



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**APLICACION DEL CURSO DE FISICOQUÍMICA FARMACEÚTICA (292) EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA**

**T E S I S**

Que para obtener el título de :  
**QUÍMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**P r e s e n t a :**

**CARLOS SANCHEZ HURTADO**

**MEXICO, D. F**

**1 9 7 9**



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.

CLAS. TESIS 1979  
ABO M. T. 378  
FECHA 3 21  
PROC. \_\_\_\_\_  
s \_\_\_\_\_



PRESIDENTE: PILAR RIUS DE BELAUSTEGUIGOITIA.  
VOCAL: ETELVINA MEDRANO DE JAIMES.  
JURADO ASIGNADO: SECRETARIO: RAFAEL ZENDEJAS GUIZAR.  
1er. SUPLENTE: HECTOR JARA FARJEAT.  
2do. SUPLENTE: FRANCISCO MIGUELES PRIETO.

NOMBRE COMPLETO Y FIRMA DEL SUSTENTANTE:

CARLOS SANCHEZ HURTADO.

NOMBRE DEL ASESOR DEL TEMA:

RAFAEL ZENDEJAS GUIZAR.

A MIS PADRES:

MANUEL SANCHEZ GARCIA

NATALIA HURTADO DE SANCHEZ

CON TODO CARINO Y GRATITUD,  
POR IMPULSARME A LOGRAR MIS  
OBJETIVOS.

CON AMOR:

A MI ESPOSA Y A MI HIJITA.

POR DARME ESA ULTIMA ESPERANZA  
PARA ALCANZAR LA META.

A MIS HERMANOS CON CARINO.

A MIS MAESTROS Y COMPAÑEROS.

↓  
AGRADESCO MUCHO LA COLABORACION DE:

- o - o - o - o - o - o - o - o - o - o - o -

SYNTEX , S. A. DIV. FARMACEUTICA.

LABORATORIOS COLUMBIA, S. A.

PRODUCTOS FARMACEUTICAS CHINOIN.

LABORATORIOS ANDRE BIGAUX.

APLICACIONES FARMACEUTICAS MYDI.

Y A TODOS AQUELLOS QUE DE CUALQUIER FORMA  
AYUDARON A LA REALIZACION DEL PRESENTE  
INFORME.

## T E M A R I O .

### I.- INTRODUCCION.

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| II.- ALGUNOS ASPECTOS GENERALES SOBRE LAS EMULSIONES | 5  |
| Sistemas Liofilicos                                  | 5  |
| Sistemas Liofobicos                                  | 6  |
| Amfifilos o Coloides de Asociación                   | 6  |
| Teorias de Emulsificación                            | 7  |
| Teoria de la Tensión Superficial                     | 9  |
| Teoria de la Cuña Orientada                          | 9  |
| Teoria de la Pélicula Plastica                       | 10 |
| Tipos de emulsión                                    | 10 |
| Métodos para Identificación del tipo de emulsión     | 11 |

|                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| III.- PROPIEDADES FISICAS DE UNA EMULSION                                                 | 12 |
| El tamaño de Particula y su importancia dentro de la emulsión                             | 12 |
| Diametros globulares y distribución de tamaños                                            | 15 |
| Método de observación directa al microscopio                                              | 15 |
| Método de sedimentación                                                                   | 16 |
| Método por medidas de la dispersión de la luz                                             | 16 |
| Polidispersión y promedios                                                                | 17 |
| Aplicaciones                                                                              | 19 |
| Movimiento Browniano de las particulas                                                    | 21 |
| Aplicaciones                                                                              | 23 |
| Difusión por translación y transporte de masa                                             | 23 |
| Precipitación periódica                                                                   | 29 |
| Aplicaciones                                                                              | 30 |
| Valoración microbiologica de un antibiótico por el método cilindro placa (difusión Axial) | 31 |
| Propiedades ópticas de las emulsiones                                                     | 33 |
| Efecto tyndall                                                                            | 34 |

|                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------|----|
| Conclusiones y aplicaciones                                            | 34 |
| Propiedades ópticas de las emulsiones                                  | 35 |
| Potenciales de Nernst y Zeta                                           | 39 |
| Potencial Zeta                                                         | 41 |
| Aplicaciones                                                           | 42 |
| <br>IV.- TENSION SUPERFICIAL Y PROPIEDADES DE SUPERFICIE               | 43 |
| Métodos para determinar la tensión superficial                         | 44 |
| La tensión superficial en relación con la forma-<br>ción de emulsiones | 46 |
| El fenómeno de adsorción                                               | 47 |
| Agentes tensoactivos                                                   | 50 |
| Clasificación de otros tipos de compuestos                             | 53 |
| Agentes cationicos                                                     | 62 |
| Agentes no-ionicos                                                     | 63 |
| Materiales de origen natural                                           | 67 |
| Solidos finos y polvos secos                                           | 72 |
| El método HLB                                                          | 73 |
| Significado teórico del HLB                                            | 76 |
| Catálisis y adsorción                                                  | 78 |
| Purificación de enzimas                                                | 79 |
| Técnicas cromatograficas                                               | 79 |
| Acción de fármacos                                                     | 80 |
| En biología celular (organización protoplásticas)                      | 80 |
| <br>V.- Propiedades reológicas de las emulsiones                       | 82 |
| Viscosímetro de Ostwald o del capilar                                  | 83 |
| Viscosímetro de flujo                                                  | 85 |
| Viscosímetro de Hoppler                                                | 86 |
| Viscosímetros rotacionales                                             | 87 |
| Aplicaciones reológicas en la formulación de<br>sistemas dispersos     | 91 |
| Importancia de la reología en la industria<br>farmacéutica             | 94 |

