética de 1er. Orden para la CLX.....	110

ÍNDICE DE TABLAS

No.	Tabla	Pág.
1	Clasificación de los sistemas dispersos en función del estado de la fase dispersa y del medio de dispersión.....	4
2	Apariencia de las emulsiones en función del tamaño de partícula dispersada.....	10
3	Surfactantes utilizados en emulsiones cosméticas.....	27
4	Resultados de la prueba de centrifugación de los tres lotes de la CLN.....	50
5	Resultados medios de pH a diferentes temperaturas de la CLN.....	51
6	Resultados medios de viscosidad a diferentes temperaturas de la CLN.....	54
7	Resultados medios de la gravedad específica a diferentes temperaturas de la CLN.....	56
8	Evaluación de las propiedades organolépticas y tipo de emulsión de la CLN.....	58
9	Resultados de frecuencia del tamaño de glóbulo de la CLN sometida a una temperatura de 25° C.....	60
10	Resultados del diámetro aritmético de la CLN sometida a una temperatura de 25°C.....	62
11	Resultados de frecuencia del tamaño de glóbulo de la CLN sometida a una temperatura de 38° C.....	63

12	Resultados del diámetro aritmético de la CLN sometida a una temperatura de 38°C.....	64
13	Resultados de frecuencia del tamaño de glóbulo de la CLN sometida a una temperatura de 4°C.....	65
14	Resultados del diámetro aritmético de la CLN sometida a una temperatura de 4°C.....	66
15	Resultados comparativos del tamaño de glóbulo del día de análisis 0 al día 90 a las diferentes temperaturas de la CLN..	66
16	Resultados de la prueba de centrifugación de los tres lotes de la CLS.....	71
17	Resultados medios de pH a diferentes temperaturas de la CLS.....	72
18	Resultados medios de viscosidad a diferentes temperaturas de la CLS.....	74
19	Resultados medios de la gravedad específica a diferentes temperaturas de la CLS.....	76
20	Evaluación de las propiedades organolépticas y tipo de emulsión de la CLS.....	78
21	Resultados de frecuencia del tamaño de glóbulo de la CLS sometida a una temperatura de 25° C.....	80
22	Resultados del diámetro aritmético de la CLS sometida a una temperatura de 25°C.....	81
23	Resultados de frecuencia del tamaño de glóbulo de la CLS sometida a una temperatura de 38° C.....	83

24	Resultados del diámetro aritmético de la CLS sometida a una temperatura de 38°C.....	84
25	Resultados de frecuencia del tamaño de glóbulo de la CLS sometida a una temperatura de 4° C.....	85
26	Resultados del diámetro aritmético de la CLS sometida a una temperatura de 4°C.....	86
27	Resultados comparativos del tamaño de glóbulo del día de análisis 0 al día 90 a las diferentes temperaturas de la CLS...	87
28	Resultados de la prueba de centrifugación de los tres lotes de la CLX.....	92
29	Resultados medios de pH a diferentes temperaturas de la CLX.....	93
30	Resultados medios de viscosidad a diferentes temperaturas de la CLX.....	95
31	Resultados medios de la gravedad específica a diferentes temperaturas de la CLX.....	97
32	Evaluación de las propiedades organolépticas y tipo de emulsión de la CLX.....	99
33	Resultados de frecuencia del tamaño de glóbulo de la CLX sometida a una temperatura de 25° C.....	101
34	Resultados del diámetro aritmético de la CLX sometida a una temperatura de 25°C.....	102
35	Resultados de frecuencia del tamaño de glóbulo de la CLX sometida a una temperatura de 38° C.....	103

36	Resultados del diámetro aritmético de la CLX sometida a una temperatura de 38°C.....	104
37	Resultados de frecuencia del tamaño de glóbulo de la CLX sometida a una temperatura de 4° C.....	105
38	Resultados del diámetro aritmético de la CLX sometida a una temperatura de 4°C.....	106
39	Resultados comparativos del tamaño de glóbulo del día de análisis 0 al día 90 a las diferentes temperaturas de la CLX...	107
40	Cantidad de ácido esteárico saponificado de las emulsiones CLN, CLS y CLX.....	111
41	Distribución de tamaño de glóbulo de las emulsiones CLN, CLS y CLX en el día cero.....	111
42	Distribución de tamaño de glóbulo de las emulsiones CLN, CLS y CLX en el día 90 a 25° C.....	112
43	Distribución de tamaño de glóbulo de las emulsiones CLN, CLS y CLX en el día 90 a 38° C.....	112
44	Distribución de tamaño de glóbulo de las emulsiones CLN, CLS y CLX en el día 90 a 4° C.....	113

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
CLN	Crema líquida para piel normal
CLS	Crema líquida para piel seca
CLX	Crema líquida para piel extraseca
cps	Centipoises
\bar{d}_{ar}	Diámetro aritmético
Ej.	Ejemplo
g	Gramos
gr. Eesp.	Gravedad específica
MGA	Método general de análisis
mcm	Micrometros
min	Minutos
rpm	Revoluciones por minuto
t_{cal}	t calculada
t_{tab}	t de tablas
o/w	Aceite en agua
o/w/o	Aceite en agua en aceite
UFC	Unidades formadoras de colonias
w/o	Agua en aceite
w/o/w	Agua en aceite en agua
μm	Micrometros
σ	Desviación estándar
μ	Media poblacional
\bar{x}	Media muestral

INTRODUCCION

Las emulsiones son de gran utilidad en la Industria Farmacéutica y cosmética, ya que los materiales emulsionados poseen diversas ventajas sobre otras formas farmacéuticas como enmascarar sabores, obtener velocidades de liberación controladas de un activo, también se utilizan para proteger sustancias sensibles a la hidrólisis u oxidación, así como para facilitar la formulación de compuestos de diferente naturaleza o solubilidad.

Desde el punto de vista cosmético, las emulsiones son el principal vehículo para aplicar "activos cosméticos" debido a que se pueden incorporar compuestos tanto de carácter lipofílico como hidrofílico; además, la diferencia en la naturaleza de sus componentes permite tener una gran variedad en las características y propiedades finales de un producto, como consistencia, apariencia y estabilidad, entre otras. Dicha versatilidad permite su empleo en una gran variedad de productos cosméticos, como lociones, cremas, maquillajes, champúes y desodorantes entre otros.

No obstante, el principal problema de las emulsiones es su inestabilidad física, debido a ello, una gran parte de la investigación sobre estos sistemas está orientada a mejorar u optimizar su estabilidad. Termodinámicamente, la inestabilidad se debe al exceso de energía libre generada por la formación de los glóbulos en el sistema, en consecuencia, éstos tienden a unirse, para así reducir el área expuesta y alcanzar la mayor estabilidad termodinámica del sistema. Para evitar lo antes mencionado se recurre frecuentemente al uso de uno o varias sustancias activas de superficie estabilizantes o agentes emulsificantes.

La mayoría de las emulsiones utilizadas en la Industria Cosmética son del tipo aceite en agua (o/w), sobre todo porque se emplean en formulaciones de aplicación tópica, como es el caso de cremas hidratantes o no engrasantes; la mayoría de estas emulsiones están constituidas por tensioactivos aniónicos y no iónicos. En las emulsiones agua en aceite (w/o) la fase acuosa se encuentra dispersa en la fase oleosa; dichas emulsiones son utilizadas cosméticamente en la elaboración de cremas engrasantes, limpiadoras y las cold cream que limpian y mantienen la humedad natural de la piel.

Una emulsión bien formulada debe de satisfacer diversos criterios, dentro de éstos se considera como uno de los principales su buena estabilidad física, ya que de ella dependen otras características finales como son la apariencia uniforme y no grumosa de fases, el olor, el color, y sobre todo, que no se observe separación. Sin duda, todo lo anterior repercute directamente en la aceptación del producto por el consumidor.

Los diversos factores en la manufactura que afectan la estabilidad física de las emulsiones son la temperatura, la agitación, el tipo de sistema emulsificante y la cantidad de cada una de las fases del sistema, entre otros. La variación de éstos tiene un efecto macroscópico, ya que afectan directamente la apariencia de la crema.

Los fenómenos físicos de la separación, comienzan a manifestarse inmediatamente después de que es elaborada la emulsión y durante toda la vida de anaquel del producto, por lo que, es importante realizarles pruebas de estabilidad acelerada antes de que salgan al mercado, afín de determinar si van a mantener su estabilidad durante un tiempo considerable, o en su defecto proponer una fecha tentativa de caducidad física.

Cada sistema emulsionante de un cosmético, posee un comportamiento muy particular, por lo que no es posible generalizar sobre las pruebas de estabilidad que se le pueden realizar a cada emulsión. En México, no se cuenta con información suficiente sobre estas pruebas aplicables a sistemas emulsionados cosméticos y mucho menos existe una "Normalización" referida a la estabilidad de estos sistemas. Por ello, en este trabajo se conjuntó la información existente sobre las pruebas de estabilidad que se pueden aplicar a emulsiones cosméticas, y así desarrollar una propuesta en la que se estandarice la información recopilada para poderse manejar pruebas de estabilidad de manera particular en tres diferentes formulaciones de emulsiones cosméticas, desarrolladas por nosotros.

I. MARCO TEÓRICO

1. SISTEMAS DISPERSOS

El conocimiento de los fenómenos de los sistemas particulados y los conceptos de técnicas de dispersión son importantes en las áreas farmacéutica, biofarmacéutica y cosmética. En la formulación y fabricación de formas de dosificación como polvos, cápsulas, tabletas, suspensiones, emulsiones y aerosoles, el conocimiento de la tecnología de las partículas es esencial.^{3,38,45,49}

1.1 Definición

Una dispersión puede definirse como un sistema heterogéneo en el cual una fase es dispersada (con un cierto grado de uniformidad) en una segunda fase²². Cuando las partículas quedan en un medio que las rodean, se dice que se tiene un sistema disperso. Las partículas constituyen la fase dispersa y el medio recibe el nombre de medio de dispersión.^{31,42,44,61}

A diferencia de las soluciones verdaderas que son homogéneas, las dispersiones se consideran heterogéneas siendo el medio una fase y la otra una sustancia dispersa.⁴²

Al subdividir la materia en partículas pequeñas se produce un enorme aumento en su superficie específica. Si además el material disperso es de estructura porosa o capilar, el aumento es aún mayor. Así en los sistemas dispersos la energía de superficie y las propiedades de superficie predominan por lo que la química de los sistemas dispersos es también química de superficie.⁶¹

De manera termodinámica las dispersiones son inestables y tienden a agregarse al mantenerse en reposo, a menos que se tomen precauciones adecuadas. Cuando esto sucede, la fase dispersada no redispersa espontáneamente, siendo por lo tanto un proceso irreversible.⁴²

1.2 Clasificación de los sistemas dispersos

Thomas Graham en 1850 fue el primero en hablar sobre la química de los coloides. Investigó muchas sustancias, las cuales clasificó en dos grupos basándose en sus grados relativos de difusión a través del agua y de otras membranas. Por una parte, colocó a los compuestos que difundían fácil y rápidamente a través de un medio acuoso, los cuales eran de naturaleza cristalina, dándoles el nombre de cristaloides, la segunda clase incluía a las sustancias como gelatinas, gomas y almidón, los cuales difundían más lentamente, a los cuales denominó coloides, indicando la naturaleza pegajosa de estos compuestos.⁴⁸

1.2.1 *Por el tamaño del sistema disperso*

De acuerdo al tamaño de la partícula dispersada, al medio de dispersión y la fase dispersada, los sistemas dispersos se pueden clasificar como:^{37,47,61}

- a) Dispersión coloidal (tamaño de partícula sólida de 10 \AA a $0.5 \text{ }\mu\text{m}$)
- b) Suspensión (tamaño de partícula sólida $> 0.5 \text{ }\mu\text{m}$)
- c) Microemulsión (tamaño de glóbulo $< 0.5 \text{ }\mu\text{m}$)
- d) Emulsión. (tamaño de glóbulo $> 0.5 \text{ }\mu\text{m}$)

Ahora, el término de coloides se aplica propiamente a ciertos estados de la materia, que tienen propiedades peculiares por medio de las cuales pueden ser reconocidos. Estas propiedades se desarrollan cuando el tamaño de partícula cae dentro de cierto rango. Un sistema coloidal consta de partículas dispersas las cuales pueden ser sólidas, líquidas o gaseosas.

Un sol es un sistema coloidal, cuyo medio de dispersión es un sólido, un líquido o un gas.^{38,60} El tamaño de las partículas de soluto en soluciones ordinarias, es generalmente de 1 a 10 Å o a 1µm. Aunque hay muchos sistemas cuyas partículas son considerablemente mayores, y alcanzan desde 1µm de las soluciones ordinarias hasta varios micrones, a estos sistemas son a los que se les conoce con el nombre de coloides.⁴⁸ Específicamente un coloide es definido por la IUPAQ como algún material para el cual una o más de sus tres dimensiones tiene un rango de 1 a 1000 nanómetros.²²

Cuando el medio de dispersión es un gas el sol se llama aerosol, la niebla es un aerosol de partículas líquidas, el humo es un aerosol de partículas líquidas o sólidas. Un sol que consta de partículas sólidas suspendidas es una suspensión coloidal.^{38,47,48}

1.2.2 *Por el estado de sus fases*

El estado de la fase dispersada (sólido, líquido o gas), en el medio de dispersión define al sistema como una emulsión, como una espuma o como una suspensión.²² Es así que el tamaño de la partícula en la fase dispersa marca una diferencia para la clasificación de los sistemas dispersos con una misma fase dispersada y un mismo medio de dispersión.

La fase dispersante como el medio disperso pueden constituirse de sólidos, líquidos o gases, dando como resultado nueve combinaciones posibles para un sistema (Tabla 1). Sin embargo como los gases son miscibles en todas las proporciones, en realidad sólo existen ocho combinaciones posibles. En base a lo anterior las dispersiones pueden clasificarse según su estado obteniéndose los sistemas descritos en la tabla 1.⁴²

Tabla 1.- Clasificación de los sistemas dispersos en función del estado de la fase dispersa y del medio de dispersión.^{31,42,61}

Medio de dispersión	Fase dispersa	Sistema (ejemplo)
Gas	Gas	No hay sistema (mezcla homogénea)
Gas	Líquido	Niebla
Gas	Sólido	Humo
Líquido	Gas	Espuma
Líquido	Líquido	Emulsión
Líquido	Sólido	Suspensión
Sólido	Gas	Espuma sólida
Sólido	Líquido	Emulsión sólida
Sólido	Sólido	Ciertas aleaciones

1.2.3 Por su afinidad al medio de dispersión

Otra de las clasificaciones para los sistemas dispersos se basa en su atracción o repulsión de la fase dispersa hacia el medio de dispersión, existiendo sistemas liófilos y liófilos.^{22,31,38,42,44,61}

1.2.3.1 Sistemas liófilos

Los sistemas liófilos son soluciones verdaderas de macromoléculas o de micelas (agregados de moléculas primarias más pequeñas). Esto es las dispersiones coloidales, que pueden formarse por disgregación espontánea de un fragmento de la sustancia productora de las partículas coloidales en el medio de dispersión. Entre estos sistemas liófilos se encuentran muchos polímeros naturales y sintéticos, sustancias biológicas como ácidos cítricos, sus sales y sus derivados.^{31,38,42}

Las soluciones de coloides liófilos difieren solo de las soluciones moleculares verdaderas, debido a que el gran tamaño de las macromoléculas o de las micelas conduce a propiedades distintas y técnicas de estudio muy diferentes (propiedades como dispersión óptica y flexibilidad entre otras).⁶¹

Es el tipo más simple de los sistemas coloidales el cual se forma por una suspensión de macromoléculas, incluye las dispersiones de polímeros y de biopolímeros como las proteínas.²²

1.2.3.2 *Sistemas liófilos*

Los sistemas liófilos son sistemas de partículas de tamaño coloidal y no soluciones de agregados de partículas primarias. Los sistemas liófilos son termodinámicamente inestables en lo que respecta a la formación de grandes agregados no coloidales. Si se trata de dos líquidos, la condición inestable correspondiente constaría de dos capas líquidas separadas. Estos también son denominados coloides irreversibles o suspensoides.^{12,31,38,47,61}

Soluciones de jabones y de materiales anfipolares (son moléculas caracterizadas por una porción no polar y por una parte polar la cual es compatible con el medio de dispersión acuoso). Estos son referidos como coloides de asociación (o algunas veces como electrolitos coloidales). Esto incluye la formación de micelas (agregados de 20 o más moléculas en un medio acuoso) y micelas inversas (para sustancias en un medio no polar). Las microemulsiones también caen dentro de esta categoría, así como las dispersiones de metales y de sales minerales.^{22,62}

Para las propiedades de los coloides liófilos tiene mucha importancia la interfase o zona de contacto con el medio de dispersión.

2. EMULSIONES

2.1 Definición

Una emulsión se puede definir como una dispersión macroscópica de dos líquidos inmiscibles, uno de los cuales forma la fase continua del sistema y el otro la fase dispersa, la cual se estabiliza por medio de un agente emulsionante.^{5,18,20,38,40,41,46}

2.2 Generalidades

Las emulsiones son de gran utilidad en la Industria Farmacéutica, ya que los materiales emulsionados pueden poseer ventajas que no presentan otras formas de administración, como enmascarar sabores, obtener velocidades controladas en la liberación de un fármaco o para protegerlos de hidrólisis u oxidación.^{17,20,32,40,44}

Como se mencionó en la definición anterior, las emulsiones se constituyen al menos por tres componentes: la fase dispersa, el medio dispersante y el agente emulsionante. La fase dispersa y el medio dispersante que pueden ser tanto de constitución oleosa como acuosa, esto depende de la finalidad para la cual esté destinada la emulsión y de las propiedades que se requieran para ésta.^{20,48}

Cuando dos o más sustancias en contacto coexisten claramente como diferentes y se separan en entidades, cada una de ellas se considera como una fase. En sistemas de dos fases como en el caso de las emulsiones una de ellas se puede distribuir como un gran número de entidades distintas y separadas en la otra. A la primera se le conoce como fase interna, dispersa o discontinua, y a la última como fase externa dispersante o continua.^{7,66}

Al dispersarse una sustancia en un estado finamente dividido (fase dispersa) dentro de otra (fase dispersante), la superficie de contacto entre las dos fases es muy grande, por lo que muchas de las características finales del sistema, dependen fundamentalmente de la naturaleza química o física de las dos superficies y la interacción entre ellas.⁶⁶

2.3 Emulsificación

Una emulsión existe como el resultado de dos procesos competidores, que son la dispersión de un líquido a través de otro en forma de glóbulos y el otro es la resistencia del mismo a formar y permanecer formados los glóbulos (pequeñas gotitas de la fase dispersada). Dependiendo de las condiciones prevalentes es como una de las fases se divide en gotitas (debido a la fuerza de cizalla) y se distribuye en la totalidad de la otra fase mayoritaria (continua), las gotitas se dividen hasta que llegan a un tamaño en el cual la energía de agitación aplicada al sistema no puede suministrar la fuerza de cizalla necesaria para reducir aún más el tamaño de la partícula. En toda esta fase existe una emulsión que contiene gotitas de un cierto diámetro medio, pero dentro de un intervalo d_{\min} a d_{\max} . En éste proceso se ve incrementada la energía libre del sistema y la combinación de los glóbulos para volver a formar los líquidos en su volumen inicial, éste proceso disminuye la energía libre del sistema es decir, el sistema se vuelve más estable, el proceso continua hasta la ruptura total de la dispersión, o sea hasta que las fases vuelven a formarse en su volumen original a menos que se haya seleccionado correcta y adecuadamente el agente emulsionador, previniendo la coalescencia rápida de los glóbulos formándose una emulsión estable. Para lograr una buena dispersión se requiere de equipo bien diseñado, que sea capaz de producir glóbulos con cierta uniformidad en un tiempo relativamente corto (5-10 min).^{5,18,47}

Para obtener sistemas de mayor estabilidad se debe de mantener un intervalo en el tamaño del glóbulo lo más pequeño posible. Se ha comprobado que d_{\min} esta determinado por la potencia disponible del agitador (velocidad de agitación), y d_{\max} depende de la eficacia de la maquinaria mezcladora ajustada al tanque para producir una buena velocidad de circulación.^{17,25,37,47}

En general el proceso de emulsificación se puede resumir en los siguientes pasos:⁴⁹

- a) Fusión de los sólidos y calentamiento de las fases.
- b) Dispersión de las fases inmiscibles.
- c) Emulsificación y homogeneización.
- d) Estabilización de las gotas de la emulsión con la adición de emulsificantes y/o agentes que dan cuerpo.
- e) Transferencia de calor durante el enfriamiento.
- f) Remoción las burbujas de aire si es necesario.
- g) Homogeneización adicional si es necesaria.

2.4 Clasificación

Generalmente se manejan dos tipos de clasificaciones, una de acuerdo a su apariencia debida al tamaño del glóbulo, y la otra de acuerdo al tipo de la fase interna y externa.

2.4.1 *Por su apariencia debida al tamaño de partícula*

Las emulsiones son algunas veces clasificadas de acuerdo a su apariencia y de acuerdo al tamaño de partícula de la fase dispersa como se muestra en la Tabla 2. Las emulsiones en las cuales el tamaño de partícula de la fase dispersa es mayor a 0.1μ se conoce como macroemulsión, ya que en las microemulsiones el tamaño de partícula dispersada es menor a 0.1μ y generalmente es menor que 0.05μ . Tales partículas son menores que un cuarto de longitud de onda de luz visible y así permite el paso de la luz visible a través del sistema, siendo así sistemas termodinámicamente estables ya que su energía libre (ΔG) tiene valores de cero o negativos, por lo que la vida de estos productos no tienen ningún problema.^{20,59} Las microemulsiones se utilizan en cosmetología para la solubilización de activos insolubles en agua, o insolubles en aceite, además de estas utilidades, las microemulsiones permiten la penetración de activo en piel como vitaminas.^{14,15,29}

Las microemulsiones poseen diversas ventajas para preparaciones cosméticas como lo son:¹⁴

- a) Formación espontánea por inversión de fase.
- b) Larga vida media debida a su estabilidad termodinámica y su muy baja tensión interfacial.
- c) Alta transmisión de luz (transparencia) debido a su muy pequeño tamaño de partícula.

Tabla 2.- Apariencia de las emulsiones en función del tamaño de la partícula dispersada.^{9,21}

Tamaño de partícula (μm)	Apariencia de la emulsión
>1	Blanca opaca
0.1 a 1	Blanca azulada
0.05 a 0.1	Opalescente
< 0.05	Transparente

2.4.2 Por el tipo de la fase externa e interna

Las emulsiones también se clasifican de acuerdo al tipo de la fase continua y de la fase externa en:^{4,20,21,35,38,39,46}

- a) Emulsiones aceite en agua (o/w)
- b) Emulsiones agua en aceite (w/o)
- c) Emulsiones múltiples (o/w/o, w/o/w)

En el caso de las emulsiones aceite en agua, la fase interna está constituida por los componentes oleosos de la formulación, mientras que la fase externa por los ingredientes acuosos de la misma, de modo contrario sucede con las emulsiones agua en aceite. Generalmente, en una emulsión la fase externa constituye la mayor parte de la emulsión, aunque existen sistemas en los que esto no sucede, lo cual da como resultado emulsiones más inestables.²¹

Una emulsión múltiple es en la cual puede existir una emulsión agua en aceite y una aceite en agua simultáneamente. En éstas emulsiones lo que se hace es formar una emulsión en la cual en la fase interna tiene dispersa una tercera fase, estos sistemas tienden a inestabilizarse con mayor facilidad, y pueden quedar únicamente como una emulsión agua en aceite o viceversa. Suelen utilizarse en productos con efectos de emoliencia prolongada, para la protección de biológicos sensibles, o para evitar la interacción de materiales que son incompatibles entre sí.^{4,16,20,60}

2.5 Estabilidad

Como ya se mencionó con anterioridad las emulsiones son termodinámicamente inestables, como resultado del exceso de energía libre asociado a la superficie de los glóbulos, los cuales a su vez tienden a unirse para reducir la superficie.^{29,37,47,63} De manera ideal se dice que una emulsión es estable cuando no sufre cambios en ciertos parámetros (número de partículas de la fase dispersa, distribución del tamaño de partícula, área total interfacial, mínimo tamaño de partículas y composición química de los componentes de la fase, entre otros parámetros relacionados), aunque en realidad aún no existe la emulsión ideal.^{49,47} termodinámicamente una emulsión puede disminuir su superficie de energía libre al mismo tiempo disminuye su área total interfacial (se conoce como interfase la región en espacio en donde se encuentran las dos fases⁷). Broadly y colaboradores¹⁵ mencionan que una emulsión puede presentar inestabilidad de dos maneras, la inestabilidad química y la física.³⁸

2.5.1 *Termodinámica de la emulsificación y de la coalescencia*

Cuando el área superficial de un líquido aumenta las moléculas del interior emergen a la superficie. La superficie tiende a enfriarse, por lo que el calor fluye hacia ella del entorno. Por lo que hay un aumento de la energía superficial equivalente a la suma de la energía mecánica consumida y la energía calorífica absorbida. La relación entre el incremento en la energía superficial, ΔS , asociada con un incremento en el área superficial, ΔA , es la siguiente:⁴⁷

$$\Delta S = T \Delta A$$

T, es la tensión superficial interfacial entre el líquido y su entorno (el espacio entre dos fases se le conoce como interfase⁷). Por lo tanto se puede observar que la tensión superficial no es más que el incremento en la energía superficial asociada con el incremento por unidad del área superficial. Por lo que una emulsión pierde un exceso considerable de energía hacia su entorno en forma de calor por coalescencia de las gotitas de la fase interna y separación de fases.⁶⁷

2.5.2 Factores que afectan la estabilidad

Las emulsiones pueden mostrar inestabilidad en el almacenamiento, debido a los cambios químicos de los componentes, la presencia de microorganismos indeseables en el producto, o cambios físicos (visibles). La formulación es la responsable de la deterioración debida a cambios químicos, físicos, biológicos del producto. El objetivo básico es crear el producto lo más estable posible.