|       |                                                                              |     |
|-------|------------------------------------------------------------------------------|-----|
| VI.-  | PREPARACION DE EMULSIONES EN EL LABORATORIO                                  | 95  |
|       | Motivos de la emulsificación de un fármaco                                   | 95  |
|       | Técnicas de preparación en el laboratorio                                    | 98  |
|       | Métodos actuales de formulación de emulsiones en Laboratorio                 | 100 |
|       | Otros métodos de formación de emulsiones                                     | 102 |
|       | Fármaco o principio activo                                                   | 108 |
|       | Selección del agente emulsificante                                           | 109 |
|       | Determinación del HLB necesario para la combinación de los ingredientes      | 112 |
|       | Determinación del tipo químico adecuado                                      | 113 |
|       | Ajuste final del HLB                                                         | 114 |
|       | Agente preservativo o conservador                                            | 115 |
|       | Aceite o fase oleosa                                                         | 117 |
|       | Agente antioxidante                                                          | 117 |
|       | Exipiente y correctivos                                                      | 118 |
|       | Agua                                                                         | 118 |
|       | Proceso de emulsificación en el laboratorio y en planta piloto               | 119 |
|       | Requerimientos para efectuar un estudio piloto                               | 120 |
|       | Objetivos que se persiguen en un estudio piloto                              | 120 |
|       | Equipo que se emplea en la preparación de emulsiones a escala de laboratorio | 121 |
|       | Análisis de las emulsiones                                                   | 123 |
| VII.- | PREPARACION DE EMULSIONES EN LA INDUSTRIA                                    |     |
|       | Métodos básicos de emulsificación industrial                                 | 126 |
|       | Método de condensación                                                       | 126 |
|       | Método de dispersión                                                         | 129 |
|       | Equipo de emulsificación a escala industrial                                 | 131 |
|       | Agitadores o mezcladores                                                     | 132 |
|       | Molino coloidal                                                              | 135 |
|       | Homogenizadores                                                              | 138 |
|       | Métodos de emulsificación sónicos                                            | 141 |

|                                                                         |         |
|-------------------------------------------------------------------------|---------|
| Consumo de energía en la emulsificación                                 | 142     |
| Equipo emulsificador utilizado                                          | 145     |
| Concentración y naturaleza del surfactante                              | 149     |
| Propiedades físicas y químicas de las fases                             | 152     |
| Temperatura de emulsificación                                           | 153     |
| Método de enfriamiento e intervalos de enfriamiento                     | 153     |
| Las emulsiones como vehiculos de los medicamentos                       | 154     |
| Medicación por depositos de fármacos en el organismo                    | 157     |
| <br>VII.- ESTABILIDAD DE EMULSIONES                                     | <br>158 |
| Reacciones de primer orden                                              | 163     |
| Seudo primer orden                                                      | 168     |
| Influencia del pH en la degradación                                     | 168     |
| Influencia de la temperatura                                            | 170     |
| Análisis de estabilidad acelerada                                       | 177     |
| Aplicaciones prácticas de la estabilidad en emulsiones farmacéuticas    | 180     |
| Método de ciclaje                                                       | 181     |
| Análisis de estabilidad periódico                                       | 182     |
| Influencia de los materiales de empaque en la estabilidad de emulsiones | 184     |
| Pruebas que se realizan a los empaques                                  | 193     |
| <br>IX.- CONCLUSIONES                                                   | <br>194 |
| <br>X.- BIBLIOGRAFIA                                                    | <br>196 |

## CAPITULO I

## INTRODUCCION.

La importancia mantenida para los cursos de físicoquímica dentro de la carrera del Químico Farmacéutico, en los últimos años ha tenido mayor relevancia que en los anteriores, tal vez debido a la necesidad que el profesionista en esta rama tiene de conocer a fondo los procesos físicoquímicos de fabricación en las formas farmacéuticas comunes.