2.5.2.1 Químicos

Esta forma de inestabilidad se refiere a los cambios químicos en cualquiera de las fases o de los agentes emulsificantes, lo cual puede producir una inestabilidad intrínseca en la emulsión, o una tendencia a que la emulsión se rompa, presentándose separación. Los dos tipos de inestabilidad (física y química) se atribuyen a diferentes causas, en general la inestabilidad química puede ser precedida por una inestabilidad física.^{34,47}

2.5.2.2 Físicos

Generalmente esta forma de inestabilidad se relaciona con la vida de la emulsión, cuando solo se considera la fuerza de gravedad. La inestabilidad puede ser de dos maneras reversible o irreversible, por lo que se puede llegar a la siguiente clasificación:^{34,47}

- a) Inestabilidad reversible.- esta a su vez puede dividirse en cremación o sedimentación y en floculación.
- b) Inestabilidad irreversible.- esta puede ser manifestada por coalescencia, por rompimiento y por inversión de fases.

La coalescencia puede ser resultado del movimiento browniano^{19,32,49} ya que es considerado un fenómeno cinético de los sistemas dispersos. Este movimiento es debido a las colisiones al azar de las moléculas del líquido con las partículas dispersadas, éste movimiento molecular de traslación es la causa del fenómeno de difusión. Además del movimiento de traslación que es la causa de la difusión, las moléculas o partículas en dispersión tienen un movimiento de rotación en torno a los ejes que, si no hay fuerzas de alineamiento, están orientados al azar.

2.5.2.3 Biológicos

Esta inestabilidad se refiere a la contaminación microbiológica causada posiblemente por una mala protección del personal que elabora, así como a una mala sanitización del equipo en el que se elabora la emulsión, o la falta de higiene de los envases. Esta inestabilidad se puede apreciar por medio de cambios físicos en la emulsión, como en el color, en la viscosidad, en el olor, apariencia, etc.^{26,46} También se puede deber a factores internos propios de la emulsión como puede ser la falta o deficiencia de los agentes conservadores en alguna de las fases de la emulsión, o por atrapamiento del mismo en las micelas que constituyen la emulsión. Para controlar éste problema se calcula un factor

para así conocer las veces que se requiere adicionar el conservador, por medio de la siguiente fórmula:

$$\text{Factor} = \frac{\text{Cantidad de conservador total}}{\text{Cantidad de conservador libre}}$$

2.5.3 *Mecanismo de estabilización*

El mecanismo de estabilización en un sistema emulsificado es generalmente complejo y puede variar de un sistema a otro, los factores que favorecen la estabilidad de una emulsión dependen de la naturaleza del agente emulsificante y de la elección apropiada de las condiciones de formulación y manufactura como son:^{21,37,42,56}

- a) Tensión interfacial baja; la adsorción de un surfactante a una interfase aceite/agua produce una disminución de la energía interfacial, con lo cual se facilita el desarrollo y favorece la estabilidad de las grandes áreas interfaciales asociadas con las emulsiones.
- b) Una película mecánicamente fuerte, la estabilidad de las emulsiones que tienen proteínas como estabilizantes, proveen una protección mecánica que dan las películas adsorbidas alrededor de las gotas más que de la reducción de la tensión interfacial. Los sólidos pulverizados para los que el ángulo de contacto entre 0° y 180° tienden a acumularse en la interfase aceite/agua donde le dan estabilidad a la emulsión. Los surfactantes también estabilizan en el aspecto mecánico.
- c) Repulsiones de la doble capa eléctrica.
- d) Tamaño pequeño de glóbulo.
- e) Manejar altas viscosidades

2.5.4 *Proceso de separación o descomposición del sistema emulsificado*

El término de *estabilidad de emulsiones* se utiliza con frecuencia en relación con fenómenos esencialmente diferentes que a continuación se mencionan.

2.5.4.1 *Floculación*

La floculación es la formación de grupos o de masas de partícula,^{18,19,26,42,43,44,49,63} es decir cuando no se presenta ningún cambio en las gotas ni en la distribución del tamaño de los glóbulos, pero si un aumento de agregados dentro de la emulsión, los glóbulos mantienen su identidad.^{38,39,41,47,51} En la floculación las gotitas dispersas se acercan entre sí sin llegar a fusionarse. El tratamiento de la floculación varía de acuerdo al emulsificante, esto es si está cargado o no. Con emulsiones estabilizadas por surfactantes iónicos la floculación ha sido cuantitativamente determinada utilizando la teoría clásica DVLO de estabilidad coloidal. Esta fue desarrollada en los 40s por Deryagin, y Landau y por Verwey y Overbeek^{4,18,23,63} para explicar la estabilidad de partículas coloidales liofóbicas. Toma en consideración la cantidad de interacciones de dos tipos de fuerzas que ejercen su influencia cuando una partícula se aproxima con otra y cuando se determina la densidad de contacto. Las fuerzas concernientes son:^{11,19,26,33,62}

- a) Fuerzas de atracción de Van der Waals V_A .
- b) La repulsión electrostática entre la doble capa eléctrica de medidas idénticas V_R .

El origen de cada fuerza es independiente al otro, cada una es evaluada separadamente y el resultado neto del potencial total de interacción se obtiene por su suma:^{4,18,21}

$$V_T = V_A + V_R$$

El valor total del potencial con la distancia determina la estabilidad del sistema. La repulsión electrostática V_R en las emulsiones se origina por adsorción de un surfactante iónico y teóricamente ha sido modificada, para ser permitida por la influencia de las interacciones del emulsificante espesante adsorbido.⁴

La floculación ocurre de manera secundaria, la cual es más notoria cuando los glóbulos de la emulsión son considerablemente más grandes, las fuerzas de atracción de Van der Waals se extienden por toda la fase continua. La teoría DVLO no explica la estabilidad de las emulsiones preparadas con surfactantes no iónicos, donde la contribución eléctrica puede ser solamente un factor estabilizante secundario.^{19,21,41,44}

2.5.4.2 *Coalescencia*

La coalescencia es la fusión irreversible de los aglomerados en una o más gotas más grandes.^{5,18,19,26,37,38,42,49,63} Este fenómeno se puede considerar en varias fases. Primero las gotitas tienen suficiente movilidad en la fase continua para encontrarse unas con otras, muy pocas colisiones dan por resultado coalescencia inmediata. La fina película entre dos gotitas que chocan puede provocar su rebote. Si no rebotan se adhieren unas a otras produciéndose la agregación o floculación. Finalmente la película de fase continua que interviene puede ser eliminada hasta el punto en que puede romperse, permitiendo que se combinen los contenidos de los dos glóbulos para formar un glóbulo más grande con menor superficie total.^{2,18,19,41,44,47,51}

Si la viscosidad de la fase externa es elevada y el volumen total de la fase interna es pequeño, entonces la baja movilidad de las gotas dispersadas de la fase dispersa puede determinar totalmente la velocidad de coalescencia. Si las gotitas de la fase interna son uniformemente pequeñas, la adhesión determina la velocidad de coalescencia.¹⁹

Van Tempel⁹ en 1953, demostró que la floculación y la coalescencia son dos procesos diferentes. La floculación en sistemas iónicos depende de la repulsión electrostática, mientras que la coalescencia depende de película interfacial.⁴

Cuando los glóbulos de la fase interna agregada ascienden a la parte superior o caen al fondo de una emulsión, el efecto frecuentemente se denomina cremación y se le llama sedimentación cuando los glóbulos de la fase interna son más densos que la fase externa y se desplazan hacia el fondo.^{47,63} En esta etapa, la agitación posterior redispersa estos agregados y se recupera la emulsión. Sin embargo, una vez que los agregados han experimentado la coalescencia y se ha producido la separación de fases, es más difícil volver a formar la emulsión. Con frecuencia se indica que la velocidad a que las partículas sumergen o flotan en los líquidos (tanto si son partículas simples como si son aglomerados) se predice por la ley de Stokes:^{2,10,32,33,37,38,44,45,51,53,63}

$$V = \frac{2g r^2 (d_1 - d_0)}{9\eta}$$

V= velocidad final de una esfera

r= radio de la esfera

η = viscosidad de la fase dispersante

g= fuerza de gravedad

d_1 = densidad de la fase dispersada

d_0 = densidad de la fase dispersante

La coalescencia es generalmente rápida cuando dos líquidos no miscibles se agitan juntos por que no hay gran barrera energética que impida la fusión de gotas y la nueva formación de las fases originales, y cuando se agrega al sistema un agente emulsionante puede haber floculación pero la coalescencia se reduce a un grado que depende de la eficacia del agente emulsionante para formar una película interfacial coherente estable.⁴⁹

Las principales razones para que el rompimiento o coalescencia de una emulsión se presente son las siguientes:⁹

- a) La incompatibilidad química entre el emulsificante y otro de los ingredientes del sistema emulsionado. (Ej. El bórax con goma acacia)
- b) Elección incorrecta del par de emulsificantes.(Ej. Error en el HLB)
- c) Alta concentración de electrolito.
- d) Inestabilidad del emulsificante.
- e) Una viscosidad demasiado fluida.
- f) Temperatura.

2.5.4.3 *Inversión de Fases*

La inversión de las fases de una emulsión se da cuando ésta se constituye por porcentajes de fases similares, donde el proceso de manufactura indica un aumento en la temperatura que disminuye al mezclar las fases, lo que puede provocar dicha inversión. Esto se debe probablemente a los cambios de solubilidad de los agentes emulsionantes en los componentes del sistema que dependen de la temperatura. Este fenómeno también se asocia con la cremación y separación de la emulsión, y puede ser restablecida probando la apariencia de la emulsión. Tal fenómeno conduce a la sensación granulosa. En algunos casos se invertirá parte de la emulsión, en otros no, lo que repercutirá en la apariencia en varias regiones de la emulsión.⁴⁹

2.6 Agentes emulsificantes

Para evitar la inestabilidad termodinámica de las emulsiones se utilizan agentes emulsificantes. No existe una teoría universal de la emulsificación, debido a que las emulsiones pueden prepararse usando diferentes tipos de agentes emulsificantes, los cuales actúan dependiendo de diferentes principios para estabilizar la emulsión.^{3,21,22,39}

Los agentes activos de superficie tienen un impacto en nuestra vida diaria ya que tienen dos propiedades básicas. La primera es su tendencia a concentrarse en varios tipos de interfases. (líquido/gas, líquido/sólido y líquido/líquido). La segunda propiedad se relaciona con la primera, es la tendencia del agente activo de superficie a agregarse entre sí.^{2,22,52}

2.6.1 Definición

Un agente activo de superficie es una sustancia que utilizando el fenómeno de tensioactividad, tiene la propiedad de alterar la energía de una superficie con la cual entra en contacto reduciendo la tensión interfacial, es decir que esta sustancia reduce el trabajo que se requiere para que haya contacto entre las dos superficies.^{2,3,5,19,21,37,45,49,67}

2.6.2 Generalidades

Los agentes activos de superficie son de gran importancia dentro de la industria química, debido a la gran cantidad de aplicaciones en productos industriales, institucionales y productos de cuidado personal. Su importancia radica en que tienen propiedades únicas causadas por presencia de los grupos atómicos (son moléculas anfóteras) opuestos en su estructura molecular. Estos grupos están constituidos por una cabeza constituida por un grupo polar (soluble en agua) constituidos por grupos carboxílicos, sulfato, sulfonato, hidroxilo o éter, y una cola constituida por un grupo no polar (insoluble en agua). La existencia de estos grupos funcionales opuestos, es lo que confiere a los surfactantes sus propiedades para la emulsificación, de-emulsificación, dispersión, mojado, la formación de espuma, la inhibición de espuma, la detergencia y la solubilización.^{21,52,66}

2.6.3 Clasificación

Los agentes activos de superficie se pueden clasificar de acuerdo a sus usos, a sus propiedades físicas, o químicas y por su forma de actuar. Los emulsificantes tienen diferentes formas de actuar dependiendo de su naturaleza química, por lo que no existe una teoría que abarque todos los mecanismos de acción. Por lo que las principales teorías de emulsificación se pueden resumir como:^{19,54}

- a) La tensión interfacial entre dos líquidos inmiscibles es disminuida por el agente emulsificante.
- b) La forma molecular y orientación del emulsificante produce una capa curva sobre la interfase.
- c) Una película plástica del agente emulsificante cubre las gotas de la fase dispersa.

Estas teorías no son necesariamente exclusivas, de hecho, todos los factores mencionados pueden ser efectivos simultáneamente.

2.6.3.1 *Por su mecanismo de acción*

Los agentes activos de superficie también pueden clasificarse de acuerdo a su mecanismo de acción, esto es de acuerdo al tipo de película que forman en la interfase, esta puede ser:^{3,9,10,21,22,41,42,49,62,64}

- a) Películas monomoleculares.- Los agentes tensioactivos estabilizan la emulsión formando una monocapa de moléculas o iones adsorbidos a la interfase aceite /agua. De acuerdo con la ley de Gibbs la presencia de un exceso interfacial requiere una reducción de la tensión interfacial, asegurando a su vez una emulsión más estable debido a la reducción proporcional de energía libre superficial. Si el tensioactivo que forma la monocapa está ionizado, los glóbulos fuertemente cargados se repelen mutuamente aumentando la estabilidad del sistema. Con tensioactivos no iónicos las partículas también pueden estar cargadas por adsorción de uno o más iones específicos desde la solución.²²
- b) Películas multimoleculares.- Los coloides liófilos hidratados forman películas multimoleculares alrededor de las gotitas de la fase oleosa dispersa. Estos coloides se adsorben en una interfase y pueden considerarse tensioactivos que no reducen apreciablemente la tensión superficial, su eficacia depende de su capacidad para formar películas multimoleculares fuertes y coherentes que recubren las gotitas y las hacen muy resistentes a la coalescencia, incluso en ausencia de un potencial superficial bien desarrollado. Además cualquier hidrocólide no adsorbido a la interfase aumenta la viscosidad de la fase acuosa continua lo que aumenta la estabilidad de la emulsión.⁴¹

- c) Películas de partículas sólidas.- Las partículas sólidas pequeñas humectadas hasta cierto punto por fases líquidas acuosas y no acuosas actúan como agentes emulsionantes. Si las partículas son demasiado hidrófilas permanecen en la fase acuosa; si son demasiado hidrófobas se dispersan completamente en la fase oleosa. Otro requisito es que estas partículas son pequeñas con relación a las gotitas dispersadas, y deben de ser adsorbidas en la interfase. Un ángulo de contacto pequeño entre la partícula sólida y los glóbulos de la emulsión significa que es fácil su desplazamiento y la acción protectora del surfactante es insignificante.²²

Los agentes activos de superficie cambian las propiedades superficiales de las soluciones de acuerdo con su concentración, como lo es la disminución de la tensión superficial, la tensión interfacial, y la conductividad eléctrica entre otras.

La tensión interfacial es la fuerza por unidad de longitud existente en la interfase entre dos fases de líquidos inmiscibles y semejante tensión superficial, tiene unidades de dinas/centímetro. Invariablemente la tensión interfacial es menor a la tensión superficial por que las fuerzas de adhesión entre dos fases líquidas forman una interfase mayor que cuando existe una fase entre un líquido y un gas. Cuando dos líquidos son completamente miscibles entre sí, la tensión interfacial no existe entre ellos.²

2.6.3.2 Por su comportamiento iónico

La clasificación más adecuada es de acuerdo a su comportamiento iónico en solución acuosa. Si un surfactante en solución acuosa tiene un comportamiento iónico es por la formación de una carga positiva (catiónicos) o negativa (aniónicos), cuando su comportamiento no está constituido por una carga se denominan como no iónicos. Un surfactante no iónico es neutral, y puede mezclarse con surfactantes aniónicos y catiónicos. Algunos surfactantes presentan actividad aniónica y catiónica dependiendo de la naturaleza de la solución, estos surfactantes se conocen como anfotéricos. La naturaleza de los

grupos solubles en agua determina el comportamiento de un surfactante.^{22,66} Los surfactantes no iónicos que se considera que aportan una mayor estabilidad al sistema son los poliméricos, debido a que incrementan la viscosidad del sistema.^{3,8}

Dentro de los tensioactivos aniónicos existe una subclasificación de acuerdo a la manera en que el grupo aniónico está ligado a la parte hidrófoba de la molécula:⁶⁷

- a) Grupos aniónicos unidos directamente a la unidad hidrófoba.- Jabones de ácidos grasos, alquil sulfatos, alquil sulfonatos, alquil aril sulfonatos, α -Sulfonil ácidos grasos, alquil sulfatos secundarios y alquil fosfatos.
- b) Grupos aniónicos unidos por enlaces ésteres.- Sulfatos de monoglicérido, dialquil sulfosuccinatos, polietilenglicol éster sulfato e isotionatos.
- c) Grupos aniónicos unidos por enlaces éteres.- Alquil éter sulfatos, fenol éter sulfatos y alquil éter carboxilatos.
- d) Grupos aniónicos unidos por enlaces amidas.- Alcanolamida sulfatos, taurinas y sarcosinatos.
- e) Grupos aniónicos unidos por enlaces amídicos.- Imidazol sulfatos.

2.6.4 Usos de los agentes activos de superficie

Las micelas pueden utilizarse para solubilizar compuestos orgánicos dentro de una solución acuosa, la cantidad solubilizada depende del tipo y del número disponible de micelas en solución originando una solución transparente, también pueden utilizarse para disolver sustancias polares en un medio orgánico. Este es un proceso de solubilización.^{37,66}

Con fines farmacéuticos son utilizados como solubilizadores, para preparar esencias, productos resinosos, fenobarbital, sulfonamidas, vitaminas, hormonas y colorantes. Por medio de estudios e investigaciones y con ayuda de un diagrama ternario, se puede proporcionar al farmacéutico una buena orientación para formular medicamentos como sistemas solubilizados.⁶²

Muchos surfactantes tienen actividad antibacteriana, debido a que actúan en la superficie de las células bacterianas reduciendo la tensión superficial a causa de su adsorción y extensión en dicha superficie. Esta actividad no solo se debe a los fenómenos interfaciales, sino también a otros factores, como el que la adsorción sobre la superficie celular probablemente produce la destrucción de las células por aumentar la permeabilidad de la membrana celular lipóidea. Así la muerte de las bacterias se produce a costa de la pérdida de sustancias celulares esenciales. Los surfactantes no iónicos no tienen eficacia antibacteriana, estos favorecen el crecimiento bacterial ya que les suministran ácidos grasos de cadena larga en forma fácil de metabolizar por los microorganismos.⁶²

3. EMULSIONES COSMÉTICAS

Las emulsiones son de las preparaciones más antiguas utilizadas para presentar agentes cosméticos o farmacéuticos en su mayoría para la piel. Su uso como primer vehículo para la piel data del 150 d. C. con la invención de Galeno de la primera "cold cream". En realidad los sistemas estables fueron formulados en tiempos del Imperio Romano, antes de que las teorías de la estabilidad de las emulsiones fueran desarrolladas. Ahora se utilizan las emulsiones fluidas tópicas, orales, parenterales, así como sistemas semisólidos.^{18,21,41,44}

Las emulsiones cosméticas y farmacéuticas son raramente sistemas simples. Más bien están constituidas por multicomponentes polidispersados, contienen surfactantes interactuando, cosurfactantes y otros aditivos.²¹

Muchos productos cosméticos se formulan como emulsiones como los antitranspirantes, las cremas corporales, lociones, cremas de tratamiento, cosméticos de color como maquillajes entre otros, esto es por que una emulsión provee de las siguientes cinco cualidades deseables:^{21,22,33,35,64}

- a) Compatibilidad con los ingredientes.- este tipo de formulaciones permite la incorporación de muchos componentes inmiscibles en el mismo vehículo. Tales como la glicerina, varios aceites, fragancias, antioxidantes, preservativos y fragancias se pueden combinar apareciendo para el consumidor como un producto homogéneo.
- b) Aceptación del consumidor.- Esto se debe a que muchos aceites que proveen a la piel de emolencia, y suavidad, y los cosméticos al ser formulados y vendidos como aceites anhidros pueden dejar una sensación grasosa al contacto con la piel, muchos compradores prefieren una emulsión que aunque contenga los mismos ingredientes no deje sensación grasosa.
- c) Un formulador puede desarrollar productos con diferentes propiedades físicas, ya sean lociones o cremas viscosas, la apariencia final de estas, mates perlecentes o brillantes y la sensación que este producto va a dejar en la piel y la duración de ésta depende de la concentración y consistencia de la formulación y del tipo de emulsión que se formule, ya sea aceite en agua ó agua en aceite (o/w, w/o).
- d) Existe una gran cantidad de fragancias que pueden emplearse para las diversas formulaciones, desde ligeras hasta otras de mayor fuerza para enmascarar posibles aromas propios de las formulaciones. Además se tiene la ventaja de que en una formulación o/w el aroma obtenido se eleva en comparación cuando se utiliza directamente sobre un aceite, esto es posible por la partición de los componentes de la fragancia entre la fase acuosa y la fase oleosa, y por que la presión de vapor y la volatilidad resultante de la fragancia oleosa son mayores en la fase acuosa que en la oleosa.

- e) Por último y no menos importante, el costo el cual puede controlarse en el producto por la cantidad de agua contenida en la formulación.

Los productos cosméticos emulsionados deben de cumplir con ciertos requisitos como lo es una buena consistencia, deben de producir el efecto esperado en el consumidor, no deben de irritar ni de sensibilizarla piel, deben de ser estable a los cambios climáticos física, química y microbiológicamente.⁶⁹

En una emulsión agua en aceite (w/o) se requieren ciertas propiedades, como son una buena apariencia, brillante o lustrosa y sobre todo que proporcione una cobertura, esto es que mejore las características normales de la piel. Además de reducir la pérdida de agua por evaporación, y la repelencia de la misma.

3.1 Los surfactantes en las emulsiones cosméticas

Los surfactantes tienen una gran utilidad en la elaboración de productos cosméticos y de tocador y caen dentro de cinco áreas principales respecto a las propiedades tensioactivas requeridas:^{43,67}

1. Detergente.- Donde el problema principal implica la eliminación de sustancias de suciedad, se necesitan agentes tensioactivos con propiedades detergentes, como champúes y jabones de tocador. Los más utilizados son el lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de trietanolamina, lauril sulfato de amonio y lauril sulfato de dietanolamina.^{52,53}
2. Humectante.- En productos donde se requiere un buen contacto entre una solución y un substrato requieren buenas propiedades humectantes, como en la aplicación de colorantes capilares y lociones para ondulación permanentes.
3. Espumante.- Algunos productos requieren una elevada proporción de espuma en el uso, como lo son los champúes y los baños de burbujas.

4. Emulsificación.- En productos donde la formación y estabilidad de una emulsión es una característica esencial se requieren agentes tensioactivos con buenas propiedades emulsificantes, como en cremas para la piel, capilares y desodorantes entre otros.⁵²
5. Solubilización.- Productos en los cuales se requiere la solubilización de un componente insoluble, se requiere un tensioactivo con cualidades adecuadas que permitan la solubilización de los mismos, como en el caso de los perfumes y en los saborizantes.²¹

Dentro de las emulsiones cosméticas se utilizan surfactantes iónicos y no iónicos, los más utilizados dentro de la cosmética se muestran en la Tabla 3.^{21,53}

Tabla 3.- Surfactantes utilizados en emulsiones cosméticas

Aniónicos	Catiónicos	No iónicos		
Estearato de Trietanolamina	Cloruro de diestearil dimetil amonio	Monoestearato de glicerilo	Estearato de sorbitán	Metil gluceth-20
Lauril sulfato de sodio	Cloruro de benzil dimetil estearil amonio	Polisorbato 20 (Tween 20)	Polisorbato 60 (Tween 60)	sesquistearato Polisorbato 80 (Tween 80)
Cetil sulfato de sodio	Cloruro de esteapirium	Alcohol estearílico	Alcohol cetílico	Ceteareth-20
	Estearamidoetil dietilamina	Alcohol cetearílico	Ceteareth-5	Laureth 23
		Alcohol de lanolina	Glicol estearato	Ceteth-24
		PEG-100	PEG-40	Palmitato de sorbitán
		Estearato Steareth-2	Estearato Steareth-20	Oleth-20
		Estearato de propilen glicol	Metil gluceth sesquistearato	

Una concentración inadecuada de surfactante no impide la coalescencia, y aumentando la concentración de emulsionante más allá del nivel óptimo tampoco aumenta apreciablemente la estabilidad. Aparte de un posible aumento de viscosidad, de poco sirve que haya un gran exceso, esto puede incluso producir efectos indeseables como la formación espuma.

Un agente emulsionante ideal debe de:^{21,37,49}

1. Ser tensioactivo y reducir la tensión superficial a menos de 10 dinas/cm.
2. Adsorberse rápidamente alrededor de las gotas dispersas en forma de película condensada no adherente que impida la coalescencia.
3. Impartir a los glóbulos un potencial eléctrico suficiente para asegurar la repulsión mutua.
4. Aumentar la viscosidad de la emulsión.
5. Ser efectivo en una concentración relativamente baja.

Retomando lo descrito con anterioridad, un surfactante en emulsiones cosméticas actúa de la siguiente manera; la porción no polar al ser hidrofóbica, es generalmente una cadena larga lineal o ramificada hidrocarbonada. La parte polar de la molécula puede llevar una carga positiva o negativa o contener un grupo no iónico. El agente emulsificante se alinea en la interfase aceite-agua con la porción polar disolviéndose en la fase acuosa y en la porción no polar de la molécula en la fase oleosa. Este único tipo de estructura se requiere para reducir la tensión interfacial y la tensión superficial, esto ocurre por que la porción polar de la molécula interfiere con el rompimiento de los puentes de hidrógeno que existen entre las moléculas de agua.²¹

Cuando se utilizan agentes emulsificantes hidrofílicos en una mezcla de aceite y agua, al agitar, la porción no polar o lipofílica de la molécula disuelve o se adsorbe en la fase oleosa, y la porción polar de la molécula disuelve la fase acuosa formando una capa protectora a través de las gotas de aceite dispersadas. Cuando el agente emulsificante es aniónico o catiónico una negativa o positiva carga se forma alrededor de cada partícula causando la repulsión de las partículas, así mismo retardando la coalescencia de las gotas de aceite.²¹

Cuando se utilizan emulsificantes no iónicos la estabilización de la emulsión ocurre por impedimento estérico y por medio de puentes de hidrógeno. La porción no polar del surfactante es otra vez adsorbida en las partículas oleosas. La larga cadena en zig-zag de grupos de polioxietileno los cuales son arreglados en la fase acuosa con impedimento estérico inhibiendo el choque de las partículas oleosas impidiendo la coalescencia. Los puentes de hidrógeno se forman entre los grupos polioxietileno y agua.²¹

Es importante notar que cuando la temperatura se eleva, los puentes de hidrógeno entre los surfactantes no iónicos y el agua se rompen y el emulsificante pierde sus propiedades hidrofílicas llevando a la emulsión a la inestabilidad y a la inversión de fases.²¹

En conclusión la estabilización inicial ocurre debido a una repulsión electrostática de las partículas cuando se utilizan emulsificantes iónicos, o por el efecto estérico y los puentes de hidrógeno en el caso de los agentes emulsificantes no iónicos. En esencia los agentes emulsificantes forman una capa alrededor de las gotas de aceite suspendido.⁴²

3.2 Factores físicos que influyen en la fabricación de emulsiones cosméticas

La temperatura de fabricación.- En el proceso de emulsificación se requiere aportar energía tanto térmica como mecánica. Un aumento en la temperatura trae por consecuencia el aumento de la solubilidad mutua de las fases y la disminución de la tensión interfacial, lo que favorece a la dispersión de una fase dentro de la otra.⁴⁸

El tiempo de introducción de la fase acuosa dentro de la fase oleosa o viceversa. Este lapso debe de ser relativamente corto para evitar el enfriamiento de la fase discontinua, y al mismo tiempo facilitar la incorporación.⁴⁸

La velocidad de agitación.- Este factor se ve relacionado directamente con el tamaño de la partícula final obtenida.^{12,48}

El proceso de enfriamiento.- Este factor afecta directamente al tamaño de partícula y a las propiedades reológicas del sistema.⁴⁸

La concentración de la fase interna.- Esta factor afecta directamente en la viscosidad final del sistema, una mayor cantidad de la fase interna aumenta la viscosidad del sistema.¹²

3.3 Estudios de estabilidad en emulsiones cosméticas

La estabilidad de una emulsión cosmética es uno de los aspectos más importantes en términos de calidad de un producto, siendo su objetivo general el de determinar el tiempo en el cual el producto puede mantenerse en el mercado sin que pierda sus propiedades ni sus características con las que fue originalmente elaborado. Estas propiedades no sólo son sobre la estabilidad química y física del producto, ya que también son posibles las interacciones entre el producto y el contenedor, ya que pueden afectarse cualquiera de los dos o ambos.^{28,68,69}

Lo fundamental para proponer diseños para las pruebas, es una clara definición de los objetivos de las mismas. Por ejemplo las pruebas pueden tener uno o más de los siguientes objetivos:²⁸

- a) Evaluar la estabilidad tanto fisicoquímica como aparente cuando se elabora una nueva formulación.
- b) Evaluar si hay amarillamiento del producto contenido por deficiencia en la estabilidad del mismo.
- c) Evaluar si hay amarillamiento del producto por efecto de una incompatibilidad con el contenedor.
- d) Comparar la estabilidad de un producto fabricado al modificar una fórmula con la fórmula original.
- e) Comparar la estabilidad de un producto fabricado al modificar la metodología de elaboración con la estabilidad de fabricación anterior.
- f) Comparar la estabilidad de un producto fabricado con una nueva maquinaria o equipo con el producto anterior.
- g) Comparar la estabilidad de un producto en un nuevo envase con el del envase anterior.
- h) Estudiar el efecto de nuevas materias primas en la formulación con respecto a la formulación original.

Generalmente se emplean las condiciones de estrés para evaluar la estabilidad de una emulsión, estas pruebas pueden ser por tiempo de almacenamiento, temperatura de almacenamiento, centrifugación y por agitación.^{26,28}

3.3.1 Estabilidad a diferentes temperaturas

Generalmente los laboratorios fabricantes de productos cosméticos suelen evaluar la estabilidad de las preparaciones sometiéndolas a observación durante un año o más tiempo, ya que éste es en el que permanecen almacenados o en uso. Este tipo de estabilidad se evalúa a diferentes condiciones de humedad y temperatura, sin embargo este método es muy lento y antieconómico, por lo que la mayoría de los laboratorios recurren a estudios de estabilidad acelerada a diferentes temperaturas. Para este tipo de estudios uno debe de tomar en cuenta el tipo del producto específico.³⁵

Para pruebas de temperatura acelerada es importante recordar que los protocolos de estabilidad por temperatura dependen de la categoría del producto.

Comúnmente las emulsiones se almacenan a -10°C o a 4°C , temperatura de 25°C , 37°C y 45 ó 50°C . La prueba de estabilidad a 37°C se realiza generalmente durante tres meses como mínimo, con un 80% de humedad relativa como mínimo. Esta prueba puede simular la estabilidad en un clima tropical, aunque generalmente las pruebas de estabilidad con una humedad relativa alta, se realizan para medir la permeabilidad del material de empaque y no para el producto. Estas pruebas son de importancia para emulsiones w/o y o/w.²⁶

Las pruebas de estabilidad a bajas temperaturas son particularmente importantes para emulsiones de tipo agua/aceite (w/o), ya que proporciona resultados desde la primera semana de almacenamiento debido a que la capa del emulsificante estabilizada se puede destruir por un aumento en el volumen de la fase acuosa por la formación de cristales de hielo.²⁶

Otra determinación se realiza con muestras guardadas a diferentes temperaturas; a $4^{\circ}\text{C}/-1^{\circ}\text{C}$, a temperatura de cuarto o ambiente ($20^{\circ}\text{C}/-1^{\circ}\text{C}$) y a $40^{\circ}\text{C}/-1^{\circ}\text{C}$. A partir del primer día las muestras se revisan y se reporta el día en el que se presenta separación de alguna de las fases o se aprecia contaminación de tipo microbiológico.⁶⁹

Como se sabe teóricamente un aumento de 10°C en la temperatura de almacenamiento duplica la velocidad de reacción, por esto Klein y colaboradores³⁶ asumen la equivalencia que para una año de estabilidad se requiere que la muestra se someta a 25°C por un año, a 37°C por seis meses y a 4°C por un año.

Igualmente se pueden manejar cambios drásticos en la temperatura de almacenamiento, ya que en estos se presenta de manera más rápida la inestabilidad de una emulsión que cuando se maneja una temperatura de almacenamiento constante.²⁸ Algunos laboratorios someten sus muestras durante toda la noche a -20°C, y durante el día a 50°C, por tres o cuatro ciclos. Otros emplean condiciones más moderadas de 4 a 45°C. Se sugiere un mínimo de seis ciclos para estas pruebas. Estas pruebas proveen evidencias para determinar la estabilidad de una emulsión, la tendencia a la cristalización y a la destrucción, y si esto ocurre, cual de ellos es espontáneamente reversible.

Otros manejan ciclos durante seis semanas congelando y derritiendo la muestra. Un ciclo comprende 24 horas de almacenamiento a -5°C posteriormente 24 horas a 40°C. El completo de la prueba se realiza a criterio, es decir el análisis de la muestra a 25°C.

La Sociedad de Químicos Cosmetólogos de Alemania,⁶⁸ trabajó con tres tipos de emulsiones (crema w/o, o/w y una loción o/w) propuso tres métodos sobre pruebas de estabilidad aplicables a la mayoría de las emulsiones cosméticas, los métodos se basan en pruebas de almacenamiento a diferentes temperaturas, pruebas de estabilidad manejando ciclos de temperatura. Las cuales consisten en:

- a) Almacenamiento a -20°C por 24 hrs., y posteriormente derretir las muestras a criterio.
- b) Almacenamiento a -5°C por una semana, y derretir las muestras a criterio.
- c) Almacenamiento a temperatura ambiente en un lugar oscuro por 4 meses, y posteriormente 1, 2, 3 y 4 meses a criterio.

- d) Almacenamiento a -40°C durante 3 meses, 3 días se deja la muestra a criterio, posteriormente se deja la muestra 1, 2, 3 y 4 semanas a -40°C y después 2 y 3 meses a la misma temperatura.
- e) Almacenamiento a -45°C por tres meses, 3 días a criterio, posteriormente 1, 2, 3 y 4 semanas y después 2 y 3 meses a -45°C .
- f) Almacenamiento a -50°C por una semana y posteriormente 1, 3 y 7 días a criterio.

3.3.2 Estabilidad microbiológica

Las pruebas microbiológicas juegan un papel importante, ya que al presentarse contaminación de este tipo, la emulsión se puede ver afectada tanto en un cambio físico, químico y sobretodo cambia la función al ser aplicada en la piel.

Esta determinación se lleva a cabo inoculando la muestra en un medio de Agar Sangre y en un medio de Agar Dextrosa Sabraud, incubando a una temperatura de 37°C durante una semana, y posteriormente se hace el conteo de UFC, las cuales no deben de exceder 5000 UFC.⁶⁹

3.3.3 Determinación del tamaño de partícula

La determinación del cambio en la distribución del tamaño de partícula y la medición de la conductividad en una emulsión, pueden utilizarse para evaluar la inestabilidad de una emulsión. Cuando una emulsión es estable, la distribución en la medición del diámetro del glóbulo es mínima. La sedimentación cremación o atracción entre los glóbulos es mínima bajo estas condiciones.^{20,28,51}

El análisis del tamaño de partícula se puede llevar a cabo por varios métodos como son la determinación microscópica, o por medio de un registrador automático de tamaño de partículas en sistemas dispersos.²⁶ En los últimos años el conteo de glóbulos bajo un microscopio se ha reemplazado por los aparatos basados en la difracción de luz para medir el tamaño de las partículas en los sistemas dispersos, medidores ultrasónicos, el rango de medición de estos instrumentos es de 0.5 a 250 μm .^{9,10,26}

3.3.4 Determinación de la conductividad

Esta determinación, se lleva a cabo para predecir la estabilidad de emulsiones agua en aceite (w/o), las cremas al ser estables muestran un ligero cambio en su conductividad. La diferencia en la conductividad es mayor cuando las muestras son sometidas a temperaturas entre 20 y 45°C.²⁶

3.3.5 Pruebas de centrifugación

Las pruebas de centrifugación confieren al formulador una idea de lo que le puede suceder a la emulsión al cabo de un tiempo determinado, ya que esta prueba simula el efecto de la gravedad en la emulsión a través del tiempo, por lo que se considera como una prueba de estabilidad acelerada.⁶³ En condiciones normales de almacenamiento de la muestra, se puede predecir rápidamente al observar la separación de la fase dispersa, debida a la cremación o coalescencia cuando la muestra es sometida a centrifugación. La ley de Stokes ^{38,51} demuestra que la cremación es función de la gravedad que al incrementarse acelera la separación de la emulsión, lo cual puede considerarse como una medida de la resistencia de la membrana que rodea a los glóbulos y que los protege contra la coalescencia.^{9,63}

Cuando el problema de la emulsión es la separación de una de sus fases puede ser posible correr varias muestras a diferentes tiempos de centrifugación, determinando la constante para el proceso, y extrapolando estas fuerzas debidas a la gravedad.

Existe una gran diversidad de opiniones sobre la velocidad de rotación y el tiempo óptimo en una prueba de centrifuga Becher ^{5,26} indica que una centrifugación de 3750 rpm en una centrífuga de diámetro de 10 cm durante cinco horas equivale al efecto de la gravedad por un año aproximadamente. Por otra parte una ultracentrifugación tiene una velocidad bastante alta (aproximadamente 25000 rpm o más), lo cual da resultados que no se observan durante el tiempo normal de vida de una emulsión.²⁶ Y generalmente los laboratorios manejan velocidades de 2000 a 5000 rpm. durante un lapso muy corto de tiempo.⁵¹

La prueba de centrifugación de Woittem, Ansmann, Hüttinger, Billek, Charlt, Hoenen, Kuczera, Motitschke, Quack, Seib, Umbach y Wolff, de la German Society of Cosmetic Chemists⁶⁸ la llevaron a acabo durante 10 minutos a temperatura ambiente a 10000 rpm o por 30 minutos a 3000 rpm bajo la consideración especial del valor específico de g para cada aparato de centrifugación. Para reportar los resultados utilizaron la siguiente escala:⁶⁸

1. Estable
2. Ligeramente no homogéneo
3. Inicio de la separación (cremación, elevación)
4. Marcada separación
5. Separación total

Otra prueba de centrifugación consiste en el manejo de dos velocidades de centrifugación, a 5000 rpm y a 3000 rpm, la muestra se maneja a temperatura ambiente, 24 horas después de que es fabricada la emulsión, y se reporta hasta que tiempo se rompe la emulsión.⁸

Klein y colaboradores³⁶ para su estudio manejaron velocidades de 3000 rpm. durante media hora, manejando sus muestras a una temperatura de 50°C y media el peso del paquete de glóbulos formado al fondo, y el peso de este paquete no debía exceder el 2% del peso de la fase dispersada, después de tres meses a 45°C.

II. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- ☞ Proponer un estudio de estabilidad acelerada para tres emulsiones cosméticas líquidas

OBJETIVOS PARTICULARES

- a) Realizar un estudio de estabilidad acelerada a diferentes temperaturas (4°, 25° y 38°C) durante tres meses para determinar la vida de anaquel aproximada de las tres emulsiones cosméticas.

- b) Evaluar el cambio en la estabilidad de las emulsiones a través de los siguientes parámetros:
 - Organolépticos (olor, color y apariencia).
 - pH.
 - Viscosidad.
 - Gravedad específica.
 - Inversión de fases.
 - Separación de fases.

- c) Establecer como afecta la cinética de incremento del tamaño de partícula sobre la estabilidad física de las emulsiones a través de un estudio de microscopía óptica por conteo.

I. PARTE EXPERIMENTAL

1. MÉTODOS

1.1 Evaluaciones de control de calidad a materias primas

1.2 Procesos de manufactura de las emulsiones a analizar (CLN, CLS, CLX)

Para el desarrollo del estudio de estabilidad previamente se desarrollaron y prepararon tres cremas líquidas de uso corporal de la manera siguiente:

FORMULACIÓN DE LA CREMA LÍQUIDA PARA PIEL NORMAL (CLN)

INGREDIENTES	% (p/p)	FASE
Aceite mineral	0.9895	B
Lanolina anhidra	0.8900	B
Glicerina	0.8400	A
Alcohol cetílico	0.5050	B
Acido esteárico	0.5000	B
Propil parabeno	0.4930	B
Perfume	0.3700	F
Trietanolamina	0.2500	C
Elastina	0.2000	D
Metil parabeno	0.1970	A
Miel de abeja	0.1185	A
Vitamina A	0.1000	E
Agua destilada	85.5970	A

Resumen general de manufactura

- a) Se someten a calentamiento los ingredientes de la fase A en un recipiente con el 90% del agua total se someten a una temperatura de 75°C. Mientras que en otro recipiente la fase B es calentada a una temperatura de 80°C. A la fase C se le adiciona el 10% de agua restante.
- b) Una vez alcanzada la temperatura en la fase A y B, la fase B y C se adicionan simultáneamente a la fase A con agitación constante. Una vez adicionadas las dos fases, la emulsión se mantiene a temperatura y agitación constante (2100 rpm) durante 8 minutos.
- c) La temperatura de la emulsión se lleva a 45°C por medio de un baño de agua. Una vez alcanzados los 45°C se adicionan las fases D, E y F en lapsos de 3 minutos, manteniendo la agitación constante (2350 rpm).

FORMULACIÓN DE LA CREMA LÍQUIDA PARA PIEL SECA

INGREDIENTES	% (p/p)	FASE
Aceite mineral	6.2775	B
Acido esteárico	3.6200	B
Cosmowax (alcohol cetearílico y cetearéth 20)	2.0000	B
Alcohol cetílico	1.2000	B
Lanolina anhidra	1.1000	B
Glicerina	0.9700	A
Trietanolamina	0.5700	C
Perfume	0.2600	E
Metil parabeno	0.2000	A
Propil parabeno	0.0500	B
Vitamina A	0.0097	D
Agua destilada	71.0012	A

Resumen general de manufactura

- a) Se someten a calentamiento los ingredientes de la fase A en un recipiente con el 90% del agua total se someten a una temperatura de 75°C. Mientras que en otro recipiente la fase B es calentada a una temperatura de 80°C. A la fase C se le adiciona el 10% de agua restante.
- b) Una vez alcanzada la temperatura en la fase A y B, la fase B y C se adicionan simultáneamente a la fase A con agitación constante. Una vez adicionadas las dos fases, la emulsión se mantiene a temperatura y agitación constante durante 8 minutos (2100 rpm).
- c) La temperatura de la emulsión se lleva a 45°C por medio de un baño de agua. Una vez alcanzados los 45°C se adicionan las fases D, E y F en lapsos de 3 minutos, manteniendo la agitación constante (2350 rpm).

FORMULACIÓN DE LA CREMA LÍQUIDA PARA PIEL EXTRASECA

INGREDIENTES	% (p/p)	FASE
Acido esteárico	3.9500	B
Aceite mineral	3.8200	B
Trietanolamina	2.0250	C
Dimeticona	2.0000	B
Lanolina anhidra	1.8200	B
Miristato de isopropilo	1.7200	B
Petrolato blanco	1.2000	B
Propilenglicol	0.9700	A
Alcohol estearílico	0.5400	B
Perfume	0.3000	E
Alantoína	0.2000	A
Metil parabeno	0.1000	A
Dowicil	0.1000	D
Agua destilada	77.1075	A

Resumen general de manufactura

- a) Se someten a calentamiento los ingredientes de la fase A en un recipiente con el 90% del agua total se someten a una temperatura de 75°C. Mientras que en otro recipiente la fase B es calentada a una temperatura de 80°C. A la fase C se le adiciona el 10% de agua restante.
- b) Una vez alcanzada la temperatura en la fase A y B, la fase B y C se adicionan simultáneamente a la fase A con agitación constante. Una vez adicionadas las dos fases, la emulsión se mantiene a temperatura y agitación constante (2100 rpm) durante 8 minutos.
- c) La temperatura de la emulsión se lleva a 45°C por medio de un baño de agua. Una vez alcanzados los 45°C se adicionan las fases D, E y F en lapsos de 3 minutos, manteniendo la agitación constante (2350 rpm).

1.3 Estudio de estabilidad acelerada para las formulaciones

Para determinar la estabilidad de las cremas líquidas como producto, en el departamento de desarrollo de formulaciones se elaboraron tres lotes piloto para cada una de las cremas, los cuales fueron sometidos a diferentes pruebas de estabilidad.

De tres lotes piloto se tomaron 25 muestras de cada lote en un tarro de polietileno de alta densidad con capacidad de 180 ml. Dichas muestras fueron sometidas a diferentes temperaturas 4°, 25° y 38°C.

De cada lote de crema se tomaron 6 muestras para cada temperatura establecida.

Cada muestra se identificó con los siguientes datos:

- a) Tipo de crema (CLN, CLS, CLX).
- b) Número de lote (L1, L2, L3).
- c) Fecha de elaboración (dd-mm-aa).
- d) Número de muestra (M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6).
- e) Temperatura a la que se somete la muestra (4°, 25° y 38°C).

Una vez elaborada la crema se realizaron las primeras evaluaciones a una muestra cero (M0), correspondiente del día cero. A partir de este momento se llevó una calendarización de 90 días, y se realizaron las evaluaciones cada 15 días, a una crema de cada temperatura y de cada lote.

Las evaluaciones de microscopía se realizaron cada 24 días a partir del día de elaboración de cada emulsión.

Las evaluaciones cuantitativas y cualitativas que se realizaron fueron:

- a) Prueba de estabilidad por centrifugación.
- b) Determinación de pH.
- c) Viscosidad.
- d) Gravedad específica.
- e) Propiedades organolépticas (apariencia, color y olor).
- f) Determinación del tipo de emulsión por medio de colorantes.
- g) Tamaño de glóbulo (microscopía). Esta determinación se realizó cada 30 días.

NOTA.- A la muestra del tiempo cero se le realiza una prueba de centrifugación.

1.3.1 *Evaluaciones de control de calidad a producto terminado*

1.3.1.1.1 *Estabilidad por centrifuga*

Desarrollo de la prueba:

En esta determinación se utilizó la centrífuga mod. 2207, utilizando tubos graduados para medir el volumen de separación de las muestras, en caso de que estas lo presenten. La muestra se someterá a 3000 rpm por un período de 30 minutos.

Se reportó la presencia o ausencia de separación o precipitados. En caso de existir separación, se reporta conforme al volumen de separación

1.3.1.2 *pH*

Desarrollo de la prueba:

Se realizó de acuerdo al método general de análisis MGA 0701 de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos⁵⁵ (Potenciómetro Corning mod. analyzer 350)

1.3.1.3 *Viscosidad*

Desarrollo de la prueba:

Se realizó de acuerdo al método IV general de análisis MGA 0951 de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos⁵⁵ (Viscosímetro Brookfield mod. LVT serie 307847 aguja No. 4).

1.3.1.4 *Gravedad específica*

Desarrollo de la prueba:

Se realizó de acuerdo al método general de análisis MGA 0251 de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.⁵⁵ Se refirió el valor de gravedad específica al mismo valor de densidad del agua destilada, se manejó una temperatura de 25°C tanto en la muestra como en la determinación de densidad del agua, con la siguiente fórmula:

$$\text{Gravedad específica (T=25°C)} = \frac{\text{Densidad relativa de la muestra}}{\text{Densidad relativa del agua}}$$

La determinación se realizó con un picnómetro metálico.

1.3.1.5 Apariencia

Desarrollo de la prueba:

En un portaobjetos se colocaron 50 mg de crema a temperatura ambiente, la muestra se cubrió con otro portaobjetos, ejerciendo una ligera presión en los mismos. Estos se observaron a contraluz, se reportó si la apariencia y el color de la muestra son uniformes. La muestra no debía de presentar partículas o grumos.

1.3.1.6 Color

Desarrollo de la prueba:

En un vidrio de reloj se colocaron de 2 a 3 g de la crema estándar de referencia. Se hizo lo mismo para la crema que se evaluó. Se colocaron los vidrios sobre una superficie blanca y se realizó la comparación visual.

Se reportó como “característico” o “no característico al estándar”.

1.3.1.7 Olor

Desarrollo de la prueba:

Se realizó una comparación por medio de tres pequeñas aspiraciones en la boca del recipiente del estándar de referencia (estándar con una vida media de 3 meses), con la crema a evaluar.

Se reportó como “característico” o “no característico al estándar”.