Además de la importante reestructuración del curso de físicoquímica farmacéutica dentro de la carrera del Químico Farmacobiólogo lograda hasta hace poco, lo cual hizo posible buscar una relación más estrecha con las problemáticas del egresado, para aplicar los conocimientos adquiridos al encontrarse en la industria. En base, a esto el estudiante de farmacia debe buscar y analizar su situación frente a problemas prácticos, relacionándolos con los conceptos teóricos adquiridos y proyectándolos a extremos industriales. Tal inquietud ha sido mencionada así "El Profesional de la Química no podrá desarrollarse en su campo con el cúmulo de conocimientos, si desconoce la forma de aplicarlos directamente." Debido a esto el objetivo principal del presente trabajo monográfico es el de puntualizar sobre este problema, pretendiendo dar un enfoque más amplio en la aplicación lógica de los conceptos teórico-prácticos del curso de físicoquímica farmacéutica dentro del ámbito industrial, ya que se ha observado que el alumno llega a la situación problemática de no saber proyectar a nivel industrial los conocimientos adquiridos durante su carrera. Por otra parte es factible mostrar la importancia de una materia básica en la carrera del Químico Farmacobiólogo como es la físicoquímica.

La físicoquímica farmacéutica es un pedestal de conocimientos para llegar a cursos de fundamental importancia como son: las tecnológicas de los procesos de fabricación industrial, ello hace que los conceptos físicoquímicos sustentados en tal materia, sean de gran valor y su aplicación a problemas industriales sig-

nifique una mejor estructuración en el nivel académico del estudiante y de las materias tecnológicas ya mencionadas.

Finalmente es necesario notar que los fines del presente trabajo no pretenden señalar sino más bien orientar al estudiante de farmacia.

El trabajo esta constituido para tal fin, por siete partes; siendo la primera de generalidades, la segunda se limita a las propiedades físicas comunes a emulsiones; la tercera y por motivos de ser una propiedad que da especificidad a la emulsión, comprende los aspectos relevantes en las propiedades reológicas y viscosidad; la cuarta se constituye por los importantes fenómenos de superficie y adsorción, además de una clasificación de los agentes emulsificantes, dadas sus características químicas y aspectos de balance lipófilico-hidrófilico.

Las partes quinta y sexta se integraron a manera de dar una guía muy breve en la formación de emulsiones tanto en el laboratorio como en la industria; la última parte trata de la estabilidad de estos productos, la influencia por factores ambientales y frente a los diversos materiales que constituyen los envases en la industria. En cada una y al final se dan algunas aplicaciones relacionadas con los puntos constitutivos del siguiente programa.

#### Programa oficial de Físicoquímica Farmacéutica (Clave 292)

##### Conocimientos a impartir.

| Tema.                                                               | No. Horas. |
|---------------------------------------------------------------------|------------|
| 1) Primer ciclo: Sistemas coloidales, primera parte                 |            |
| 1.1 Descripción                                                     | 1          |
| 1.2 Preparación                                                     |            |
| 1.3 Propiedades de transporte y determinación de pesos moleculares. | 5          |
| a) Movimiento Browniano.                                            |            |
| b) Coeficientes de sedimentación                                    |            |
| c) Procesos de difusión.                                            |            |

|                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.4 Aplicaciones.                                                                                                           | 5  |
| a) Coeficientes de reparto. Ley de Nernst.                                                                                  |    |
| b) Sistemas de doble difusión y equilibrio de Donnan.                                                                       |    |
| 1.5 Reología.                                                                                                               | 5  |
| a) Transporte de momento: flujo y viscosidad.                                                                               |    |
| b) Ecuación de Poiseuille.                                                                                                  |    |
| 2) Segundo ciclo: Sistemas coloidales, segunda parte.                                                                       |    |
| 2.1 Propiedades de superficie.                                                                                              |    |
| a) Descripción de los fenómenos de intercara.                                                                               | 1  |
| 2.2 Distintos tipos de superficies. Ejemplos y aplicaciones. Trabajos de cohesión y adhesión.                               | 4  |
| 2.3 Isotermas de adsorción: Freundlich, Langmuir, B.E.T., Gibbs.                                                            | 4  |
| 2.4 Agentes tensoactivos. Importancia industrial. H.L.B., energía libre de superficie.                                      | 5  |
| 2.5 Emulsiones y suspensiones                                                                                               | 10 |
| a) Teoría general y métodos de preparación.                                                                                 |    |
| b) Propiedades ópticas. Efecto de Tyndall, dispersión de la luz.                                                            |    |
| c) Propiedades eléctricas. Formación de la doble capa difusa y compacta. Potencial $\zeta$ . Series liotrópica y liofóbica. |    |
| d) Estabilización y agentes conservadores.                                                                                  |    |
| 3) Tercer ciclo: Cinética química.                                                                                          |    |
| 3.1 Equilibrio químico.                                                                                                     | 1  |
| 3.2 Interpretación de los términos orden y molecularidad.                                                                   | 1  |
| 3.3 Reacciones de primero, segundo y tercer orden. Deducciones por el método de integración y diferencial.                  | 2  |
| 3.4 Efecto de la temperatura sobre la velocidad de reacción.                                                                | 2  |

|                                                                              |   |
|------------------------------------------------------------------------------|---|
| 3.5 Reacciones de descomposición.                                            | 3 |
| 3.6 Teoría de la colisión. Teoría del complejo<br>activado.                  | 5 |
| 3.7 Teoría de las velocidades absolutas de reac <u>c</u><br>ción.            | 4 |
| 3.8 Aplicaciones en cinética de fármacos y ciné <u>t</u><br>tica enzimática. | 5 |

## CAPITULO I I

## Algunos aspectos generales sobre las emulsiones.

Las emulsiones son consideradas como sistemas termodinámicamente inestables, por que son sistemas heterógeneos de dos líquidos inmiscibles, donde uno de estos se encuentra disperso en el seno del otro por medio del auxilio de una substancia emulsificante. La dispersión formada llega a tener como constituyentes globulos que oscilan en un intervalo de tamaño entre 0.01 micras y 100 micras de diámetro.