1.3.1.8 Determinación del tipo de emulsión con colorantes

Desarrollo de la prueba:

Se distribuyó tres gramos de crema en dos vidrios, en los cuales se espolvoreó una pequeña cantidad de cada uno de los colorantes, se dejó pasar 3 minutos y se observó cual fue el color dispersado.⁵

Se reportó indicando cual fue el color dispersado.

1.3.1.9 Determinación del tamaño de glóbulo por microscopía

Es una determinación cuantitativa. Para esta determinación se utilizó el microscopio óptico con una placa micrométrica de platino, la cual es auxiliar en la determinación del tamaño de glóbulo, el tamaño de éstos se determinó a partir de una fotografía escalada.

Desarrollo de la prueba

Sobre una placa micrométrica de platino se distribuyó una ligera capa de la crema, y se enfocó un campo adecuado para la observación y posterior medición de los glóbulos (evitando su acumulación). Posteriormente se tomó la fotografía del campo elegido.

Como referencia para la medición se tomó una escala conocida, o la escala misma de la placa platinada, las cuales sirvieron de patrón de medición para los glóbulos.

Los resultados obtenidos se reportaron con gráficos de distribución de tamaño de glóbulo.

Nota.- Todas las fotografías se obtuvieron con el mismo aumento.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. EVALUACIONES DE CONTROL DE CALIDAD A MATERIAS PRIMAS

Las evaluaciones de control de calidad a las materias primas son las estipuladas por el laboratorio en el cual se desarrollaron los análisis.

Todas las materias primas se encontraron dentro de los parámetros de calidad requeridos por el laboratorio de control de calidad.

2. EVALUACIONES DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA PARA LA CLN

Una vez establecidas las evaluaciones a realizar para las emulsiones, se procedió a la elaboración de los tres lotes de la CLN. Para reportar los resultados obtenidos, se consideró la media de los tres lotes.

2.1 Estabilidad por centrifugación

Como se mencionó anteriormente en esta determinación se evaluó el efecto de la gravedad en un tiempo determinado, la muestra se sometió a condiciones de gravedad simulada (teóricamente la equivalente a un año)⁵ durante 30 minutos a 3000 rpm. De la que se obtuvieron los resultados de la tabla 4.

Tabla 4. Resultados de la prueba de centrifugación de los tres lotes de la CLN

Número de lote	Centrifugación (3000rpm/30 min)
1	No presenta separación
2	No presenta separación
3	No presenta separación

En los resultados presentados en la tabla 4, se puede apreciar que las emulsiones no presentaron ninguna separación al ser sometidas a esta prueba, por lo que se prosigue con el estudio de estabilidad, ya que esta prueba de estabilidad acelerada nos garantiza que la emulsión presenta una cierta estabilidad durante su vida de anaquel, ya que esta velocidad de centrifugación corresponde a 804.87 gravedades.⁴⁵

2.2 pH

En esta determinación se evaluó el probable cambio de pH con respecto al tiempo para la CLN a diferentes temperaturas, obteniéndose los resultados de la tabla 5.

Tabla 5. Resultados medios de pH a diferentes temperaturas de la CLN

Día de análisis	T °C		
	25°	4°	38°
0	7.877	7.877	7.877
15	7.713	7.728	7.778
30	7.766	7.843	7.62
45	7.716	7.868	7.796
60	7.691	7.884	7.642
75	7.716	7.794	7.549
90	7.778	7.719	7.618
\bar{x}	7.736	7.816	7.697
σ	0.0637	0.0700	0.1196
$t_{cal} (7.4)$	13.9556	15.7233	6.5701
$t_{cal} (7.7)$	1.4952	4.3882	-0.0642
$t_{cal} (8.0)$	-10.9651	0.0186	-6.7029

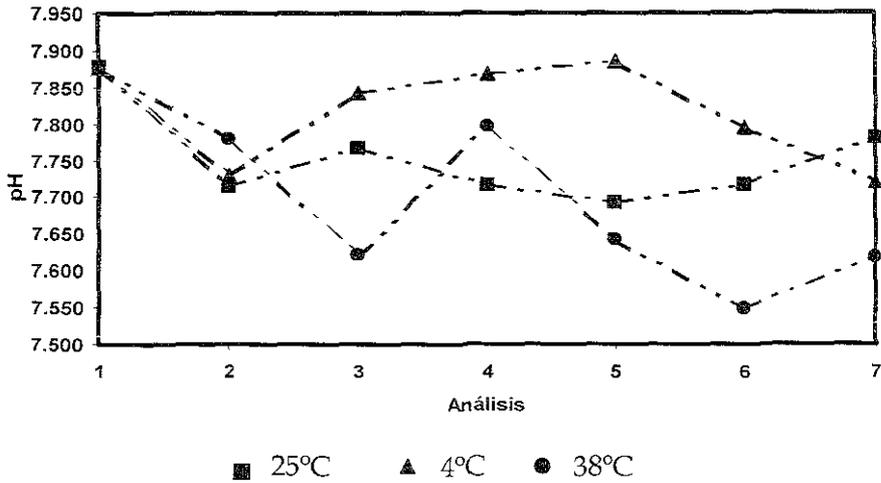


Fig.1.- Representación gráfica del comportamiento del pH de la CLN a diferentes temperaturas.

Para analizar los datos obtenidos en las diferentes determinaciones se utilizó la distribución de la prueba de t de Student, en esta se toma una media muestral de una media poblacional (en este caso se tomaron los valores de la especificación), ya que a partir de una población normal con una media (μ) se extrajeron las muestras aleatorias (lotes) de tamaño n en la cuales se evaluó la estabilidad de este sistema emulsionado.

La distribución de la t de Student es similar a una distribución normal, pero en la distribución t es menos alta en el centro y tiene colas más altas.

Prueba de t de Student

1)

$$H_0: \bar{x} = \mu$$

$$H_A: \bar{x} \neq \mu$$

Especificaciones de pH para la CLN: 7.4 a 8.0

$$\mu_{(\min)} = 7.40$$

$$\mu_{(\text{med})} = 7.70$$

$$\mu_{(\text{máx})} = 8.00$$

2)

$$\alpha = 0.05$$

3)

$$-t_{\text{tab}} < t_{\text{cal}} < t_{\text{tab}}$$

4)

$$t_{0.025, 0.95} = 2.4469$$

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{\sigma'} n^{1/2}$$

5)

No se rechaza H_0 si la t calculada se encuentra dentro de +/- t de tablas.

Nota.- Todas las pruebas de t analizadas se calcularon de igual forma al procedimiento anterior.

Como muestran los resultados de la tabla 5, al ser analizados por medio de la prueba de t de Student demostraron que la media muestral (\bar{x}) no es diferente a la media poblacional (μ) por lo que los valores de pH a las diferentes temperaturas manejadas en el estudio son estadísticamente confiables. Por lo que aparentemente los cambios de pH no pueden ser atribuidos a modificaciones químicas en el sistema y parecen indicar estabilidad química.

Mientras que para la temperatura de 4°C se observa una desviación de estos valores cargada hacia la derecha, lo que significa que en su mayoría los valores fueron mayores a la media poblacional del valor medio de la especificación ($\mu_{(med)}=7.7$). Ya que en el laboratorio la especificación que se maneja es un rango de pH, es por lo que la determinación de la t de Student se realizó también con los valores extremos de la especificación. Y de acuerdo a los resultados obtenidos se puede ver que aunque la temperatura de 4°C los datos están cargados hacia valores mayores aún se encuentran dentro del rango de la especificación, por lo tanto la hipótesis nula no se rechaza, por que los datos son estadísticamente confiables. Lo cual significa que el pH no sufrió cambios significativos ni por tiempo, ni por temperatura durante el estudio.

2.3 Viscosidad

En esta determinación se evaluó la estabilidad de la viscosidad con respecto al tiempo para la CLN a diferentes temperaturas, obteniéndose los resultados de la tabla 6.

Especificaciones de viscosidad para la CLN: 3000 +/- 1000 cps

$$\mu = 3000 \text{ cps}$$

Tabla 6.- Resultados medios de viscosidad a diferentes temperaturas de la CLN

Día de análisis	T °C		
	25°	4°	38°
0	2411.1	2411.1	2411.1
15	3038.9	3477.8	2483.7
30	3161.1	3927.8	2400.0
45	3266.7	3583.3	2805.6
60	3355.6	3816.7	297.0
75	3538.9	3844.4	2808.3
90	3672.2	3772.2	2700.0
\bar{x} (cps)	3206.4	3547.6	2654.8
σ	411.5080	524.9255	2654.8143
$t_{cal}(2000)$	7.7564	7.8003	7.6907
$t_{cal}(3000)$	1.2599	7.8563	0.2241
$t_{cal}(4000)$	1.3268	2.7601	-4.0544

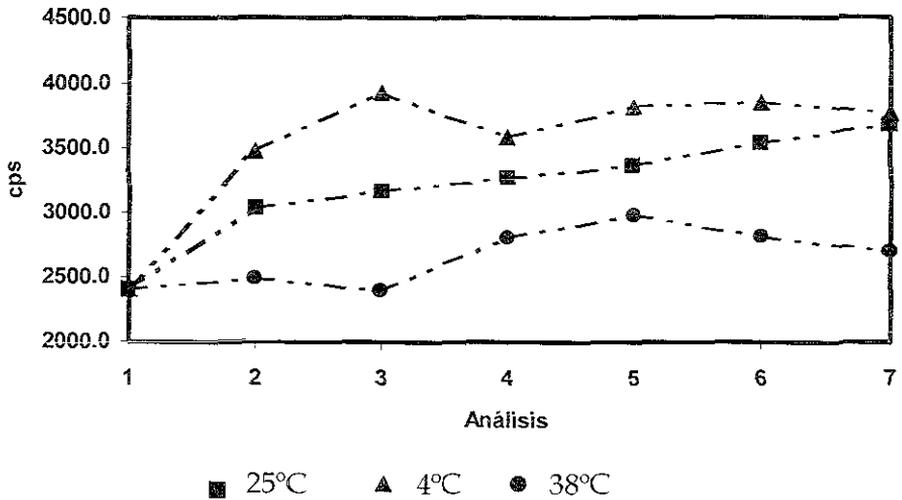


Fig.2.- Representación gráfica del comportamiento de la viscosidad de la CLN a diferentes temperaturas.

Los valores de viscosidad obtenidos experimentalmente para las muestras a 25°C demostraron cumplir con la prueba de t de Student con el valor medio y máximo de la especificación, sin embargo para las muestras que se mantuvieron a 38°C sus valores fueron aceptables estadísticamente con el valor medio de la especificación, lo cual quiere decir que los valores de viscosidad obtenidos de las muestras no son diferentes al valor medio de la media muestral. Por otra parte en la prueba de t de Student para las pruebas sometidas a 4°C se observa que no es igual en ninguno de los tres valores de la especificación que se manejan, sin embargo todos los datos caen dentro de la misma, esto se debe a que los valores obtenidos experimentalmente no son iguales estadísticamente a ninguno de los tres valores de la especificación. La tendencia de estos valores fue hacia la media máxima de la especificación, esto se debe a que la temperatura es un factor que afecta la viscosidad de las emulsiones, ya que a mayor temperatura la emulsión es más fluida, en consecuencia disminuye la viscosidad, esto es por que a mayor energía menor viscosidad en el fluido. Además la viscosidad de una emulsión puede incrementarse también con el tiempo. Por que cuando se forma un agregado de las partículas dispersadas de la emulsión, parte de la fase continua es atrapada entre estos agregados, siendo inmovilizada. Tendiendo el mismo efecto de una disminución de la fase continua, dando como consecuencia el aumento en la viscosidad.³⁴

2.4 Gravedad específica

Como sabemos la gravedad es determinada para conocer el rendimiento (volumen) de la crema, y si ésta lo puede mantener durante un tiempo determinado a diferentes condiciones de almacenamiento. En esta determinación se evaluó la estabilidad de la gravedad específica con respecto al tiempo para la CLN a diferentes temperaturas, obteniéndose los resultados de la tabla 7.

Especificaciones de gravedad específica para la CLN: 0.9380 +/- 0.0200

$$\mu = 0.9380$$

Tabla 7. Resultados medios de gravedad específica a diferentes temperaturas de la CLN

Día de análisis	T °C		
	25°	4°	38°
0	0.9389	0.9389	0.9389
15	0.9389	0.9175	0.9303
30	0.9353	0.9189	0.9343
45	0.9541	0.9029	0.9435
60	0.9396	0.9227	0.9368
75	0.9434	0.9087	0.9669
90	0.9370	0.9225	0.9175
\bar{x}	0.9410	0.9143	0.9393
σ	0.0063	0.0079	0.0153
$t_{cal} (0.9180)$	9.6591	-1.2391	3.6833
$t_{cal} (0.9380)$	1.2599	-7.8563	0.2241
$t_{cal} (0.9580)$	-7.1393	14.6353	-3.2337

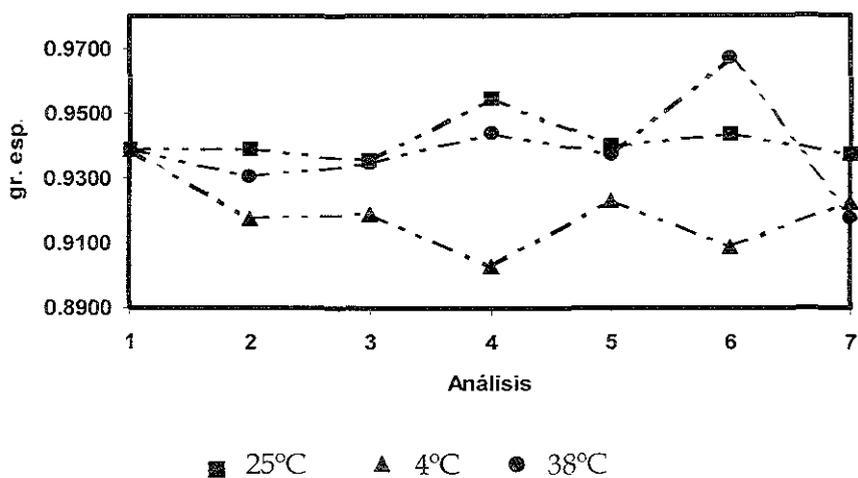


Fig. 3.- Representación gráfica del comportamiento de la gravedad específica de la CLN a diferentes temperaturas.

Como muestran los resultados de la tabla 7 el valor medio de la especificación no es diferente a la media experimental, es decir, la gravedad específica no es diferente media muestral de la especificación. No así para las muestras sometidas a la temperatura de 4°C ya que estas se salen de los valores de la especificación, lo cual significa que la disminución de la temperatura afecta la gravedad específica del sistema, disminuyendo los valores de la misma, esto se puede deber a una posible cremación de los glóbulos (aumento del tamaño de la fase dispersada) y coalescencia del sistema, ya que como sabemos la densidad de la fase interna es menor a la de la fase externa y si se comienza a dar el fenómeno de cremación, los glóbulos de a fase dispersada (fase oleosa) tenderán a flotar (flotación) y a aumentar su tamaño,⁵ por lo que al tomar la muestra, se puede haber tomado una mayor cantidad de glóbulos (fase oleosa), lo que repercute en el resultado de la gravedad específica obtenida.

Sin embargo para las muestras sometidas a 38°C la media poblacional con el valor medio de la especificación, es igual a la media muestral, ya que está dentro del intervalo de confianza. De acuerdo a todos los resultados obtenidos, se puede observar que la gravedad específica se ve afectada con temperaturas bajas que en relación con la temperatura más elevada.

Tabla 8.- Evaluaciones de las propiedades organolépticas y tipo de emulsión de la CLN

T °C	Determinación organoléptica	Día de análisis						
		0	15	30	45	60	75	90
25°	Apariencia	L.H.	L.H.	L.H.	L.H.	L.H.	L.H.	L.H.
	Det. del tipo de emulsión	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W
	Olor	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
	Color	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	LA.	LA.
38°	Apariencia	L.H.	L.H.	L.H.	L.H.	L.H.	L.H.	L.H.
	Det. del tipo de emulsión	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W
	Olor	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
	Color	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	LA.
4°	Apariencia	L.H.	L.H.	L.H.	L.H.	L.H.	L.H.	P.C.
	Det. del tipo de emulsión	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W
	Olor	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
	Color	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	LA.

L.A. Ligeramente amarillenta
 L.H. Lisa homogénea
 C.S. Característico al estándar

P.C. Pequeños cristales
 O/W Emulsión aceite en agua

2.5 Apariencia

En este análisis se observó que todas las emulsiones conservaron su apariencia y consistencia uniforme a excepción de una de las tres muestras que se conservaron a 4°C, ya que como se muestra en la tabla 8 se observaba con pequeños cristales, lo cual explican Mapstone y colaboradores³⁵ que en una emulsión aceite en agua los cristales de alcoholes grasos son el resultado del transporte del alcohol graso desde la película interfacial donde actúa como un emulsificante auxiliar. Por lo tanto aquí no se aplica el dicho "entre más cantidad de surfactante es mejor".

2.6 Color

Para la observación de esta característica se utilizaron tres muestras para cada temperatura de las cuales, una de las tres muestras que se conservaron a las tres diferentes temperaturas presentaron una ligera coloración amarilla, lo cual puede deberse a la posible oxidación de alguno o de algunos de los componentes de la fase oleosa de la emulsión. Lo anterior puede solucionarse con la adición de una antioxidante en la formulación. Esta coloración también podría deberse para las muestras sometidas a 38°C a la evaporación de la fase continua, ya que la apariencia de una emulsión es una combinación de las propiedades de las dos fases, del tamaño de partícula de la fase interna y de los colorantes y/o pigmentación de la fase interna o externa.⁵ Y en este caso la fase oleosa presentó coloración amarillenta, lo cual pudo tener predominancia en el sistema.

2.7 Determinación del tipo de emulsión con colorantes

Al realizar la determinación del tipo de emulsión con un colorante hidrosoluble para este caso el azul de metileno, el cual logró la coloración en la muestra de la emulsión, lo que indica que el colorante se solubilizó en la fase dispersa, lo que dio como resultado una emulsión del tipo aceite en agua. Esto se confirmó con el uso del colorante liposoluble (rojo de Sudán), el cual no se dispersó (solubilizó) en la muestra, lo cual confirma que las emulsiones son aceite en agua, debido a que el colorante se quedó en la fase discontinua. Esto también comprueba que las muestras no presentaron una inversión de fases.

2.8 Determinación del tamaño de glóbulo por microscopía

A continuación se muestran las distribuciones del tamaño de partícula a las diferentes temperaturas del estudio:

Almacenamiento a 25°C

Tabla 9. Resultados de frecuencia del tamaño de glóbulo de la CLN sometida a una temperatura de 25°C.

Tamaño del glóbulo (µm)	Número de glóbulos			
	Día 0	Día 30	Día 60	Día 90
10.0000	0	10	10	0
11.1111	31	27	27	27
12.5000	40	40	36	32
14.2857	23	23	21	25
16.6667	6	0	6	16
\bar{x} (µm)	12.7302	12.2857	12.4999	13.2381
σ	1.5309	1.3608	1.6988	1.8939
T_{cal}	---	-3.2663	-1.3551	2.6817

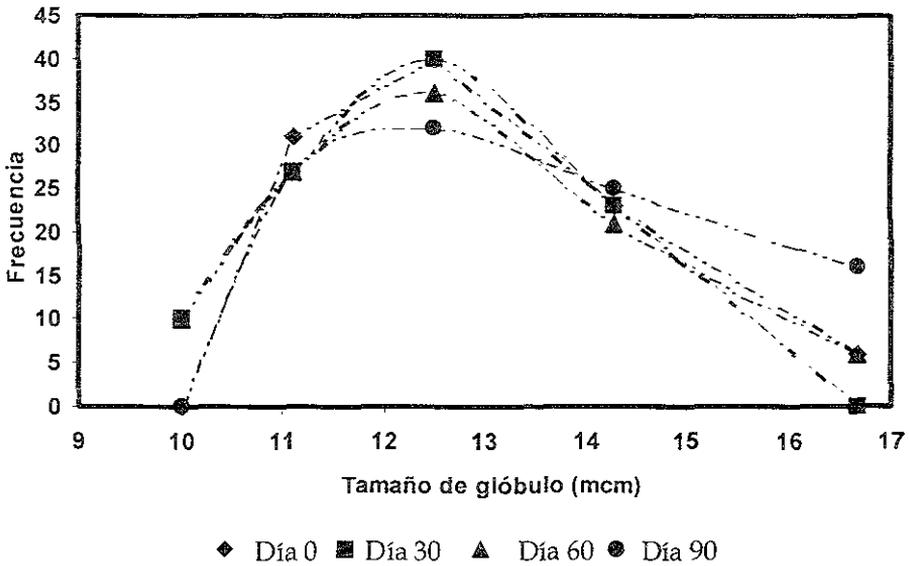


Fig. 4.- Distribución de frecuencias del tamaño de glóbulo para la CLN sometida a una temperatura de 25°C

Para determinar el diámetro aritmético o promedio, se hicieron los siguientes cálculos:

$$\bar{d}_{ar} = (\sum n_i \times d_i) / \sum n_i$$

...donde

- \bar{d}_{ar} = diámetro aritmético o promedio
- n = número de glóbulos
- d_i = diámetro del glóbulo

Tabla 10.- Resultados del diámetro aritmético de la CLN sometida a una temperatura de 25°C

Día de análisis	d_{ar} (μm)
0	12.7302
30	12.2857
60	12.5000
90	13.2381

Como se puede apreciar en la tabla 9 se le realizó la prueba de t de Student a los resultados obtenidos experimentalmente en la distribución de frecuencias del tamaño de glóbulo, con un intervalo de confianza del 95%, para lo cual la t de tablas será de 1.6602. Como en el laboratorio no se tienen registrados estudios de microscopía, se tomo como la media poblacional la media de la primera medición a tiempo cero. Y se calculó la t calculada con las siguientes tres mediciones (día 30, día 60 y día 90). Como se puede apreciar, hasta la medición de los 60 días la media muestral no es estadísticamente diferente a la media poblacional. Mientras que en la medición de los 90 días la media no lo es, esto era de esperarse, ya que como sabemos cualquier sistema emulsionado es termodinámicamente inestable, aunque esté constituido por un buen sistema emulsionante.^{29,37,46,63}

Comparando las curvas de la figura 4, se puede observar un comportamiento lógico entre ellas, ya que el tamaño va incrementándose conforme al tiempo, dando un efecto de mayor amplitud en la curva con puntas más planas. A éste aumento en el tamaño de glóbulo se le puede atribuir la ligera coloración amarillenta que presentaron algunas emulsiones en la medición de los 90 días, puesto que el tamaño de partícula de una emulsión influye en el color de la misma.⁵

Almacenamiento a 38°C

Tabla 11.- Resultados de frecuencia del tamaño de glóbulo de la CLN sometida a una temperatura de 38°C.

Tamaño del glóbulo (μm)	Número de glóbulos			
	Día 0	Día 30	Día 60	Día 90
10.0000	0	9	7	0
11.1111	31	20	20	18
12.5000	40	38	26	24
14.2857	23	21	21	23
16.6667	6	12	16	30
20.0000	0	0	10	5
\bar{x} (μm)	12.7302	12.8722	13.8389	14.2857
σ	1.5309	1.8970	2.8609	2.4439
t_{cal}	---	0.7486	3.8752	6.3650

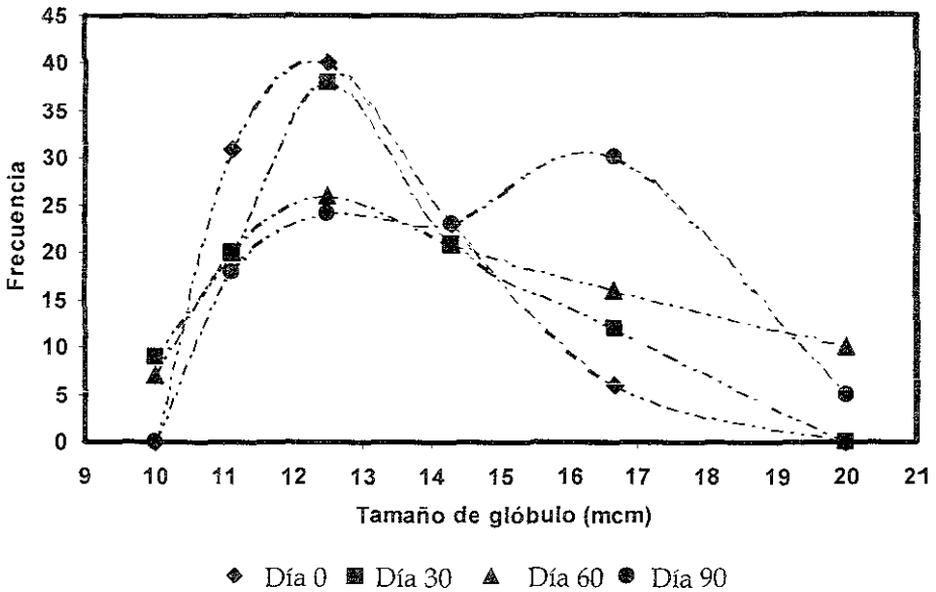


Fig. 5.- Distribución de frecuencias del tamaño de glóbulo de la CLN sometida a una temperatura de 38°C

Tabla 12.- Resultados del diámetro aritmético de la CLN sometida a una temperatura de 38°C.