Debido al proceso de dispersión que se lleva a cabo en la manufactura de la emulsión y relacionandola a un sistema de dispersión coloidal, es posible llegar a una descripción más definida. Sin llegar a dar un tratado extenso de química coloidal y sólo mencionando dicha relación (por el tamaño que llegan a presentar las emulsiones), definiremos a un coloide como un sistema disperso de partículas o glóbulos, llamado fase discontinua, en un medio dispersor (fase continua).

Algunas suspensiones y emulsiones, presentan tamaños de partículas dentro de este intervalo coloidal, por lo cual son clasificados dentro de los grupos que a continuación se definen. Los tipos de sistemas coloidales, se clasifican en tres grupos, según la interacción de las partículas, moléculas, o iones que de una u otra forma mantienen con el medio dispersor:

- a) Sistemas liofílicos
- b) Sistemas liofobicos
- c) Sistemas amfifílos o coloides de asociación

Sistemas Liofílicos.

En este tipo de sistemas las partículas presentan una gran afinidad por el medio dispersor y su preparación es sencilla ya

que basta con tener el material sólido o líquido en el medio dispersor. Se conocen también como soles y en farmacia se les da el nombre de mucilagos, que son productos constituidos por sustancias de tipo orgánico como: la gelatina, acacia, insulina, albúmina, caucho y poliestireno. De todo este grupo, las primeras cuatro forman coloídes liofílicos con el medio acuoso como dispersor; en cambio las últimas dos forman sistemas análogos con los solventes orgánicos.

### Sistemas Liofóbicos.

Son dispersiones, integradas por materiales que tienen muy poca afinidad con (el) (los) medio(s) de dispersión, presentando propiedades marcadamente diferentes a las de los sistemas liofílicos, que son propiciados por la ausencia de solvente alrededor de la partícula. Se constituyen principalmente por partículas inorgánicas dispersas en agua (ejemplo: oro, azufre, yoduro de plata etcétera) en contraste con el sistema anterior, es posible prepararlos por una condensación de moléculas, átomos o iones en agregados coloidales, aunque también se llegan a preparar por reducción de tamaño de partículas mayores.

### Amfífilos o Coloides de Asociación

Un tercer grupo clasificado es el integrado por ciertas moléculas o iones denominados amfífilos o agentes tensoactivos, caracterizados por dos regiones diferentes y opuestas, pero afines dentro del mismo sistema formado. Cuando sucede esto que es a concentraciones bajas coexisten en forma separada y por tanto su tamaño es a nivel subcoloidal.

Cuando la concentración aumenta, la agregación se efectúa dentro de un estrecho intervalo de concentración. Estos agregados lle-

gan a contener 50 ó más monómeros, que se denominan micelas. Dichos agregados presentan diámetros que llegan al orden de 50 Å, por lo cual las micelas son consideradas como coloides y no en intervalo más pequeño. A la concentración en que son formadas las micelas se le ha llamado concentración micelar crítica, o C.M.C. Ahora bien entrando en particularidades del tema, en las emulsiones se siguen dos tipos de estudio generalizado; uno es de acuerdo con su proceso de emulsificación y otro es el tipo de emulsión que se obtenga. En el presente trabajo monográfico trataremos de abundar acerca de ellos.

#### Téorías de Emulsificación.

En cuanto al proceso de emulsificación, no existe una teoría de emulsificación universal debido a que las emulsiones, pueden prepararse usando la amplia variedad de agentes emulsificantes que en su funcionamiento existen, cada uno de los cuales dependerá de la acción ejercida sobre una formulación diferente para alcanzar un producto estable.

De tal forma, para que una teoría sea de algún significado, debe de explicar satisfactoriamente la estabilidad del producto y el tipo de emulsión formado. Considerando que la emulsificación acontece cuando dos líquidos inmiscibles son agitados conjuntamente. Se ha observado que cuando dos líquidos se agitan en forma conjunta y apropiada, uno de ellos se disgrega formando pequeñas gotitas en el seno del otro. Esto provoca un incremento en el área total de superficie para cada uno de los líquidos, de donde también la energía libre de superficie, asociada con el incremento de área, aumenta debido a la energía mecánica de agitación administrada. El obstáculo entre los dos líquidos para mezclarse se explica a sobremano, por las mismas fuerzas de cohesión existentes entre las moléculas de cada uno de los líquidos, que son mayores, a las fuerzas de adhesión presentadas entre

ambos líquidos. Estas fuerzas cohesivas son manifestadas individualmente por ambos líquidos como una forma de energía y que se conoce como energía o tensión interfacial. En consecuencia la tensión interfacial es una medida de la fuerza por superar en el mezclado de dos líquidos inmiscibles. El trabajo de dispersión es expresado por la siguiente ecuación:

$$w = \gamma ds$$

donde;  $\gamma$  es la tensión interfacial entre los líquidos, y  $ds$  es el cambio que sucede en el área superficial.

Cualquier sustancia que disminuya la tensión interfacial facilitará la formación de la emulsión, ya que se necesitará una menor cantidad de energía mecánica para romper las fuerzas de cohesión. El término superficie es empleado comunmente para denotar las áreas de contacto entre un gas y un sólido o también de un gas y un líquido; pero es adecuado mencionar la importancia de dar a los sistemas en estudio, el nombre de interfases, ya que cualquier cuerpo presenta una interfase con el medio que lo rodea, que podría ser la atmósfera; así un líquido formará una interfase gas líquido.

Debido a la gran cantidad de estudios elaborados para determinar el papel que desempeñan los agentes emulsificantes en la estabilización y en la preparación de emulsiones, se han derivado un cierto número de teorías que ponen de manifiestos los mecanismos de formación de ellas; En dichas teorías se explican los detalles físicoquímicos resultantes de estos productos.

En cualquier líquido hay fuerzas causantes de la formación de gotas o glóbulos, es decir, las moléculas al "sentir" estas fuerzas tienden a la forma esférica la cual está en relación mínima con su masa. Así cuando dos gotas de un líquido entran en contacto, coalescen para formar una gota más grande, que es el resultado de una reducción en la superficie total expuesta por la masa representativa del líquido. Las fuerzas ya citadas pueden ser medidas, y la suma de ellas se denomina tensión superficial del líquido cuando está en contacto con el aire o con su propio vapor,

y como tensión interfacial cuando está en contacto con otro líquido. Esta tensión interfacial puede ser superada para romper un líquido en glóbulos pequeños, formándose así una emulsión, sin embargo si algo no es hecho para nulificar permanentemente esta fuerza, los glóbulos coalescerán y la emulsión se romperá. El efecto de esta puede nulificarse por tres caminos; por alguna sustancia que se oriente a través de la interfase de los dos líquidos uniendo a ambos con cierta fuerza; por la acción de algunas sustancias que disminuyen la tensión interfacial entre los dos líquidos; o por medio de algún material que forme una película al rededor de los glóbulos de la fase dispersa .

#### Téoria de la tensión superficial

Brevemente está téoria nos expone, que una emulsión resulta cuando alguna sustancia es incorporada para disminuir la tensión interfacial entre los líquidos, disminuyendo al máximo la fuerza de repulsión entre ambos y hacer posible que el producto exista como un sistema estable de dos fases.

#### Téoria de la cuña orientada

La téoria explica el fenómeno de formación de la emulsión en base a la solubilidad selectiva de porciones del emulsificante empleado, dichas porciones tienen una gran afinidad hacia el agua que existe embebida en ellas, esto hace suponer que un emulsificante como el jabon se configura en monocapas, con todos los grupos polares orientados hacia el mismo lado de la capa, disponiendose cada una de las moléculas al rededor de la gota de agua, en una forma semejante a unas cuñas, por tanto la capa de moléculas curvas y la formación de una emulsión o/w o de una w/o son dependientes de la mayor solubilidad de la mo

lécúla en el aceite o en el agua respectivamente. Esta teoría es criticada por la improbabilidad en la formación de capas monomoleculares en el sistema; de la ausencia de grupos polares definidos en muchas de las sustancias empleadas comunmente como emulsificantes y de no explicar el por que de algunas sustancias que no son emulsificantes pero que favorecen la formación de emulsiones mientras que otras lo impiden.

### Téoria de la película plástica.

Según esta teoría, el emulsificante se deposita sobre las gotas de la fase dispersa en forma de un recubrimiento plástico individual, esta película previene el contacto y en consecuencia la coalescencia entre las moléculas del líquido difuso. Así el efecto del agente emulsificante es puramente mecánico y no dependerá de la tensión superficial.

La formación de emulsiones aceite en agua y agua en aceite son mejor explicados, por la solubilidad selectiva del agente emulsificante. Si un agente es soluble en agua se formará una emulsión del tipo o/w y por el contrario si el agente es soluble en el aceite se formará una emulsión w/o.

### Tipos de Emulsión.

En casi todas las emulsiones que frecuentemente encontremos en el campo farmacéutico, su formación se base en la mezcla de dos líquidos, que generalmente son agua y un aceite, ya sea de origen mineral o vegetal, la emulsión en este caso así formada será de cualquiera de los dos siguientes tipos: aceite en agua (o/w) o agua en aceite (w/o), esto dependera principalmente de la solubilidad relativa que presente el o los agentes emulsificantes dentro del medio de dispersión. Tambien tendremos que considerar

que el tipo de emulsión depende de la relación directa que exista entre los dos volúmenes de las fases inmiscibles.