Día de análisis	d_{ar} (μm)
0	12.7302
30	12.8722
60	13.8389
90	14.2857

Como se puede apreciar en la tabla 11 la media muestral no es estadísticamente diferente a la media poblacional a los 30 días de almacenamiento a 38°C, pero a los 60 y 90 días la media muestral es diferente a la poblacional, ya que como se observa en la figura 5 el aumento de la temperatura es un factor que influye en el tamaño del glóbulo hacia tamaños mayores del mismo. Lo cual lleva a la atracción de los glóbulos (floculación) y finalmente la formación de glóbulo más grandes (coalescencia). Esto se va a presentar invariablemente en cualquier sistema emulsionado, ya que de manera ideal en una emulsión estable las partículas de la fase dispersa mantienen su tamaño o se mantienen suspendidas indefinidamente. Sin embargo esto raramente sucede en la práctica, por que las partículas tienden a obedecer la ley de Stokes^{2,10,32,33,37,38,44,45,51,53,63} y en la mayoría de las emulsiones las partículas tienden a aglomerarse o a flocular con el tiempo. En la aglomeración las partículas se mantienen unidas conservando su identidad.³⁴

Almacenamiento a 4°C

Tabla 13.- Resultados de frecuencia del tamaño de glóbulo de la CLN sometida a una temperatura de 4°C.

Tamaño del Glóbulo (μm)	Número de glóbulos			
	Día 0	Día 30	Día 60	Día 90
10.0000	0	9	9	10
11.1111	31	20	12	12
12.5000	40	45	41	14
14.2857	23	26	21	34
16.6667	6	0	11	30
20.0000	0	0	6	0
\bar{x} (μm)	12.7302	12.4615	13.3917	13.9405
σ	1.5309	1.3393	2.4522	2.2639
t_{cal}	---	-2.0062	2.6974	5.3459

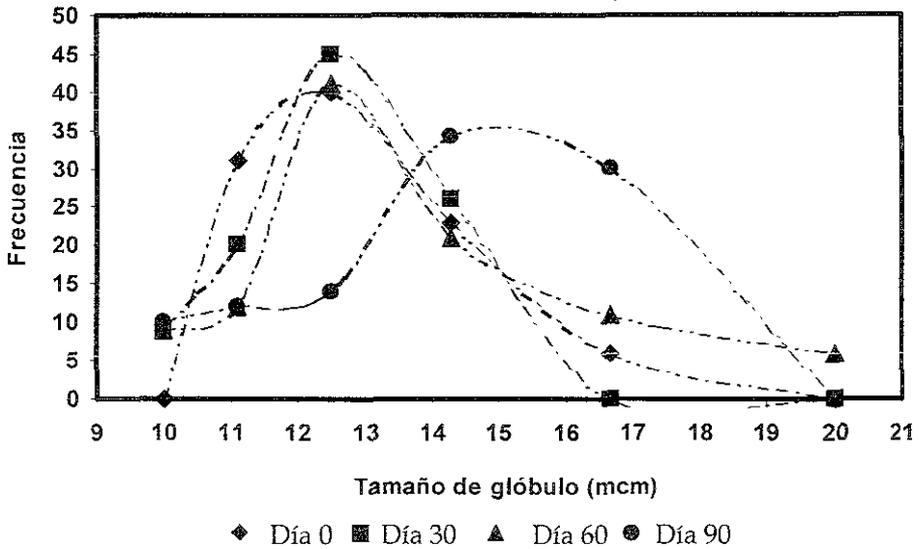


Fig. 6.- Distribución de frecuencias del tamaño de glóbulo de la CLN sometida a una temperatura de 4°C

Tabla 14.- Resultados del diámetro aritmético de la CLN sometida a una temperatura de 4°C.

Día de análisis	d_{ar} (μm)
0	12.7302
30	12.4615
60	13.3917
90	13.9405

Como se puede observar en la tabla 13 la media muestral no es diferente a la poblacional estadísticamente únicamente para el día 30 de almacenamiento a 4°C, siendo diferente para las muestras analizadas a los 60 y 90 días. Lo que se muestra en la figura 6, tendencia de los glóbulos hacia un tamaño mayor, lo cual se debe a la posible floculación y coalescencia de los mismos. Esto puede ser explicado por que los posibles cambios bruscos de la temperatura provocarán la ruptura de glóbulos, ya que se está alterando el equilibrio que en cierta forma había alcanzado el sistema, ya que se altera la energía interna del mismo.

Tabla 15.- Resultados comparativos del tamaño de glóbulo del día de análisis 0 al día 90 a las diferentes temperaturas de la CLN.

Tamaño del glóbulo (μm)	Número de glóbulos			
	Día 0	Día 90 a 25°C	Día 90 a 38°C	Día 90 a 4°C
10.0000	0	0	0	10
11.1111	31	27	18	12
12.5000	40	32	24	14
14.2857	23	25	23	34
16.6667	6	16	30	30
20.0000	0	0	5	0
\bar{x} (μm)	12.7302	13.2381	14.2857	13.9405
σ	1.5309	1.8939	2.4439	2.2639
T_{cal}	---	2.6817	6.3650	5.3459

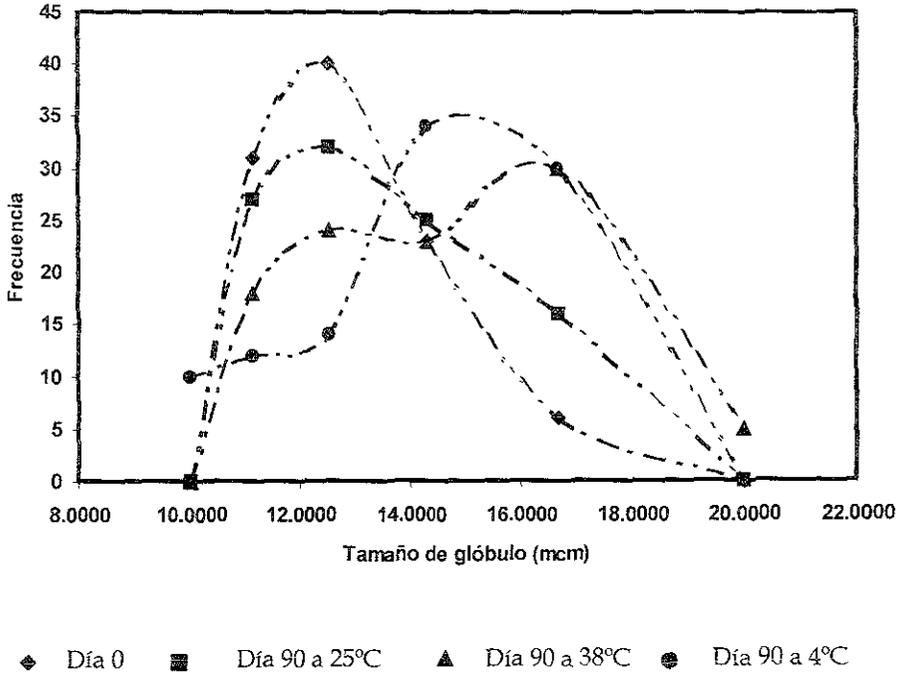


Fig. 7.- Representación gráfica comparativa de la frecuencia del tamaño de glóbulo a diferentes temperaturas de la CLN al día 0 y al día 90

Como se puede observar en la tabla 15 las muestras sometidas a las tres temperaturas muestran una media muestral diferente a la media poblacional a los 90 días de almacenadas, sin embargo la diferencia en el aumento del tamaño de glóbulo es mayor para las muestras sometidas a 38°C, después para las sometidas a 4°C y por último para las sometidas a 25°C. Esto es por que a mayor temperatura mayor movimiento de los glóbulos y mayor velocidad de reacción, por lo tanto mayor choque entre ellos aumentando la probabilidad de la floculación y posterior coalescencia de los mismos.⁴⁹

Las muestras sometidas a 4°C sufrían un choque térmico al ser analizadas (por el cambio drástico de la temperatura requerida para el análisis 25°C), lo que ocasionaba al sistema emulsionado la nueva búsqueda del equilibrio termodinámico.

En la figura 7 se realizó un gráfico comparativo de la distribución de tamaño de glóbulo a las temperaturas de la última determinación para observar como afectó la temperatura al tamaño de glóbulo al final de la parte experimental.

Se observó que a mayor temperatura la frecuencia de glóbulos de mayor tamaño se incrementa, lo que confirma lo anteriormente mencionado que a mayor temperatura mayor energía en el sistema lo que provoca la floculación y coalescencia de los glóbulos. Sin embargo la distribución de las muestras que se mantuvieron a 25°C es más similar a la del primer día.

A continuación se determinó la cinética de tamaño de glóbulo para determinar la fecha de caducidad de la emulsión a 25°C, obteniéndose los siguientes resultados:

Cinética de orden cero:

$$\frac{-d d_{ar}}{dt} = K$$

$$d d_{ar} = -K dt$$

$$\int d d_{ar} = -K \int dt$$

$$d_{ar t} - d_{ar 0} = -Kt$$

$$d_{ar t} = d_{ar 0} - Kt$$

$$y = b - mx$$

Para lo cual se obtuvieron los siguientes resultados:

$$r = 0.953105$$

$$m = 0.0158733$$

$$b = 11.7222$$

Cinética de primer orden:

$$\frac{-d d_{ar}}{dt} = K d_{ar}$$

$$\frac{d d_{ar}}{dt} = -K d_{ar}$$

$$\ln d_{ar} - \ln d_{ar 0} = -K (t - 0)$$

$$\ln d_{ar} = \ln d_{ar 0} - K t$$

$$y = b - m x$$

Para la cual se obtuvieron los siguientes resultados:

$$\begin{aligned}r &= 0.955181 \\m &= 0.0012443 \\b &= 2.4644\end{aligned}$$

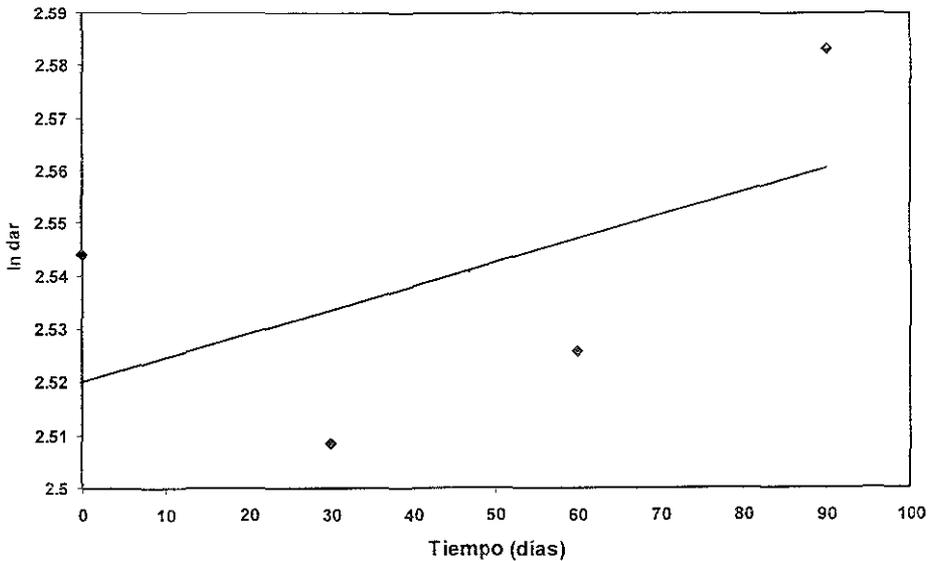


Fig. 8.- Representación gráfica de la cinética de 1er. Orden para la CLN.

Como se puede apreciar en los resultados obtenidos, el crecimiento del glóbulo presenta una cinética de primer orden, por lo que se extrapola a $50\mu\text{m}$ obteniéndose una fecha de caducidad de:

$$1163.3049 \text{ días} = 3 \text{ años, } 5 \text{ meses, } 20 \text{ días.}$$

Se consideraron $50\mu\text{m}$ como la medida de glóbulo a la cual el sistema se puede considerar aún con buena estabilidad física, ya que un sistema con un tamaño de glóbulo de $100\mu\text{m}$, es considerada como una emulsión grosera y no una emulsión, presentando propiedades físicas diferentes, siendo una de las principales la separación de fases.

3. EVALUACIONES DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA PARA LA CLS

Una vez establecidas las evaluaciones a realizar para las emulsiones, se procedió a la elaboración de los tres lotes de la CLS. Para reportar los resultados obtenidos, se consideró la media de los tres lotes.

3.1 Estabilidad por centrifugación

En esta determinación se evaluó el efecto de la gravedad en un tiempo dado, sometiendo la muestra a condiciones de gravedad simulada por medio del empleo de una fuerza centrífuga a 3000 rpm durante 30 minutos. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 16

Tabla 16.- Resultados de centrifugación de los tres lotes de la CLS

Número de lote	Centrifugación (3000rpm/30 min)
1	No presenta separación
2	No presenta separación
3	No presenta separación

En los resultados presentados en la tabla 16, se puede apreciar que las emulsiones no presentaron ninguna separación al ser sometidas a esta prueba, por lo que se prosiguió con el estudio, ya que esta prueba de estabilidad acelerada nos garantiza que la emulsión presenta una cierta estabilidad durante el tiempo de anaquel. La idea general de utilizar pruebas de centrifugación es que la gravedad pueda ser en la velocidad terminal predicha por la ley de Stokes, pero comúnmente el estrés causado por la centrifugación causa coalescencia, lo que podría no ocurrir durante condiciones normales de estrés.⁴⁸

3.2 pH

En esta determinación se evaluó la estabilidad del pH con respecto al tiempo para la CLS a diferentes temperaturas, obteniéndose los resultados de la tabla 17.

Especificaciones de pH para la CLS: 8.000 +/- 0.200

$$\mu = 8.000$$

Tabla 17.- Resultados medios de pH a diferentes temperaturas de la CLS

Día de Análisis	T ° C		
	25°	4°	38°
0	8.006	8.006	8.006
15	7.929	7.942	7.97
30	8.019	8.077	8.016
45	7.967	7.774	8.107
60	8.028	8.055	8.014
75	7.874	8.011	7.934
90	7.970	7.970	8.001
\bar{x}	7.970	8.018	8.007
σ	0.0547	0.0510	0.0530
$t_{cal(7.8)}$	8.2226	11.3093	10.3334
$t_{cal(8.0)}$	-1.2436	0.9540	0.3422
$t_{cal(8.2)}$	11.1247	-9.4417	-9.6345

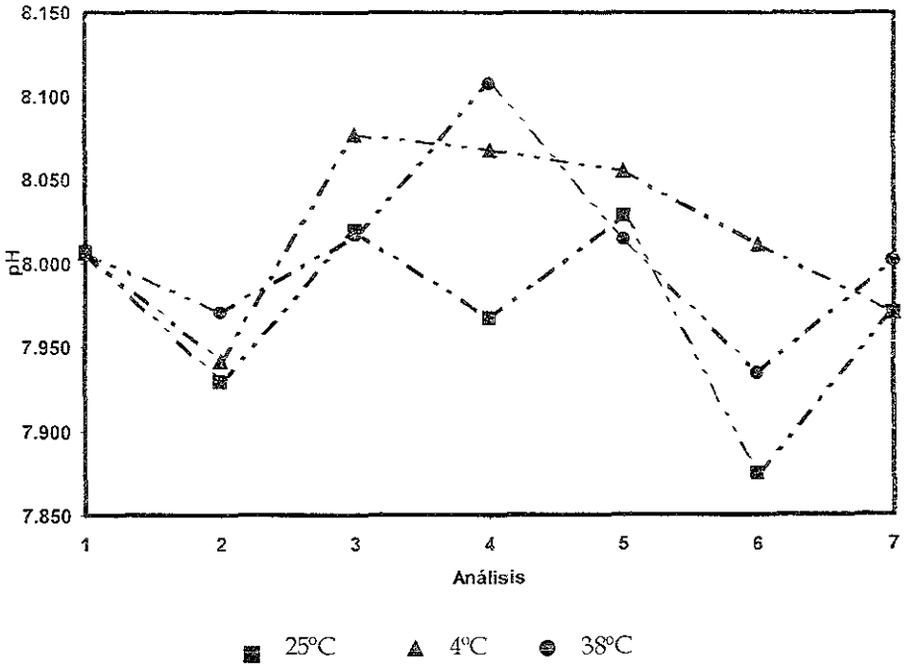


Fig.9.- Representación gráfica del comportamiento del pH de la CLS a diferentes temperaturas.

De acuerdo con el análisis estadístico de la *t* de Student, utilizando como media poblacional el valor medio del intervalo de la especificación dada por el laboratorio, se observa en la tabla 17 que todos los valores de la *t* calculada se encuentran dentro del intervalo de $-t_{tab}$ a $+t_{tab}$, lo cual significa que los datos son estadísticamente confiables, esto nos muestra que la temperatura y el tiempo no tuvieron un impacto directo en el pH de las CLS.

Aún así al comparar los valores obtenidos en la tabla 17 a las diferentes temperaturas, se puede observar que todos se encontraron dentro del intervalo de la especificación.

3.3 Viscosidad

En esta determinación se evaluó la estabilidad en la viscosidad con respecto al tiempo para la CLS a diferentes temperaturas, obteniéndose los resultados de la tabla 18.

Especificaciones de viscosidad para la CLS: 7500 +/- 1000 cps

$$\mu = 7500 \text{ cps}$$

Tabla 18-. Resultados medios de viscosidad a diferentes temperaturas de la CLS

Día de Análisis	T °C		
	25°	4°	38°
0	6711.1	6711.1	6711.1
15	7155.6	5100.6	6561.2
30	8155.6	6133.3	7233.3
45	8216.7	6616.7	7900.0
60	7972.2	6200.0	8688.9
75	10911.1	7183.3	7980.0
90	8450.0	7133.3	8172.2
\bar{x} (cps)	7938.9	6582.6	7606.7
σ	758.5829	458.6870	790.6667
$T_{cal(6500)}$	5.0185	0.4764	3.7033
$T_{cal(7500)}$	1.5308	-5.2916	0.3569
$T_{cal(8500)}$	-0.7397	-11.0598	-2.9892

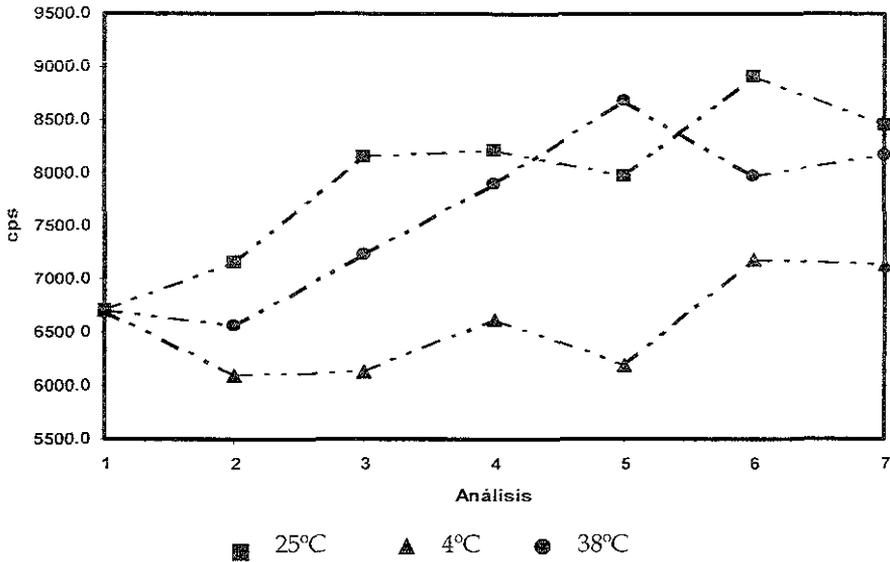


Fig.10.- Representación gráfica del comportamiento de la viscosidad de la CLS a diferentes temperaturas.

De acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio estadístico, la t calculada para las temperaturas de 25° y 38°C si se encuentran dentro del intervalo de t de tablas para el valor medio de la especificación (tabla 18), lo cual quiere decir que la viscosidad no mostró afectación a través del tiempo a 25° y 38°C, sin embargo se observa que para las muestras sometidas a 4°C su t calculada únicamente entra dentro del rango para el valor mínimo de la especificación. Lo cual quiere decir que el almacenamiento a 4°C afectó el sistema, disminuyendo la viscosidad del mismo, esto se puede deber a un posible aumento en la dispersión del tamaño de los glóbulos, lo cual puede ser un resultado eventual de la coalescencia dando como efecto una caída en la viscosidad, ya que mientras la distribución del tamaño de partícula sea más amplia, la viscosidad del sistema es menor.^{33,34,48}

3.4 Gravedad específica

Así como para la CLN en esta determinación también se evaluó la estabilidad de la gravedad específica con respecto al tiempo para la CLS a diferentes temperaturas, obteniéndose los resultados de la tabla 19.

Especificaciones de gravedad específica para la CLS: 0.8950 +/- 0.0200

$$\mu = 0.8950$$

Tabla 19.- Resultados medios de gravedad específica a diferentes temperaturas de la CLS

Día de análisis°	T °C		
	25°	4°	38°
0	0.8937	0.8937	0.8937
15	0.9077	0.8986	0.8959
30	0.9046	0.8953	0.8866
45	0.9041	0.8981	0.9114
60	0.9042	0.8973	0.9221
75	0.8867	0.8906	0.9158
90	0.8815	0.8571	0.9279
\bar{x}	0.8975	0.8920	0.9076
σ	0.0102	0.0099	0.0157
$t_{cal} (0.8750)$	5.8362	4.5432	5.4937
$t_{cal} (0.8950)$	0.6455	-0.7996	2.1322
$t_{cal} (0.9150)$	-4.5393	-6.1467	-3.2994

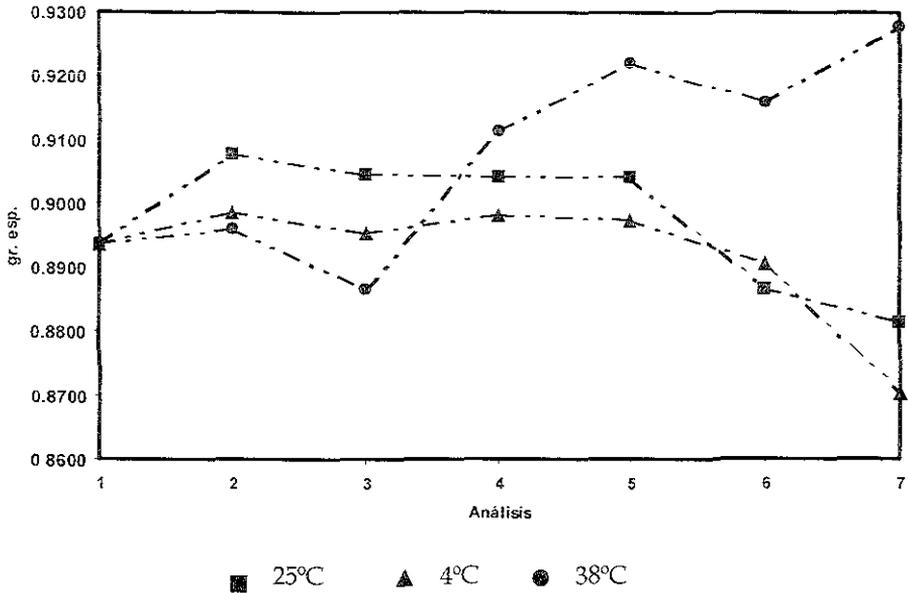


Fig. 11.- Representación gráfica del comportamiento de la gravedad específica de la CLS a diferentes temperaturas.

En la tabla 19 se puede observar que los valores de las t calculadas indican que son aceptables al entrar en el rango de $\pm t$ tablas. No obstante lo anterior al revisar los valores mostrados en las muestras almacenadas a la temperatura de 38°C se ve que las determinaciones finales se salen del rango de la especificación, esto se debe posiblemente a la coalescencia de los glóbulos.⁵ Otro factor que pudo haber influido es que cuando se tomó la muestra y no homogeneizarse se pudo haber tomado una proporción mayor de la fase continua (agua) por lo que el valor de la gravedad específica se ve incrementado. Ya que como sabemos las dos fases presentan diferencias en sus densidades, siendo mayor la del agua.⁵

Tabla 20.- Evaluaciones de las propiedades organolépticas y tipo de emulsión de la CLS

T °C	Determinación organoléptica	Día de análisis						
		0	15	30	45	60	75	90
25° C	Apariencia	L.H.	L.H.	L.H.	L.H.	L.H.	L.H.	L.H.
	Det. del tipo de emulsión	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W
	Olor	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
	Color	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
38° C	Apariencia	L.H.	L.H.	L.H.	LS	LS.	L.G/ P.C.	L.G/ P.C.
	Det. del tipo de emulsión	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W
	Olor	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
	Color	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
4° C	Apariencia	L.H.	L.H.	L.H.	L.H.	L.H.	L.H.	L.H.
	Det. Del tipo de emulsión	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W
	Olor	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
	Color	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.