### Métodos para identificación del tipo de emulsión

Existen varios métodos prácticos para identificar el tipo de la emulsión:

- a) Generalmente, una emulsión o/w tiene una textura cremosa, y las emulsiones w/o son grasosas al tacto.
- b) La emulsión se mezcla fácilmente en líquidos miscibles en el medio de dispersión, es decir, si la emulsión es del tipo o/w, está se combinará fácilmente con el agua.
- c) Una emulsión se teñirá fácilmente con tintes solubles en el medio de dispersión.
- d) La conductividad eléctrica generalmente es mucho mayor en las emulsiones o/w que en las del tipo w/o.

todos ellos dan un diagnóstico acertado del conocimiento del tipo de emulsión formada. Además de cobrar importancia para formular la emulsión, se emplean como rutina del análisis del producto final.

## CAPITULO III

## Propiedades físicas de una emulsión

El tamaño de partícula y su importancia dentro de la emulsión.

En forma especial las emulsiones son estudiadas en la industria por su inestabilidad frente a diversos factores, llegando a ser esto un problema que la industria afronta continuamente con el fin de reducir pérdidas económicas entre otras.

Los efectos provocados en las emulsiones, por el tamaño de las partículas que las constituyen, así como de su distribución, son dos factores importantes, que responden de la estabilidad o inestabilidad del producto (por ejemplo: coagulación, coaservación, etcétera.)

Dentro de las propiedades semi-microscópicas de las emulsiones, está mencionar que importancia tiene el considerar apropiadamente el tamaño de partículas que forman parte de la fase dispersa. Como hemos visto anteriormente una emulsión está constituida por una dispersión de un líquido en gotas que van desde un diámetro de  $0.1\mu$  a  $0.25\mu$ , esto nos muestra que fuera de los límites de diámetro de partícula, las emulsiones no presentan propiedades aceptables en estabilidad y que son necesarios; diámetros de partículas que deberán ser lo más uniforme posible. Se comprobó también que la distribución del tamaño de partícula con un diámetro promedio muy pequeño en sus glóbulos, (definidos aparentemente como finos) confiere en una emulsión máxima estabilidad, lo que no sucede con otras de diámetro de mayor tamaño. Estos cambios, en la distribución de tamaño de partícula originan una curva que con el tiempo tiende hacia distribuciones más difusas y con diámetros promedio mayores lo que nos da una medida de inestabilidad en las emulsiones.

La forma en que una distribución puede cambiar con el tiempo es ilustrada en la siguiente gráfica (1), derivada de los datos de

Fischer y Harkins.

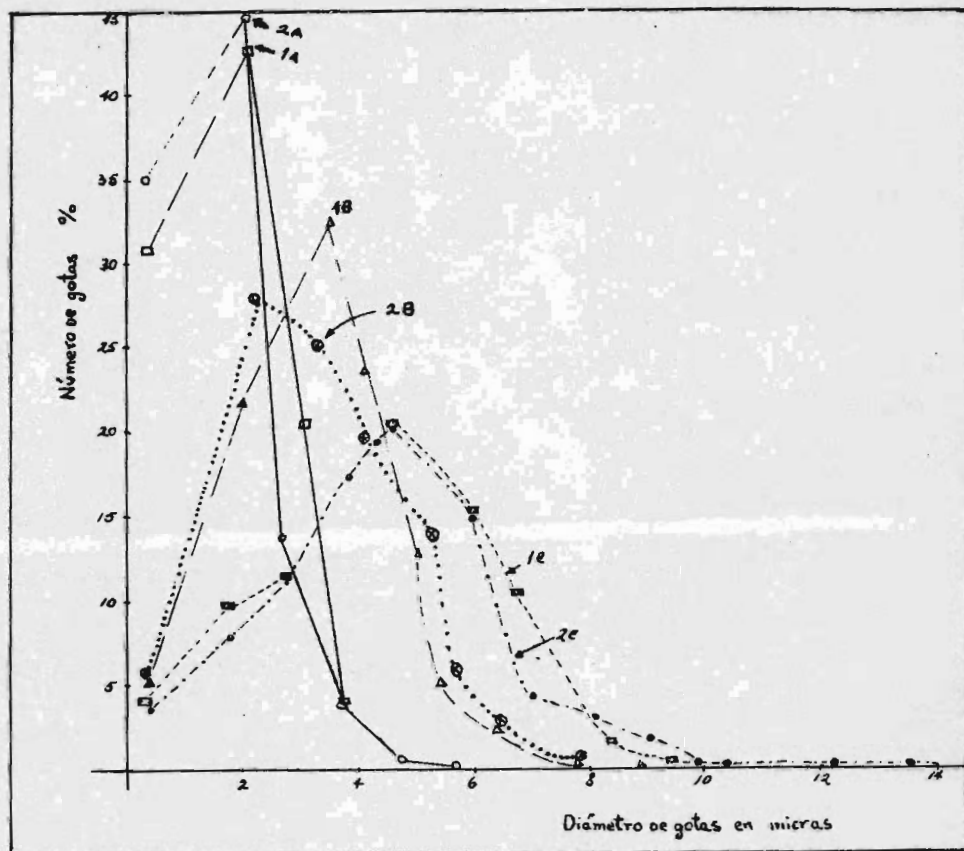


FIGURA 1

Variación en la distribución de tamaño  
de partícula con el tiempo

En el estudio realizado por estos, se emplearon emulsiones de octano y agua, estabilizadas con oleato de sodio 0.005M y con oleato de cesio 0.005M. Comprobándose que después de siete días ocurre un cambio radical en la distribución de tamaño de partículas, los resultados son equivalentes con ambos emulsificantes. En cambio en sistemas similares estabilizados con jabones, a una concentración de 0.1M permanecen estables, sin cambio alguno después de estar cuatro años en cubos de vidrio y sellados. Las razones de estas diferencias, las cuales señalan la estabilidad como una función de la concentración de partículas de agente emulsificante pueden considerarse mínimas, pero no así cuando se relacionan con la fracción de área interfacial considerada cuando ésta se ha cubierto por el agente mencionado. Las consecuencias provenientes de este tipo de variaciones, son señaladas en la actualidad como las causas principales de los problemas de estabilidad en los sistemas dispersos. Se han observado efectos contrarios, como el de que una distribución difusa puede cambiar en una emulsión a una distribución rápida. Fenómenos de esta especie se observan durante la preparación actual de emulsiones y que se conocen como límites de coalescencia, los cuales dan como origen un valor crítico en el tamaño de partícula de las emulsiones no obstante que, esto no se ha comprobado lo cierto es que existen emulsiones que son estabilizadas físicamente por la adición de sólidos finamente divididos.

También se ha relacionado el tamaño de partícula con la forma de preparación de las emulsiones. Así en forma específica algunos investigadores se han concretado en el estudio de los problemas encontrados al utilizar los métodos ultrasónicos. Es evidente que las últimas técnicas de preparación, exigen un gran cuidado, debido al proceso tan drástico a que se somete la emulsión, es imprescindible por tanto contar con el diagrama de fases que se sigue en la emulsificación en particular, donde se muestre la composición de la fase continua y de la fase discontinua. Así mismo ya se han logrado consideraciones al problema de propa

gación del disolvente en la emulsión y la relación íntima que mantienen con las gotas emulsificadas. Esto es si tenemos, una emulsión en la que la fase continua esta constituida por benceno al 10% en agua, con unos diámetros glóbulares del orden de  $5\mu$  el coeficiente de mojado es aproximadamente de  $1.5 \times 10^{-2}$  hertz o sea que es casi 100 veces mayor que el obtenido en benceno puro.

### Diámetros glóbulares y distribución de tamaños

Las dimensiones de los glóbulos integrantes de un sistema disperso y el cambio en la distribución de tamaño de partícula con respecto al tiempo son datos de suma importancia en la buena estabilidad de una emulsión. Existen en general tres métodos distintos para obtener la información antes descrita, estos son: a) observación directa al microscopio, b) por varias técnicas de sedimentación, c) por medidas de dispersión de luz.

#### Método de observación directa al microscopio

Este método fué muy utilizado en años anteriores pero actualmente ya no, debido a la utilización de métodos más prácticos. Este método de observación es extremadamente laborioso, pero también es quizá el más exacto. Fundamentalmente la observación de la emulsión se hace bajo un microscopio provisto de un ocular micrométrico y de una celda hemositométrica, esto permite posteriormente la tabulación de gotas en varios intervalos de tamaño, los cuales se pueden graficar y obtener así una curva de distribución de tamaños. con emulsiones concentradas, es necesario diluir para hacer posible la observación, aunque también se pueden traer serios errores, como cambios en la distribución patrón. Para emulsiones o/w, existe la posibilidad de reducir la concentración por dilución con una solución de gelatina en agua, la

gran viscosidad de este diluyente "congela" la emulsión, sin embargo no debe descartarse la posibilidad de error. Una limitación más importante a este método es la imposibilidad de medir las gotas que se encuentren en intervalos de unas fracciones de micra, conduciendonos a graves errores en toda distribución.

#### Método de sedimentación.

En emulsiones de consistencia cremosa es observable a cualquier intervalo corto de tiempo, una medida de la cantidad de cremado por unidad de tiempo, este tipo de datos permite construir una curva de distribución a partir de la cual se obtendrán los tamaños de las partículas componentes, este y muchos otros métodos que se basan en el fenómeno de cremado, se rigen por los cambios que ocurren en la densidad del producto.