L.A. Ligeramente amarillenta
 L.H. Lisa homogénea
 C.S. Característico al estándar

P.C. Pequeños cristales
 O/W Emulsión aceite en agua
 L.G. Ligeros grumos

3.5 Apariencia

De acuerdo con las observaciones realizadas a las diferentes muestras, no se noto diferencia en la apariencia para las muestras sometidas a temperaturas de 25°C y 4°C, sin embargo para las muestras de 38°C en los últimos análisis se observó un ligero sobrenadante ya que como se sabe las condiciones de

Resultados y Discusión

almacenamiento influyen directamente en la estabilidad de una emulsión, en este caso la temperatura afecto el sistema, ya que a los 45 días se comenzó a observar la aparición de un sobrenadante en la emulsión, lo cual puede explicarse por la posible evaporación de la fase continua, por encontrarse a esta temperatura, o al comienzo de una inestabilidad en el sistema. Esto se pudo confirmar cuando la muestra ya tenía almacenada 75 días, por el aspecto grumoso que presentaba, esto sin duda se debe a la presencia de la floculación y coalescencia de los glóbulos del sistema^{5,6,18,26,37,38,42,43,44,49,63} ya que como sabemos la apariencia de una emulsión es la combinación de las propiedades de las dos fases y del tamaño de partícula de la fase dispersa,^{5,34} lo cual se discutirá más adelante en el estudio de microscopía y la prueba de colorantes.

Además durante las pruebas de estabilidad acelerada pueden ocurrir cambios en la emulsión, lo que muchas veces no ocurre bajo condiciones normales de almacenamiento, pero nos proporcionan el mayor acercamiento a la realidad de lo que puede ocurrir en el sistema.²⁸

3.6 Color

Como se puede observar en la tabla 20, no se presentó un cambio en la coloración de las emulsiones, esta determinación es meramente organoléptica la cual nos puede indicar que no existe contaminación en las cremas ni ningún compuesto de la emulsión sufrió una posible oxidación o descomposición.

3.7 Determinación del tipo de emulsión con colorantes

El principio de esta determinación se basa en la solubilidad de dos colorantes uno hidrosoluble y otro liposoluble, los cuales se solubilizan en su fase afín, indicándonos el tipo de emulsión, los resultados obtenidos muestran que las emulsiones sometidas a esta determinación son del tipo aceite en agua, y no presentaron una inversión de fases, ya que el colorante liposoluble no tiñó importantes volúmenes de la fase externa.

3.8 Determinación del tamaño de glóbulo por microscopía

A continuación se muestran los resultados obtenidos de microscopía a las diferentes temperaturas de almacenamiento para la CLS.

Almacenamiento a 25° C

Tabla 21.- Resultados de frecuencia del tamaño de glóbulo de la CLS sometida a una temperatura de 25°C.

Tamaño del Glóbulo (μm)	Número de glóbulos			
	Día 0	Día 30	Día 60	Día 90
7.6923	12	13	0	0
8.3333	26	12	13	0
9.0909	34	18	24	27
10.0000	14	40	36	26
11.1111	14	9	27	39
12.5000	0	8	0	8
\bar{x} (μm)	9.1362	9.6364	9.8651	10.3879
σ	1.0391	1.2923	0.9399	1.0319
T_{cal}	—	3.8704	7.7554	12.1298

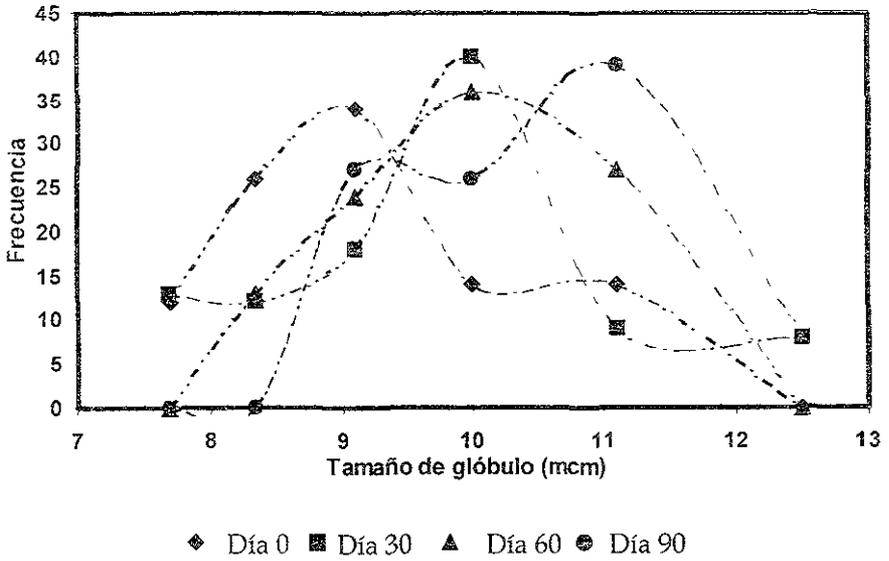


Fig. 12.- Distribución de frecuencias del tamaño de glóbulo de la CLS sometida a una temperatura de 25°C

Tabla 22.- Resultados del diámetro aritmético de la CLS sometida a una temperatura de 25°C

Día de análisis	d_{ar} (μm)
0	9.1362
30	9.6364
60	9.8651
90	10.3879

En la figura 11 se puede apreciar el impacto de la temperatura y el tiempo en el tamaño de glóbulo para la CLS, a 25°C (se muestra en la tabla 21) que la frecuencia para el tamaño de 7.6923 μm es del 12%, mientras que para la medición 3 y 4 se apreció una frecuencia del 0% para este valor, mientras que para la medición de 12.5000 μm , la frecuencia es del 0% en la primera medición, sin embargo en la segunda y cuarta medición se presenta una frecuencia del 8%, lo cual se puede apreciar en la figura 11, ya que se observa un marcado desplazamiento hacia tamaños de glóbulo mayor, siendo estos mismos parte de su frecuencia máxima, lo anterior se puede deber a que parte de los glóbulos tendieron a flocular y por tanto a coalescer, incrementándose el tamaño de partícula.

Aunque esto no tuvo ningún efecto significativo en el pH, la viscosidad, la gravedad específica y la apariencia de la emulsión, al realizar la prueba de t de Student (con las mismas condiciones que en el estudio de microscopía para la CLN), nos damos cuenta que la media muestral es diferente a la media poblacional desde los primeros 30 días del análisis, lo que significa que el sistema tuvo un cambio a nivel microscópico, pero no llegó a afectar a los demás parámetros.⁴⁸

Almacenamiento a 38°C

Tabla 23.- Resultados de frecuencia del tamaño de glóbulo de la CLS sometida a una temperatura de 38°C.

Tamaño del Glóbulo (μm)	Número de glóbulos			
	Día 0	Día 30	Día 60	Día 90
7.6923	12	0	0	0
8.3333	26	0	12	0
9.0909	34	33	11	5
10.0000	14	41	35	30
11.1111	14	10	32	40
12.5000	0	16	4	25
14.2857	0	0	0	0
16.6667	0	0	6	0
\bar{x} (μm)	9.1362	10.2111	10.5555	11.0239
σ	1.0691	1.1684	1.8606	1.0294
T_{cat}	---	9.1995	7.6283	18.3385

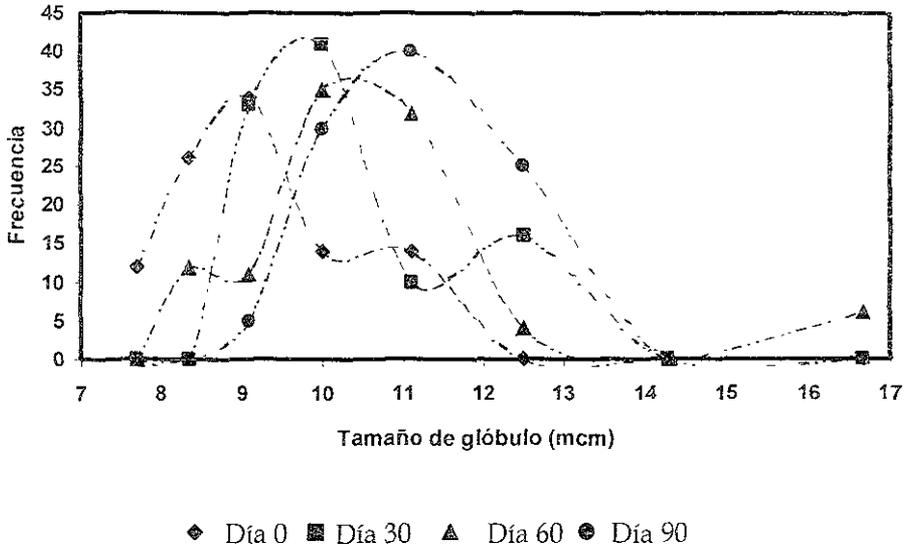


Fig. 13.- Distribución de frecuencias del tamaño de glóbulo de la CLS sometida a una temperatura de 38°C

Tabla 24.- Resultados del diámetro aritmético de la CLS sometida a una temperatura de 38°C.

Día de análisis	d_{ar} (μm)
0	9.1362
30	10.2111
60	10.5555
90	11.0240

Como se puede observar en la figura 12 la frecuencia máxima para la medición 1 es del 34% para 9.0909 μm , aunque se puede observar, que la frecuencia para la segunda medición para el mismo tamaño de partícula es del 33%, esta distribución se observa más desplazada hacia tamaños mayores de glóbulo, encontrándose su frecuencia máxima 41% en el tamaño de glóbulo de 10.0000 μm , a su vez la medición 3 y la 4 mostraron sus valores de frecuencia máximos en tamaños de glóbulos mayores, lo que significa la floculación y coalescencia de los glóbulos con el paso del tiempo. Comparando el resultado de la t calculada con la t de tablas nos damos cuenta que no se encuentra dentro del rango de aceptación y aunque la viscosidad, la gravedad específica y el pH no se vieron afectados por esta dispersión del tamaño de glóbulo, la apariencia si mostró un cambio, ya que como se mencionaba anteriormente, existe la presencia de grumos, los cuales se deben a la aglomeración.³³ de la fase dispersa.⁵

Almacenamiento a 4°C

Tabla 25.- Resultados de frecuencia del tamaño de glóbulo de la CLS sometida a una temperatura de 4°C.

Tamaño del Glóbulo (μm)	Número de glóbulos			
	Día 0	Día 30	Día 60	Día 90
7.6923	12	0	0	0
8.3333	26	0	0	0
9.0909	34	22	16	0
10.0000	14	42	22	14
11.1111	14	28	62	36
12.5000	0	8	0	43
14,2857	0	0	0	7
\bar{x} (μm)	9.1362	10.31111	10.5435	11.7749
σ	1.0391	0.9696	0.7800	1.1313
t_{cal}	---	12.1176	18.0411	23.3254

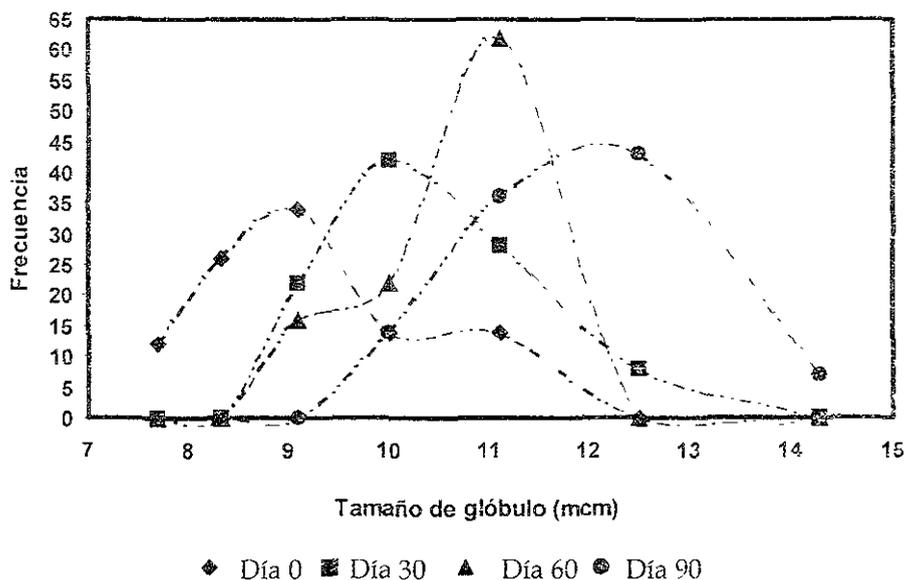


Fig. 14.- Distribución de frecuencias del tamaño de glóbulo de la CLS sometida a una temperatura de 4°C

Tabla 26.- Resultados del diámetro aritmético de la CLS sometida a una temperatura de 4°C

Día de análisis	d_{ar} (μm)
0	9.1362
30	10.3110
60	10.5434
90	11.7750

Resultados y Discusión

Como se puede observar en la figura 13, se observa un desplazamiento en la frecuencia de la distribución del tamaño de glóbulos hacia los tamaños mayores. En la figura 13 también se puede observar que la distribución en la frecuencia de los tamaños no es uniforme, aunque la tendencia si sigue siendo la misma a las anteriores se observa una diferencia significativa entre la t de tablas y la t calculada, lo cual también se puede observar en la tabla 26, el aumento del diámetro aritmético. En este caso el aumento del tamaño de glóbulo, afectó la viscosidad del sistema causando una disminución de la misma, ya que el aumento del tamaño de partícula reduce el área superficial de la fase interna dando como resultado la disminución de la viscosidad. La emulsión puede pasar a través de diversas caídas de viscosidad antes de que un equilibrio nuevo se alcance. El resultado eventual de una emulsión pseudoestable con un grande y uniforme tamaño de partícula, con una viscosidad baja y con una fuerte tendencia a concentrar la fase continua y la fase dispersa ya sea en el fondo o en la superficie del recipiente.³³

Tabla 27.- Resultados comparativos del tamaño de glóbulo del día de análisis 0 al día 90 a las diferentes temperaturas de la CLS

Tamaño del glóbulo (μm)	Número de glóbulos			
	Día 0	Día 90 a 25°C	Día 90 a 38°C	Día 90 a 4°C
7.6923	12	0	0	0
8.3333	26	0	0	0
9.0909	34	27	5	0
10.0000	14	26	30	14
11.1111	14	39	40	36
12.5000	0	8	25	43
14.2857	0	0	0	7
\bar{x} (μm)	9.1362	10.3879	11.0239	11.7749
σ	1.0391	1.0319	1.0294	1.1313
t_{cal}	---	12.1298	18.3385	23.3254

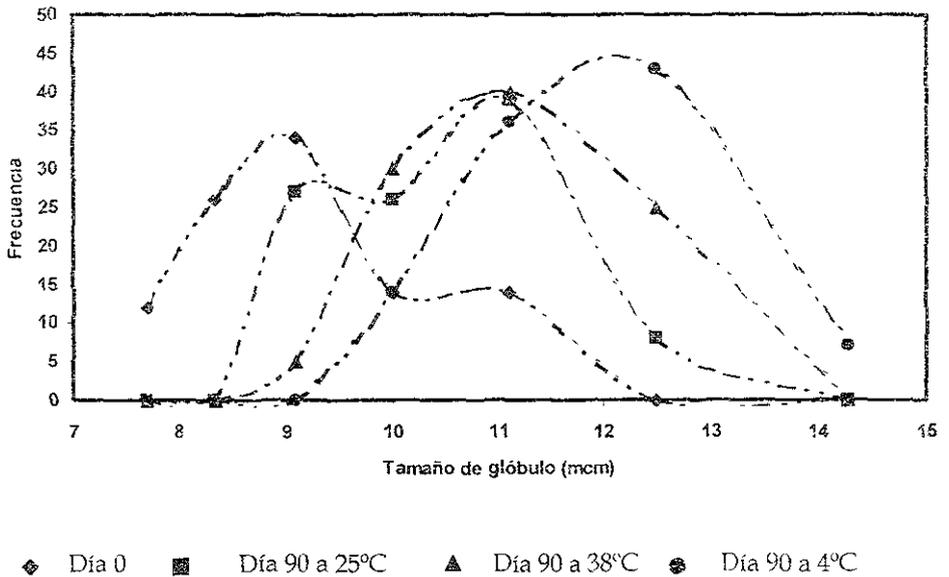


Fig. 15.- Representación gráfica comparativa de la frecuencia del tamaño de glóbulo a diferentes temperaturas de la CLS al día 0 y al día 90

En la figura 14 se observa un gráfico comparativo de la variación de la frecuencia con respecto al tamaño del glóbulo, para la última medición en cada temperatura, y así mismo se hace una comparación con respecto a la medición de frecuencias inicial. En esta figura 14 se puede observar que la frecuencia para tamaños de glóbulos mayores fue para las cremas que se encontraban a 4°C, aunque la distribución presenta más uniformidad a los 4°C con respecto a las temperaturas de 25° y 38°C, esto se puede deber a que los glóbulos se encuentran con una alta energía superficial, y al ser sometidos a bajas temperaturas (baja energía), los glóbulos tienden a flocular y coalescer disminuyendo así su energía superficial, para establecer un equilibrio entre la energía de los glóbulos y la energía del medio en el que se encuentran.

Sin embargo para la temperatura de 25°C y de 38°C se puede observar que su frecuencia máxima es muy similar para la medida del tamaño de glóbulo de 11.1111 μm , ya que para la temperatura de 25°C es de 39% y para la temperatura de 38°C es del 40%, aunque estos valores de frecuencia sean muy similares, se puede observar que existe entre ellos diferencia, puesto que la campana de distribución para la temperatura de 25°C marca una distribución mayor hacia valores de menor tamaño de glóbulo, lo cual es lógico, puesto que a mayor energía en el sistema la inestabilidad es mayor, por lo que la facilidad para que un glóbulo flocule y posteriormente coalesca se ve incrementada.^{5,6,18,26,34,37,38,42,43,44,49,63} Todas las distribuciones de diferentes temperaturas para la última medición se vieron afectadas por el tiempo, y por la temperatura a la cual fueron sometidas, esto se puede observar en la figura 14, ya que la medición inicial muestra su frecuencia máxima a tamaños de glóbulo menores. Por lo que se puede concluir que mientras la distribución del tamaño de partícula sea más amplia la viscosidad es menor.^{33,48}

Al igual que para la CLN se determinó la cinética de tamaño de glóbulo para determinar la fecha de caducidad de la emulsión a 25°C, obteniéndose los siguientes resultados:

Cinética de orden cero:

$$d_{ar t} = d_{ar 0} - Kt$$

$$y = b - mx$$

Para lo cual se obtuvieron los siguientes resultados:

$$r = 0.989993$$

$$m = 0.0132793$$

$$b = 9.1588$$

Cinética de primer orden:

$$\ln d_{ar} = \ln d_{a 0} - K t$$

$$y = b - m x$$

Para la cual se obtuvieron los siguientes resultados:

$$r = 0.990027$$

$$m = 0.0013621$$

$$b = 2.2156$$

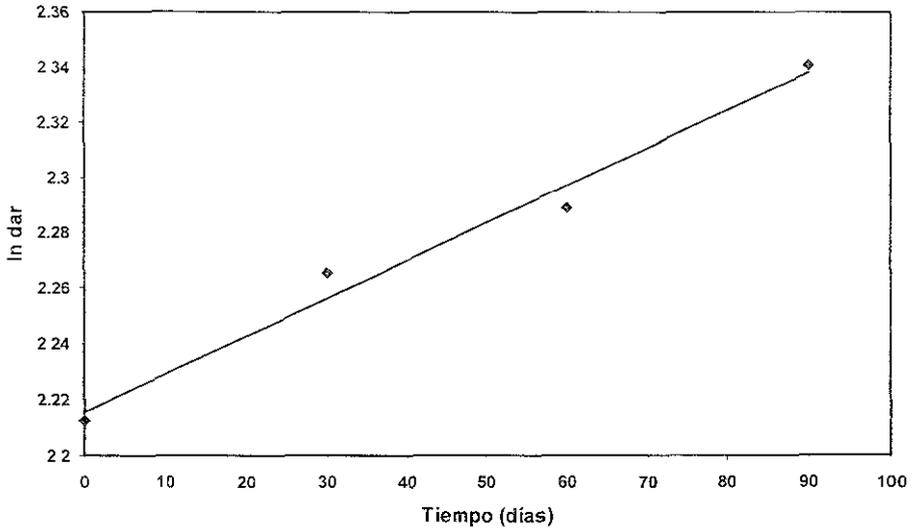


Fig. 16.- Representación gráfica de la cinética de 1er. Orden para la CLS.

Como se puede apreciar en los resultados obtenidos, el crecimiento del glóbulo presenta una cinética de primer orden, por lo que se extrapola a $50\mu\text{m}$ obteniéndose una fecha de caducidad de:

$$1245.425 \text{ días} = 3 \text{ años, } 4 \text{ meses, } 28 \text{ días.}$$

4. EVALUACIONES DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA PARA LA CLX

Al igual que para las otras dos emulsiones se procedió a realizar las evaluaciones establecidas, y se consideró la media de los resultados de los tres lotes de esta emulsión.

4.1 Estabilidad por centrifugación

En esta determinación se evaluó el efecto de la gravedad en un tiempo determinado, sometiendo la muestra a condiciones de gravedad simulada por medio del empleo de una fuerza centrífuga a 3000 rpm durante 30 minutos. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 28.

Tabla 28.- Resultados de centrifugación de los tres lotes de la CLX

Número de lote	Centrifugación (3000rpm/30 min)
1	No presenta separación
2	No presenta separación
3	No presenta separación

En los resultados presentados en la tabla 28, se puede apreciar que las emulsiones no presentaron ninguna separación al ser sometidas a esta prueba, por lo que se prosigue con el estudio de estabilidad, ya que esta prueba de estabilidad acelerada nos garantiza que la emulsión presenta una cierta estabilidad durante el tiempo de anaquel.

4.2 pH

En esta determinación se evaluó la estabilidad del pH con respecto al tiempo para la CLX diferentes temperaturas, obteniéndose los resultados de la tabla 29.

Especificaciones de pH para la CLX: 7 700 +/- 0.200

$$\mu = 7.700$$

Tabla 29.- Resultados medios de pH a diferentes temperaturas de la CLX

Día de análisis	T °C		
	25°	4°	38°
0	7.809	7.809	7.809
15	7.625	7.809	7.773
30	7.659	7.761	7.635
45	7.738	7.863	7.664
60	7.666	7.744	7.625
75	7.595	7.915	7.578
90	7.626	7.785	7.590
\bar{x}	7.674	7.812	7.668
σ	0.07478	0.0594	0.0895
$t_{cal (7.5)}$	6.1546	13.8969	4.9663
$t_{cal (7.7)}$	0.9199	5.0003	0.9550
$t_{cal (7.7)}$	-7.9938	-3.9196	-6.8583

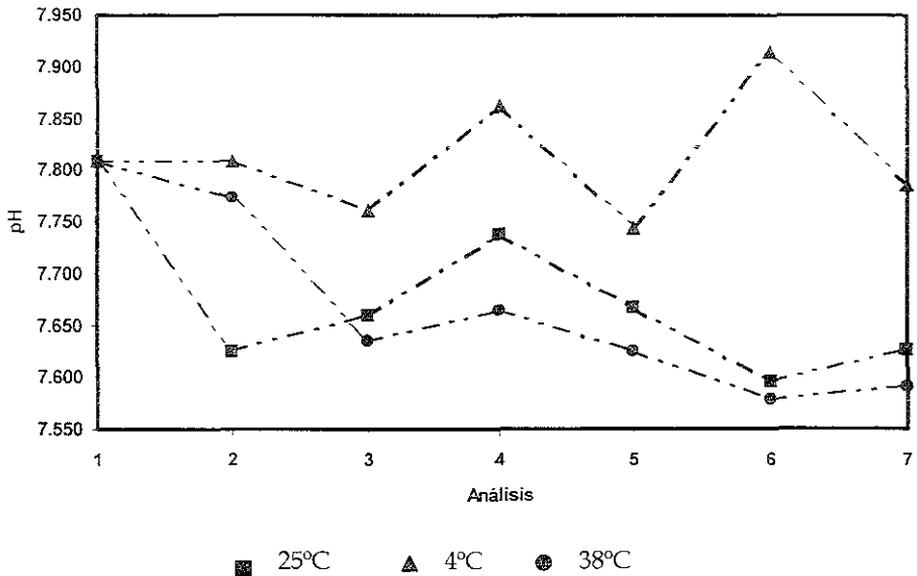


Fig.17.- Representación gráfica del comportamiento del pH de la CLX a diferentes temperaturas.

En esta determinación los valores de t calculada obtenidos estadísticamente en la prueba de t de Student para las temperaturas de 38°C y para 25°C con el valor medio de la especificación son confiables, ya que se encuentran dentro del intervalo de la t de tablas, mientras que para las muestras sometidas a una temperatura de 4°C, la t calculada sobrepasa el límite inferior y medio de la especificación, lo que estadísticamente nos indica una variación significativa en el análisis del pH, sin embargo al comparar los valores de pH obtenidos experimentalmente con el valor extremo mayor de la especificación dada por el laboratorio, se puede apreciar que la media poblacional no es diferente a la media muestral, esto se puede deber a que como el sistema se mantuvo a una temperatura baja, no permitiendo que toda la trietanolamina saponificará el ácido esteárico quedando trietanolamina sin reaccionar, por lo que fue el único sistema que mantuvo el pH inicial y no disminuyó como en los sistemas almacenados a 25°C y 38°C.

4.3 Viscosidad

En esta determinación se evaluó la estabilidad en la viscosidad con respecto al tiempo para la CLX a diferentes temperaturas, obteniéndose los resultados de la tabla 30.

Especificaciones de viscosidad para la CLX: 3000 +/- 500 cps

$$\mu = 3000 \text{ cps}$$

Tabla 30.- Resultados medios de viscosidad a diferentes temperaturas de la CLX

Día de análisis	T °C		
	25°	4°	38°
0	2833.3	2833.3	2833.3
15	2950.0	3144.4	2879.4
30	2800.0	2961.1	3553.5
45	2966.7	3272.2	3205.6
60	3144.4	3088.9	3144.4
75	3233.3	3366.7	3561.1
90	3188.9	3016.7	3038.9
\bar{x} (cps)	3016.7	3097.6	3173.7
σ	173.4066	182.6643	293.5014
t_{cal} (2500)	7.8836	8.6558	6.0732
t_{cal} (3000)	0.0961	1.4139	0.5920
t_{cal} (3500)	-7.3740	-5.8285	-2.9414

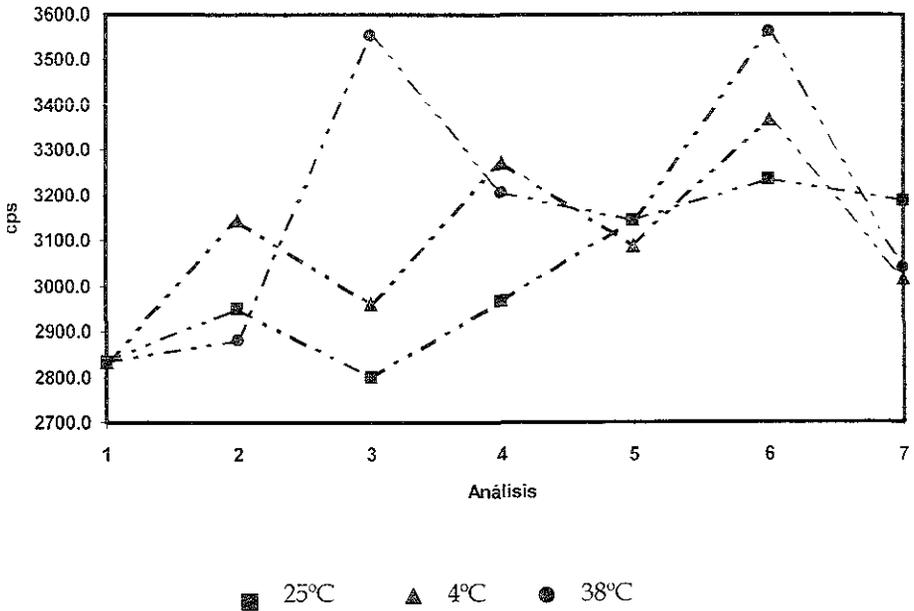


Fig.18.- Representación gráfica del comportamiento de la viscosidad de la CLX a diferentes temperaturas.

Como se puede observar en la tabla 30 estadísticamente los valores de viscosidad obtenidos experimentalmente son confiables, ya que la t calculada con el valor medio de la especificación es igual a la t de tablas, lo que quiere decir que la temperatura no afectó significativamente la viscosidad de la emulsiones, aunque los valores obtenidos no son constantes, la mayoría se encuentran dentro del intervalo de la especificación manejada por el laboratorio, únicamente dos valores de viscosidad para la temperatura de 38°C salen de la especificación, esto se puede deber a una posible separación de las fases, y al no ser homogeneizada la muestra se pudo haber hecho la determinación en la parte superior del recipiente, donde se encontraba más fase oleosa (glóbulos), por lo que la viscosidad se pudo haber incrementado.⁴⁸

4.4 Gravedad específica

En esta determinación se evaluó la estabilidad de la gravedad específica con respecto al tiempo para la CLX a diferentes temperaturas, obteniéndose los resultados de la tabla 31.

Especificaciones de gravedad específica para la CLX: 0.8950 +/- 0.0200

$$\mu = 0.8950$$

Tabla 31.- Resultados medios de gravedad específica a diferentes temperaturas de la CLX

Día de análisis	T °C		
	25°	4°	38°
0	0.9009	0.9009	0.9009
15	0.8821	0.8825	0.9037
30	0.9011	0.8972	0.8794
45	0.9134	0.8947	0.8951
60	0.9056	0.8859	0.9293
75	0.8989	0.8843	0.9529
90	0.8966	0.8952	0.9549
\bar{x}	0.8998	0.8915	0.9166
σ	0.0095	0.0072	0.0295
$t_{cal} (0.8750)$	6.9068	6.0632	3.7310
$t_{cal} (0.8950)$	1.3316	1.2915	1.9405
$t_{cal} (0.9150)$	-4.2332	8.6354	0.1435

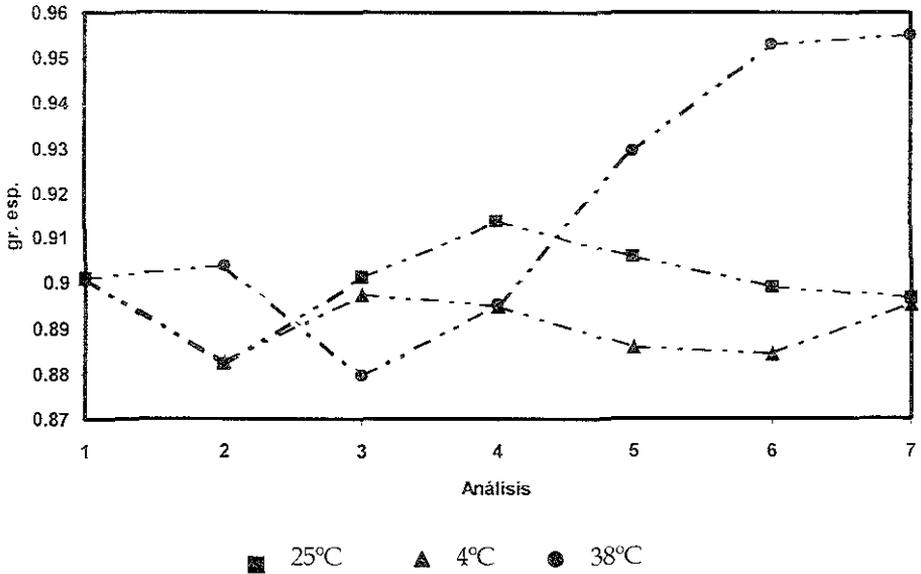


Fig 19.- Representación gráfica del comportamiento de la gravedad específica de la CLX a diferentes temperaturas

Al analizar los valores de la tabla 31 estadísticamente se puede observar que las t calculadas se encuentran dentro del intervalo de $\pm t$ de tablas, lo cual indica que los valores obtenidos durante este estudio para la gravedad específica son estadísticamente confiables, es decir que la media poblacional es igual a la media muestral. Sin embargo al comparar cada uno de los resultados obtenidos con el intervalo de la especificación se puede observar que los tres últimos valores para la temperatura de 38°C se encuentran fuera de la especificación, lo cual se puede deber a que estas muestras al encontrarse sometidas a una temperatura elevada presenten una cierta separación, por lo cual los valores sean mayores a los de la especificación, esto se puede deber a que al existir una posible floculación y coalescencia en la emulsión, a tomar la muestra se tomó más fase continua (acuosa), ya que la muestra no se homogeneizó para realizar el análisis, y al existir un aumento en el tamaño de glóbulo se reduce el volumen de la fase interna, por lo tanto es más probable tomar una mayor cantidad de fase dispersante.

Tabla 32.- Evaluaciones de las propiedades organolépticas y tipo de emulsión de la CLX

T °C	Determinación organoléptica	Día de análisis						
		0	15	30	45	60	75	90
25° C	Apariencia	L.H.	L.H.	L.H.	L.H.	L.H.	L.H.	L.H.
	Det. del tipo de emulsión	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W
	Olor	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
	Color	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
38° C	Apariencia	L.H.	L.H.	L.H.	L.H.	L.H.	L.H.	LG
	Det. del tipo de emulsión	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W
	Olor	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
	Color	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	LA.
4°C	Apariencia	L.H.	L.H.	L.H.	L.H.	L.H.	L.H.	L.H.
	Det. del tipo de emulsión	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W	O/W
	Olor	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
	Color	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.

L.A. Ligeramente amarillenta

L.H. Lisa homogénea

C.S. Característico al estándar

O/W Emulsión aceite en agua

4.5 Apariencia

En la tabla 32 se puede apreciar que en las diferentes muestras, no se notó diferencia en la apariencia para las muestras sometidas a temperaturas de 25°C y 4°C, sin embargo para las muestras de 38°C en el último análisis se observó una ligera apariencia grumosa la cual se puede deber a la floculación y cremación de los glóbulos, ya que en la floculación se forman agregados de glóbulos, lo que cambia la apariencia del sistema.^{6,18,26,42,44,49}

4.6 Color

Los resultados de la tabla 32, muestran que no se observó un cambio en la coloración de las emulsiones, a excepción de la muestra sometida a 38°C en su última determinación ya que presentó un ligero cambio en su coloración de blanco a amarillo claro lo cual nos indica que algún compuesto de la emulsión posiblemente sufrió una oxidación o descomposición, o a la evaporación de la fase continua, predominando de ésta manera la coloración de la fase oleosa.

4.7 Determinación del tipo de emulsión con colorantes

Como ya se mencionó anteriormente el principio de esta determinación se basa en la solubilidad de dos colorantes uno hidrosoluble y otro liposoluble, los cuales se solubilizan en su fase afín, dándonos como resultado el tipo de emulsión, los resultados obtenidos muestran que las emulsiones sometidas a esta determinación son del tipo aceite en agua, y no presentaron una inversión de fases, ya que el colorante liposoluble no se disolvió.

4.8 Determinación del tamaño de glóbulo por microscopía

A continuación se muestran los resultados obtenidos en esta determinación para la CLX

Almacenamiento a 25° C

Tabla 33 - Resultados de frecuencia del tamaño de glóbulo de la CLX sometida a una temperatura de 25°C.

Tamaño del Glóbulo (μm)	Número de glóbulos			
	Día 0	Día 30	Día 60	Día 90
9.0909	11	5	0	0
10.0000	10	6	0	0
11.1111	57	51	18	0
12.5000	8	24	16	20
14.2857	14	14	48	68
16.6667	0	0	18	12
\bar{x} (μm)	11.3333	11.7212	13.8571	14.2142
σ	1.4524	1.3408	1.7869	14.2142
t_{cal}	—	2.8929	14.1241	25.0168

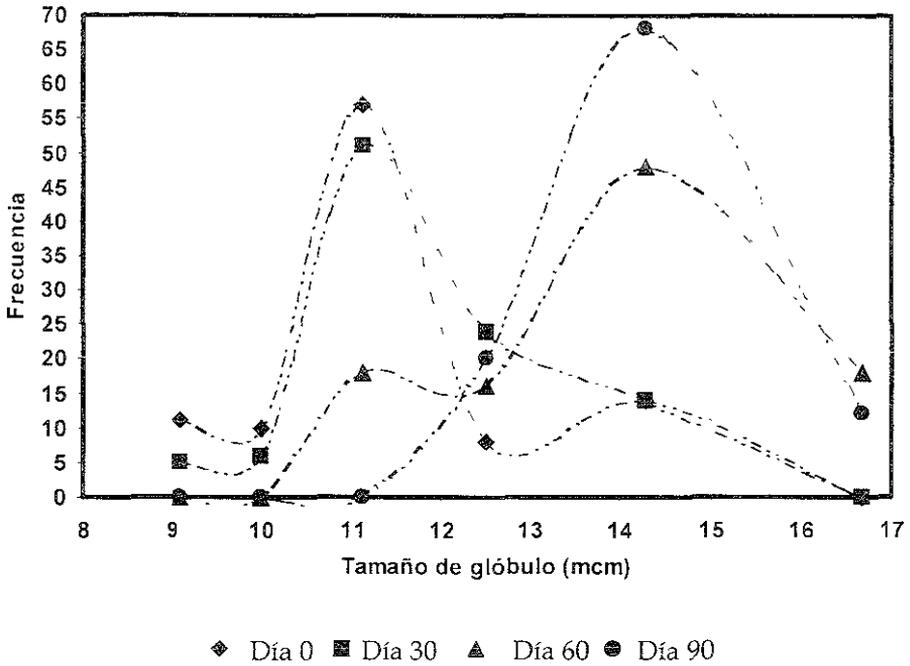


Fig. 20.- Distribución de frecuencias del tamaño de glóbulo de la CLX sometida a una temperatura de 25°C

Tabla 34.- Resultados del diámetro aritmético de la CLX sometida a una temperatura de 25°C

Día de análisis	d_{ar} (μm)
0	10.5383
30	11.7212
60	13.8571
90	14.2143

En esta distribución se puede observar en la tabla 33 y en la figura 18 que para la medición 1 y 2 sus máximos de frecuencia los presentaron en la misma medida del tamaño de partícula (11.1111 μm), además de que su distribución fue muy similar, sin embargo en la determinación de tamaño de glóbulo 3 y 4 se observa una distribución muy similar ente ellas, pero muy desplazada hacia tamaños de partícula mayores, esto se puede deber a la floculación y como consecuencia a la coalescencia de los glóbulos debida al paso del tiempo, aunque esto no tuvo un efecto drástico en los otros parámetros determinados (pH, viscosidad, gravedad específica, tipo de emulsión y propiedades organolépticas). De acuerdo al estudio estadístico de la t de tablas, la μ poblacional es diferente a la media muestral, por lo tanto el sistema presentó un marcado incremento en el tamaño de glóbulo.

Almacenamiento a 38°C

Tabla 35.- Resultados de frecuencia del tamaño de glóbulo de la CLX sometida a una temperatura de 38°C.

Tamaño del Glóbulo (μm)	Número de glóbulos			
	Día 0	Día 30	Día 60	Día 90
9.0909	11	0	0	0
10.0000	10	0	0	0
11.1111	57	18	0	0
12.5000	8	40	40	8
14.2857	14	24	44	80
16.6667	0	18	10	12
20.0000	0	0	6	0
\bar{x} (μm)	11.3333	13.4286	14.1524	14.4286
σ	1.4524	1.8465	1.9550	0.9614
t_{cal}	---	11.3474	14.4197	32.1962

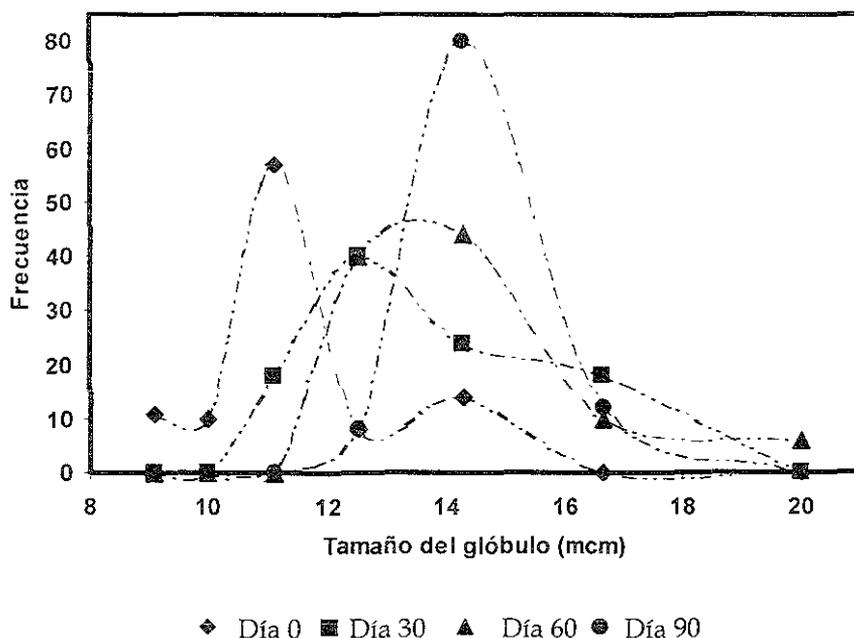


Fig. 21 - Distribución de frecuencias del tamaño de glóbulo de la CLX sometida a una temperatura de 38°C

Tabla 36 - Resultados del diámetro aritmético de la CLX sometida a una temperatura de 38°C.

Día de análisis	d_{ar} (μm)
0	10.5383
30	13.4286
60	14.1524
90	14.4286

En esta determinación se puede observar que con el paso del tiempo la frecuencia hacia tamaños de glóbulos mayores se va incrementando, debida tanto al tiempo como al incremento en la energía del sistema (aumento de la temperatura), por lo que se puede decir que la temperatura influye directamente en el tamaño de los glóbulos. Esto es más evidente en la medición 4 donde el efecto de estos factores es más notorio, ya que su frecuencia máxima es del 80% para un tamaño de glóbulo de 14.2857 μm , mientras que en la medición 1 su frecuencia es del 57% para un tamaño de glóbulo de 11.1111 μm .^{20,28,51} Esto puede explicar la ligera amarillentación en la apariencia de la emulsión, ya que al aumentar el tamaño de glóbulo de la fase interna y la disminución de la fase acuosa (dispersante) por evaporación, el color de la fase interna puede ser notorio en el sistema emulsificado.³⁴

Almacenamiento a 4°C

Tabla 37.- Resultados de frecuencia del tamaño de glóbulo de la CLX sometida a una temperatura de 4°C.

Tamaño del glóbulo (μm)	Número de glóbulos			
	Día 0	Día 30	Día 60	Día 90
9,0909	11	0	0	0
10,0000	10	3	0	0
11,1111	57	18	13	0
12,5000	8	48	47	40
14,2857	14	30	35	51
16,6667	0	1	5	9
\bar{x} (μm)	11.3333	12.6435	13.1528	13.7857
σ	1.4524	0.8768	1.3517	1.2455
t_{cal}	---	14.9418	13.4606	19.6902

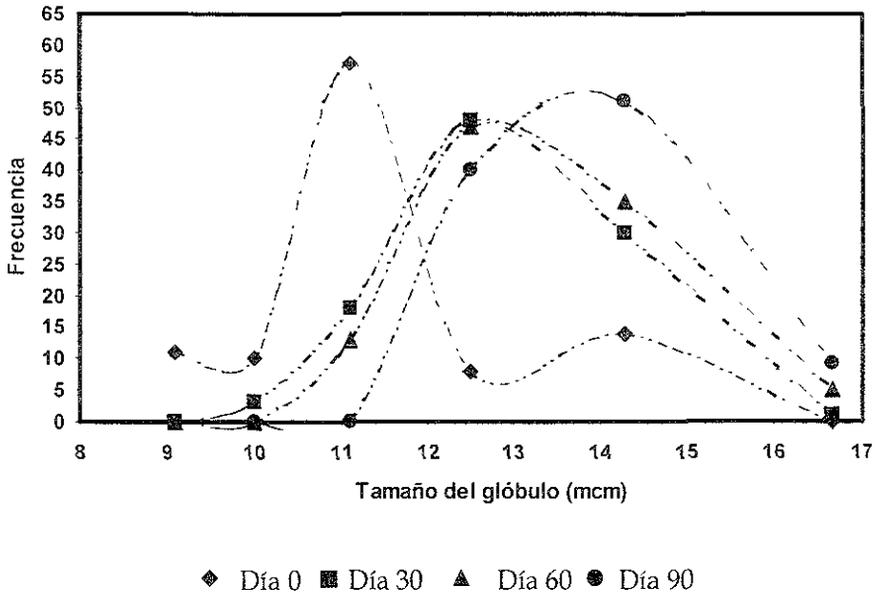


Fig. 22.- Distribución de frecuencias del tamaño de glóbulo de la CLX sometida a una temperatura de 4°C

Tabla 38.- Resultados del diámetro aritmético de la CLX sometida a una temperatura de 4°C.

Día de análisis	d_{ar} (μm)
Día 0	10.5383
Día 30	12.6435
Día 60	13.1528
Día 90	13.7857

En esta determinación se puede observar una distribución más uniforme para las diferentes mediciones, aunque desde un principio se puede observar una notoria tendencia hacia un incremento en la frecuencia de tamaños de glóbulos mayor, lo cual muestra que la temperatura de 4°C afecta directamente a esta emulsión, ya que la frecuencia máxima para la primera medición fue del 57% para un tamaño de glóbulo de 11.1111 μm , mientras que para la medición 4 su frecuencia máxima es del 51% para el tamaño de glóbulo de 14.2857 μm . Lo anterior se puede explicar a que los glóbulos se encuentran con una alta energía superficial, y al ser sometidos a bajas temperaturas (baja energía), lo glóbulos tienden a flocular y a coalescer^{29,37,46,63} disminuyendo así su energía superficial, para establecer un equilibrio entre la energía de los glóbulos y la energía del medio en el que se encuentran, y al ser sometidos nuevamente a temperatura ambiente, rompe con el equilibrio del sistema pudiendo dar como resultado la floculación y coalescencia de los glóbulos. Obviamente la t calculada no es estadísticamente igual a la t de tablas, aunque la diferencia en el tamaño de glóbulo es muy grande, Esta inestabilidad aún no es visible a simple vista.

Tabla 39.- Resultados comparativos del tamaño de glóbulo del día de análisis 0 al día 90 a las diferentes temperaturas de la CLX.

Tamaño del glóbulo (μm)	Número de glóbulos			
	Día 0	Día 90 a 25°C	Día 90 4 a 38°C	Día 90 a 4°C
9.0909	11	0	0	0
10.0000	10	0	0	0
11.1111	57	0	0	0
12.5000	8	20	8	40
14.2857	14	68	80	51
16.6667	0	12	12	9
\bar{x} (μm)	11.3333	14.2142	14.4282	13.7857
σ	1.4524	1.1516	0.9614	1.2455
t_{cal}	—	25.0168	32.1962	19.6902

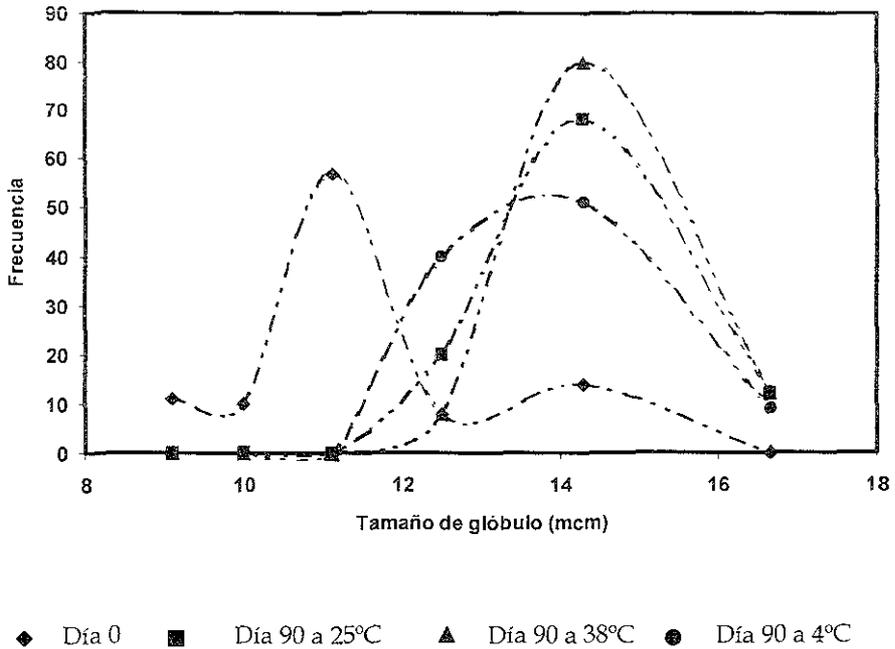


Fig. 23.- Representación gráfica comparativa de la frecuencia del tamaño de glóbulo a diferentes temperaturas de la CLX al día 0 y al día 90

Al analizar las frecuencias de la cuarta medición para cada una de las temperaturas (25°, 38° y 4°C), con respecto a la primera medición se puede observar que el tiempo afecta directamente en el tamaño de los glóbulos, puesto que a las tres temperaturas se muestra un desplazamiento hacia valores de tamaño de glóbulo mayores. En la figura 21 se puede observar que la distribución se ve más desplazada hacia tamaños mayores para la temperatura de 38°C, mientras que para la temperatura de 4°C el desplazamiento es menor, lo cual muestra que a mayor temperatura mayor inestabilidad, mientras que a menor temperatura el sistema se mantiene más estable, esto se puede deber a que el movimiento Browniano se ve incrementado con la misma.^{19,32,49}

Al igual que para las emulsiones CLN y CLS, se determinó la cinética de tamaño de glóbulo para determinar la fecha de caducidad de la emulsión a 25°C, obteniéndose los siguientes resultados:

Cinética de orden cero:

$$d_{ar t} = d_{ar 0} - Kt$$

$$y = b - mx$$

Para lo cual se obtuvieron los siguientes resultados:

$$r = 0,960036$$

$$m = 0,0438797$$

$$b = 10,6081$$

Cinética de primer orden:

$$\ln d_{ar} = \ln d_{a0} - K t$$

$$y = b - m x$$

Para la cual se obtuvieron los siguientes resultados:

$$r = 0,968920$$

$$m = 0,0035503$$

$$b = 2,3651$$

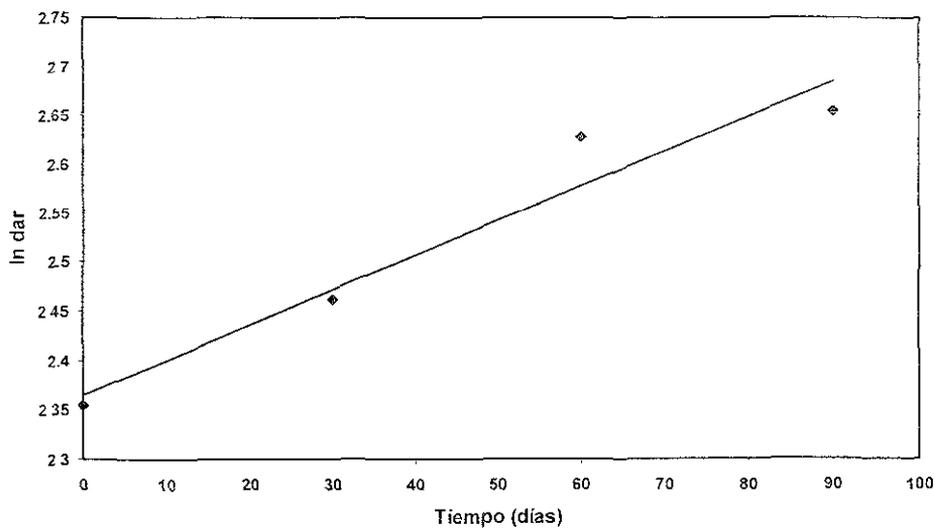


Fig. 24.- Representación gráfica de la cinética de 1er. Orden para la CLX.

Como se puede apreciar en los resultados obtenidos, el crecimiento del glóbulo presenta una cinética de primer orden, por lo que se extrapola a $50\mu\text{m}$ obteniéndose una fecha de caducidad de:

$$435.7136 \text{ días} = 1 \text{ años, } 2 \text{ meses, } 10 \text{ días.}$$

Resultados y Discusión

A continuación se realizó el cálculo de la cantidad de ácido esteárico neutralizado en cada una de las formulaciones, obteniendo los resultados de la tabla 40.

Tabla 40.- Cantidad de ácido esteárico saponificado de las emulsiones CLN, CLS y CLX

Crema	Cantidad de ácidos grasos/100g de muestra	Ácido esteárico saponificado/100 g de muestra	Ácido esteárico libre/100g de muestra	Predicción de la estabilidad por la reacción de saponificación
CLN	0.50	0.4765	0.235	++
CLS	3.62	1.0864	2.5336	+++
CLX	3.95	3.8597	0.0903	++++

De acuerdo con los cálculos realizados la CLX es la emulsión más estable, por que es la que tiene mayor cantidad de ácido esteárico saponificado, además de que ésta fue la que quedó con menos ácido esteárico libre.

Tabla 41.- Distribución de tamaño de glóbulo para las emulsiones CLN, CLS, CLX, en el día cero.

Día 0			
Tamaño de glóbulo (μm)	CLN	CLS	CLX
7.6923	0	12	0
8.3333	0	26	0
9.0909	0	34	11
10.0000	0	14	10
11.1111	31	14	57
12.5000	40	0	8
14.2857	23	0	14
16.6667	6	0	0
\bar{x} (μm)	12.7302	9.1362	11.3333
σ	1.5309	1.0391	1.4524

Resultados y Discusión

Tabla 42.- Distribución de tamaño de glóbulo para las emulsiones CLN, CLS, CIX, en el día 90 a 25°C.

Día 90 a 25° C			
Tamaño de glóbulo (μm)	CLN	CLS	CLX
9.0909		27	0
10.0000	0	26	0
11.1111	27	39	0
12.5000	32	8	20
14.2857	25	0	68
16.6667	16	0	12
\bar{x} (μm)	13.2381	10.3879	14.2142
σ	1.8939	1.0319	1.1516
t_{cal}	2.6817	12.1298	25.0168

Tabla 43.- Distribución de tamaño de glóbulo para las emulsiones CLN, CLS, CIX, en el día 90 a 38°C.

Día 90 a 38° C			
Tamaño de glóbulo (μm)	CLN	CLS	CLX
9.0909	0	5	0
10.0000	0	30	0
11.1111	18	40	0
12.5000	24	25	8
14.2857	23	0	80
16.6667	30	0	12
20.0000	5	0	0
\bar{x}	14.2857	11.0239	14.4282
σ	2.4439	1.0294	0.9614
t_{cal}	6.3650	18.3385	32.1962

Resultados y Discusión

Tabla 44.- Distribución de tamaño de glóbulo para las emulsiones CLN, CLS, CLX, en el día 90 a 4°C.

Día 90 a 4° C			
Tamaño de glóbulo (μm)	CLN	CLS	CLX
10,0000	10	14	0
11,1111	12	36	0
12,5000	14	43	40
14,2857	34	7	51
16,6667	30	0	9
\bar{x} (μm)	13.9405	11.7749	13.7857
σ	2.2639	1.1313	1.2455
t_{cal}	5.3459	23.3254	19.6902

Como sabemos la estabilidad de una emulsión cosmética depende de la distribución del tamaño de partícula³⁴ y como se puede ver en los resultados de las tablas 41, 42, 43 y 44 la emulsión que presentó más variabilidad en el tamaño de glóbulo inicial con el tamaño de glóbulo a los 90 días para las tres temperaturas fue la CLX, siendo que ésta fue la que contenía mayor cantidad de ácido esteárico saponificado, por lo que se esperaba que el sistema presentará mayor estabilidad, y por lo tanto mayor uniformidad en el tamaño de glóbulo. Esto también se pudo corroborar con el seguimiento de la cinética para los tres sistemas emulsionados, con el que se determinó la fecha de caducidad de las emulsiones, siendo la menos estable la CLX, y las otras dos emulsiones presentaron una fecha de caducidad muy similar dos años mayor a la CLX.

Como se puede ver la diferencia entre la viscosidad de la CLS con las CLN y la CLX es mucha, ya que es mayor la de la CLS, aunque las formulaciones varían en cuanto a concentración de agentes emulsificante y demás ingredientes Y aunque la CLS tenía mucha mayor cantidad de aceite mineral, su viscosidad era mayor, esto puede ser por que el tamaño de glóbulo era menor, lo cual se puede deber a que la homogeneización del sistema fue mejor, ya que una homogeneización eficiente del sistema disminuye el tamaño de partícula del sistema y el mezclado eficiente durante el ciclo de enfriamiento

para que mantenga el tamaño de partícula deseado en la emulsión.^{14,55,67} Además posiblemente el tiempo de agitación empleado para la producción de estos lotes sólo es favorable para esta emulsión, y las otras requerían más o menos, ya que se ha encontrado³³ que lociones y cremas aceite en agua con buenas reología y estética pueden prepararse utilizando un sistema relativamente simple de trietanolamina-jabón libre y un ácido graso sin utilizar viscosantes auxiliares hidrocoloides. Sin embargo éste tipo de sistema puede ser susceptible a la formación de un gel o a la caída de viscosidad si se sujeta a excesiva agitación.

En cremas y lociones cosméticas y farmacéuticas los alcoholes grasos son bien conocidos como modificadores de la viscosidad. En suma Schulmann y Cockbain¹⁵ encontraron que la estabilidad en las emulsiones aceite en agua se incrementa grandemente con la adición de alcohol cetílico. Después de muchas investigaciones Fukushima y colaboradores mostraron que la adición de alcohol cetílico/estearílico causa la formación de una fase lamelar cristal-líquido alrededor de las gotas de aceite.¹⁵

Las emulsiones con cristales líquidos son extremadamente estables y son especialmente utilizados por dos aspectos:²²

- Son utilizadas por que toleran grandes radios internos.
- La fase cristal líquido puede ser utilizada para disolver sustancias las cuales son solo insignificamente solubles en un solvente.

Teóricamente emulsiones muy estables se forman si todas las gotas de aceite son rodeadas con bicapas. Sin embargo para rodear una gota de emulsificante con una fase lamelar líquido-cristalino, un mínimo de tres capas de sustancias anfifílicas se requieren. Talés fases se pueden formare por un exceso de surfactante o por la mezcla de anfifílicos (una mezcla de surfactantes y aceites conteniendo grupos polares solubles en agua en sus moléculas). Si un exceso de surfactantes se utiliza, estos surfactantes se van en parte a la interfase aceite en agua una parte forma la fase lamelar cristal-líquido, y otra forma micelas en la fase acuosa.¹⁵ En el caso de estas emulsiones no se presentó la fase líquido-cristalino, ya que no presentaron ningún incremento en su viscosidad ninguno de los sistemas, y microsópicamente en todas las emulsiones se podían apreciar los glóbulos de la fase dispersa. Para conseguir estas estructuras se requiere utilizar una cantidad adecuada del sistema

emulsificante, sin embargo la cantidad correcta de surfactante puede ser determinada solo de manera empírica y no por medio de cálculos.¹⁵

En este caso las moléculas anfifílicas de los jabones y detergentes son fuertemente adsorbidos en la interfase aceite/agua, causando una reducción significativa en la tensión interfacial. Esta reducción de la tensión de la interfase puede estimarse para estabilizar la emulsión, sin embargo la energía libre de superficie siempre será positiva y conducirá al equilibrio resultado inevitablemente la coalescencia.⁴¹

El factor que es importante en la estabilización de emulsiones son la repulsión de la doble capa eléctrica, la interacción cadena-cadena del detergente y la influencia en la estructura de rodeamiento de agua de la gota de la emulsión.⁴¹

V. CONCLUSIONES

- ☞ En este trabajo se implementó una propuesta para un estudio de estabilidad acelerada para tres nuevas presentaciones de cremas formuladas y facilitadas por la empresa ARFONS S.A. de C.V.
- ☞ El aumento del tamaño de partícula para la CLN sometida a una temperatura de 4°C afectó la gravedad específica disminuyéndola, sin detectarse separación de fases. Y en general todas las muestras mantuvieron buena apariencia excepto una de cada tres muestras en el día 90 para la CLN de cada temperatura (4°, 25°, 38°C) mostraron un ligero amarillamiento debido a la posible oxidación de alguno de los componentes de la formulación, por lo que es importante adicionar un agente antioxidante en la misma.
- ☞ En general las muestras de la CLS mostraron buena apariencia, excepto una de las sometidas a 38°C, ya que estaba un poco grumosa, lo que se puede explicar por un incremento del tamaño de glóbulo por la temperatura tan elevada y probables procesos de fusión y cristalización, ya que a menor tamaño de glóbulo menor es el área de la fase interna. Este aumento del tamaño de glóbulo fue también observado para las muestras sometidas a 4°C se vio reflejado en la disminución de la viscosidad.
- ☞ En general las muestras sometidas a 4°C de la CLX presentaron un mayor incremento en su talla de glóbulo, debido a la flotación y floculación de los glóbulos aumentando el área de la fase interna en la parte superior del recipiente, lo que se reflejó en el incremento de la viscosidad y de la gravedad específica.

- ∞ Las muestras sometidas a 38°C de la CLX presentaron amarillamiento y una apariencia grumosa, lo cual permite concluir que esta emulsión es más susceptible a oxidación a altas temperaturas.
- ∞ La cinética de aumento del tamaño de glóbulo tendió a incrementarse con el tiempo en las tres emulsiones, tal y como era de esperarse, siendo este aumento no tan significativo, pero indicando que irremediablemente con el tiempo la emulsión coalescerá separándose.
- ∞ Sorprendentemente las muestras que tenían una mayor cantidad de ácido esteárico saponificado (CLX) presentaron un mayor incremento en su tamaño de glóbulo a las diferentes temperaturas a las que se realizó el estudio.
- ∞ Las emulsiones que en general presentaron mayor estabilidad al finalizar el estudio fueron las CLS debido a que su talla de glóbulo desde un principio fue menor, reflejándose así en la estabilidad del sistema.
- ∞ Este estudio permitió establecer que las emulsiones CLN y CLS sometidas a estas pruebas conserven una vida de anaquel poco más de tres años, mientras que para la emulsión CLX de año y medio aproximadamente. Las muestras fueron observadas durante año y medio a 25°C, y aún presentaban buena apariencia sin mostrar separación.
- ∞ Este estudio de tres meses puede ser utilizado para cualquier emulsión cosmética aceite en agua, y así poder determinarle al sistema su fecha de caducidad aproximada.
- ∞ Las prueba de estabilidad acelerada en general son de gran importancia para el formulador, para poder establecer una fecha tentativa de caducidad logrando la satisfacción del futuro usuario.

VI. REFERENCIAS

- 1.-**Adamson A.W.**, *Physical Chemistry of Surfaces*, 4ta (Ed.) John Wiley & Sons (1982).
- 2.-**Ansel H., Popovich N.**, *Pharmaceutucal dosage forms and drug delivery systems*, Lea & Febiger (ed) 5ta. (1990) 240-243, 248.
- 3.-**Banker G., Rhodes C.**, *Modern Pharmaceutics*, Vol. 40, 2da (Ed.) Marcel Dekker Invc. (1990). 335-339
- 4.-**Banker G., Rhodes C.**, *Modern Pharmaceutics.*, Marcel Dekker Inc. 2° Ed. Vol 40 (1990) 339-341,347, 350, 351.
- 5.-**Becher P.**, *Emulsions theory and practice.*, (Ed.) Reinhold publishing Co., New York (1965) 73,
- 6.-**Bennett K. E., Hatfield J.T., Davis H. T., Macoxko C. W., Scriven L. E.**, *Viscosity and Conductivity of Microemulsions*, Microemulsions, Edited by I. D. Robb., Plenum Press, New York and London. 65-84
- 7.-**Bryant W., Rossiter., Baetzold R.**, *Physical methods of chemistry investigations of surfaces and interfaces.*, Part A Wiley Interscience 2,4.
- 8.-**Carlotti M. E., Pattarino R., Gasco M. R., Cavalli R.**, *Use of polymeric and non-polymeric surfactants in q/w emulsions formulation*, International of Journal Cosmetic Science Vol 17 (1995) 13-25
- 9.-**Cartensen J. T.**, *Drug Stability Principles and Practices*, Dekker, Vol. 43 354-365.
- 10.-**Cartensen J.T.**, *Theory of Pharmaceutical Systems*, (Ed.) Academic Press Vil II (1973) 9-13, 79, 80.

- 11.-Cea o., Fregoso A., *Principios de Química Inorgánica*, (Ed) Mc Graw Hill (1983).
- 12.-Chandler M., Wilmington., Delaware., *Water-in-oil Technology*, Cosmetics & Toiletries Vol. 108 Nov (1997) 74-80.
- 13.-Cook E., Martin E., Remington's practice of pharmacy, Mack publishing, Easton Penna. (1956) 424-444.
- 14.-Choi E., Jin K., Rhim S., Kim M., *Microemulsions with near room temperature*, Cosmetics & Toiletries Vol 112 Feb (1997) 85-90.
- 15.-Dahms G., *Properties of w/o emulsions with anisotropic lamellar phases*, Cosmetics & Toiletries Vol 101 Nov (1986) 113-115.
- 16.-De Luca M., Rocha-Filho P., Grossiord J L., Rabaron A., Vaution C., Seiller M., *Les émulsions multiples.*, International Journal of Cosmetic Science Vol 13 (1991) 1-21. 2
- 17.-Eccleston G., *Application of emulsion stability theories to mobile and semisolid o/w emulsions*, Cosmetics & Toiletries Vol. 101 Nov (1986) 73-92.
- 18.-Evans D.F., Wennerström H., *The Colloidal Domain*, VCH Publishers Inc., New York (1994)
- 19.-Everett D.H., *Basic Principles of Colloid Science*, Royal Society of Chemistry (1988) 30-45,55-56,93,127,146,167,182
- 20.-Fox C., *An introduction to multiple emulsions*, Cosmetics & Toiletries Vol. 101 Nov (1986) 101-112.
- 21.-Fox C., *Rationale for the selection of emulsifying agents*, Cosmetics & Toiletries Vol. 101 Nov (1986) 25-41

- 22.-Friberg S., Hilton M., Goldsmith L., *Emulsions are not only two liquids*, *Cosmetics & Toiletries* Vol 102 Feb (1987) 87-98.
- 23.-Hirtzel C.S., Rajagopalan R., *Colloidal phenomena. (Advanced topics)*., 19, 51, 52.
- 24.-Hunter R. J., *Introduction to Modern Colloid Science*, Oxford University Press, Oxford (1993)
- 25.-Hunting L. L. A., *The history and use of self-emulsifying waxes*, *Cosmetics & Toiletries* Vol. 101 Nov (1986) 49-68.
- 26.-Idson B., *Stability testing of emulsions*, *DCI* Dec (1988) 35-38
- 27.-International Federation of Societies of Cosmetic Chemists, *Introduction to cosmetic emulsions and emulsification*, Monograph No. 4, (1997) 2-4, 7, 33, 51, 57.
- 28.-International Federation of Societies of Cosmetic Chemists, *The fundamentals of stability testing*, *Micelle Press* No. 2 (1992) 1, 5, 6, 10, 16.
- 29.-Jachowicz J., Berthiaume M., *Microemulsions vs. macroemulsions in hair care products*, *Cosmetics & Toiletries*, Vol 108 Mar (1993) 65-72.
- 30.-Janardhanan N., Kaura S., *Rheological studies on pharmaceutical systems. The Indian Journal of hospital pharmacy*, Nov-Dic, (1981) 195-199.
- 31.-Jochen, Quak, Alwin, *Tests of stability of emulsions cosmetics*, *Cosmetics & Toiletries* Vol 5 (1976) 21-38.
- 32.-Keith J., Meiser J., *Físico química*, (Ed.) Compañía Editorial Continental (1997) 857, 881.

- 33.-**Kenneth A.**, *A guide to formulating water-in-silicone emulsions with DOW CORNING[®] 5225C formulation aid*, Dow Corning Corporation, Midland Michigan, 1-5.
- 34.-**Kenneth J., Lissant.**, *Emulsions and emulsion technology*, Surfactant science series Part II Vol 6 (1974) Cap 13 por Charles Fox , 706, 711-713, 733, 734, 757-788, 880-891.
- 35.-**Kenneth K., Van Dyk and Company.**, *Improving emulsion stability*, Cosmetics & Toiletries Vol 99 Mar (1994) 121-127.
- 36.-**Klein K.**, *Formulating Skin Care Emulsions*, Cosmetics & Toiletries Vol 109 July (1994) 63-66.
- 37.-**Laba D.**, *Rheological properties of cosmetics and toiletries*, Cosmetics & Toiletries Vol 102 May (1987) 63-68.
- 38.-**Lachman L., Lieberman H., Kanig J.**, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 2da (Ed.) LEA & FEBIGER (1976) 484, 489, 490, 494, 507, 526-528, 531, 532.
- 39.-**Levine N. I.** *Fisicoquímica*, (Ed), McGraw-Hill, México, (1988) 243-245.
- 40.-**Lieberman H., Martin M., Banker G.**, *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, (Ed.), Marcel Dekker, Inc, (1988). Vol 1
- 41.-**Lochhead R., Hemker W., Castañeda J.**, *Novel cosmetic emulsions*, Cosmetics & Toiletries Vol 101 Nov (1986) 125-138.
- 42.-**Lochhead Y. R.**, *Emulsions* , Cosmetics & Toiletries Vol 109 May (1994) 93-103.
- 43.-**Maron H.S.** *Fundamentos de Fisicoquímica*, (Ed), Limusa Noriega Editores, México, (1996) 849-851.

- 44.-Martin A, Swarbrick J., Commarata A., *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2da.(Ed) LEA & FEBIERG (1973) 500,532-537.
- 45.-Martin A., Swarbrick J., Cammarata A., *Physical pharmacy.*, LEA & FEBIGER Philadelphia 3° (ed). 469-475, 479.
- 46.-Mein K., Dyk V., *Improving emulsion stability*, *Cosmetics & toiletries* Vo. 99 (1984) March.
- 47.-Mittal K. L., *Conceptual clarification of the terms used to describe emulsion behavior*, *Journal society cosmetic chemistry* Vol. 22 (1971) Dec 815-824.
- 48.-Nielloud F., Laget J. P., Fortune R., Marti-Mestres G., Maillols H., *Influence du protocole opératoire sur les caractéristiques d'une émulsion L/H réalisée avec des surfactifs polymériques non ioniques*, *International Journal of Cosmetic Science* Vol 17 (1995) 175-186.
- 49.-Remington's. *Pharmaceutical Sciences*, (Ed.), Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania, (1970) 330, 331, 338, 343.
- 50.-Reng A., *Energy and time-saving production of cosmetic emulsions*, *Cosmetics & Toiletries* Vol 101 Nov (1986) 117-186.
- 51.-Rieger M., *Stability Testing of Macroemulsions*, *Cosmetics & Toiletries* Vol. 106 May (1991) 59-69.
- 52.-Rieger M., *Surfactant update*, *Cosmetics & Toiletries* Vol. 101 Jun (1986) 23-36.
- 53.-Rieger M., *Surfactants in shampoos*, *Cosmetics & Toiletries* Vol 103 Mar (1988) 59-72.
- 54.-Rochow T. G., Mason C.W., *Breaking of emulsions by colding*, *Industry and engennery chemical*, Vol 28 (1936) 1296-1300.

- 55.- **Secretaría de Salud**, *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, 5ta. Ed. (1988) 223-225, 295-300, 120-122
- 56.-**Shaw D. I.**, *Introducción a la química de superficies y coloides*, Alhambra (1970) 1-199.
- 57.-**Shaw D.J.**, *Introduction to Colloid and Surface Chemistry*, Butterworth-Heinemann Ltd, Oxford (1992)
- 58.-**Società Italiana di Fisica**, *Fisica Degli Anfili: Micelle, Vescicole e Microemulsioni*, Rendiconti d'lla Scuola Internazionale di Fisica "Enrico Fermi" (1985) 50-57
- 59.-**Swam.**, *Introduction to colloid and surface chemistry*, QD549543
- 60.-**Tadros. T.F.**, *Review; Future developments in cosmetic formulations*, International Journal of Cosmetic Science Jan. 14 (1992) 93-111
- 61.-**Tanner R.I.**, *Engineering Rheology*, (Ed) ClarendonPress-Oxford (1988)
- 62.-**Toral Ma. T.**, *Fisicoquímica de Superficies y Sistemas Dispersos*, (Ed.), Urmo, (1973) 62-67, 84-85, 127-130, 273-274.
- 63.-**Vu Thien Dac, Puisieux F, Paris J.**, *Les émulsions (leurs principales formes d'instabilité*. Labo-Pharma - Problèmes et Techniques No.257, Sept (1976) 739-762
- 64.-**Warren B., Shapiro.**, *Thickening oil-in-water emulsions*, Cosmetics & Toiletries. Vol 97 March (1982) 27-33
- 65.-**Waynew.**, *Bioestadística*, Limusa edic. 3ra. Méx. D.F., (1992) Apéndice.
- 66.-**Whalley G. R.**, *Surfactant structures & micelles*, Happy, Aug. (1997) 62-66.

- 67.-Wilkinson J.B., Moore R.J., *Cosmetología de Harry*, Ed. Díaz de Santos (1990) 57-82,91-98, 476-477, 807-838,878-886.
- 68.-Wittern P., Ansman A., Hüttinger R., Billek D., Charlet E., Hoenen L., Kuczera K., Motitschke L., Quack J., Seib K., Umbach I., Wolff G., German Society of Cosmetic Chemists., *Stability testing of cosmetic emulsions.*, *Cosmetics and Toiletries* Vol. 100 Oct (1985) 33-39.
- 69.-Yazan Y., Seiller M., Arslan K., *Formulation and Evaluation of a Multiple Emulsions Containing Glycolic Acid*, *DCI* Jan (1997) 30-37, 101-103
- 70.-Zatz J., Bernard K., *Stabilization of oil-in-water emulsions by gums*, *Journal Society Chemistry*, Vol 37 Sept-Oct, (1986) 329-350.