#### Método por medidas de la dispersión de la luz.

Es preponderante el análisis de emulsiones por este método, ya que es de mayor uso actualmente debido a una extensión en el estudio de propiedades físicas de coloides. Es por ello que la importancia misma como método de evaluación para este tipo de sistemas muy común en la industria farmacéutica, orienta a tratarlo como una propiedad importante que posee la emulsión en especial para el presente tema. Existen otros métodos para llegar al conocimiento del tamaño de partícula y su distribución en un sistema dado, pero los de utilidad práctica en emulsiones son los ya descritos. Las investigaciones para este tópico se siguen aprovechando de manera similar a las ya conseguidas años atrás, como son las logradas por Heller, Rowe y colaboradores, sobre el efecto provocado por la coagulación parcial de una dispersión en la curva de distribución de las partículas, concluyendo que son ma-

yores los efectos por partículas más pequeñas ya que tienen una participación mayor en tales efectos. De esta forma se ha llegado a determinar el efecto del tamaño de las partículas en la apariencia física de las emulsiones, esto se aprecia en la siguiente tabla (1):

TABLA 1

Efecto del tamaño de los globulos en la  
apariciencia de emulsiones.

| 1<br>Tamaño ( $\mu$ )              | 2<br>Apariciencia              |
|------------------------------------|--------------------------------|
| globulos de varias micras          | son perceptibles dos fases     |
| mayores a 1.0 micra                | emulsiones; lechosas y blancas |
| aproximadamente de 1.0 a 0.1 $\mu$ | emulsiones; azul-blanquiscas   |
| entre 0.1 y 0.5 micras             | emulsiones, semitransparentes  |
| 0.05 micras o más pequeñas         | totalmente transparentes       |

#### Polidispersión y promedios.

Muchas veces el conocimiento de sistemas polidispersos, amplía el campo del formulador en la práctica determinativa de la distribución de las partículas en un sistema dado. Así también el conocimiento del tamaño promedio de partícula es importante para intuir las posibilidades de una mejor estabilidad de la emulsión. Ambos aspectos, propios del tamaño de partícula, son dependientes de dos tipos de contribuciones:

a) La masa molecular promedio en número (contribución numeral)

b) La masa molecular promedio en peso (contribución ponderal)

Los terminos "masa molecular y tamaño de partícula" sólo pueden tener un significado bien definido cuando el sistema que se considera es monodisperso, es decir, cuando todas las moléculas o partículas son iguales. Los sistemas coloidales son, por lo general, de naturaleza dispersa esto significa que las partículas, en una muestra determinada tienen tamaños diferentes, y como se apreciará es muy difícil determinar de modo preciso la distribución de masas moleculares y del tamaño de partícula, por lo que es preciso aceptar métodos experimentales menos perfectos pero que den valores promedio de estas magnitudes.

El significado de la palabra promedio depende de la contribución relativa de las distintas moléculas o partículas a la propiedad que se mide.

la presión osmótica - que es una propiedad coligativa- depende solamente del número de moléculas de soluto presente y que por tanto da una masa molecular promedio en número :

$$M_n = \frac{\sum n_i M_i}{\sum n_i}$$

donde,  $n_i$  es el número de moléculas de masa molecular  $M_i$ .

En la mayoría de los casos, las partículas mayores presentan una mayor contribución individual a la propiedad que se mide. Entonces si la contribución individual de cada partícula es proporcional a su peso (como en la dispersión de la luz) se obtiene una masa molecular promedio en peso:

$$M_w = \frac{\sum w_i M_i}{\sum w_i} = \frac{\sum n_i M_i^2}{\sum n_i M_i} \therefore w_i = (n_i M_i)$$

donde  $w_i$  es el peso de las moléculas de masa molecular  $M_i$ .

En cualquier sistema polidisperso,  $M_w$  y  $M_n$ , son iguales sólo cuando el sistema es monodisperso. El cociente  $M_w/M_n$  es una medida del grado de dispersión del sistema.

# Aplicaciones.

El efecto del tiempo de agitación sobre el tamaño de partícula en las emulsiones, es un factor que influye durante su manufactura y ha sido estudiado exhaustivamente. Recientemente se ha considerado con más atención, la correlación cuantitativa de los parámetros que describen la agitación del sistema con los tamaños de partícula, o con el área específica  $S$  por unidad de volumen de la emulsión. Se ha encontrado que prolongando el tiempo de agitación más allá de intervalos óptimos, la calidad de la emulsión mejora en cantidades relativamente pequeñas, es decir en uniformidad y textura del producto. Aunque la estabilidad y viscosidad también muestran variaciones correspondientes con el tiempo de agitación. De modo que bajo condiciones normales de emulsificación, el tamaño promedio de los globulos disminuye rápidamente a los pocos segundos, pero entre 1 y 5 minutos alcanzan el valor límite en forma gradual y después de este intervalo no existe una reducción apreciable. Como los volúmenes de los líquidos son rotos por la agitación en finos fragmentos, los cuales se recombinan con el surfactante para formar los globulos en forma gradual, en cantidades bastantes altas que se caracterizan por el aumento en la cantidad de coalescencias y en unos cuantos minutos se llega a la coalescencia, removiendo muchas partículas de la emulsión, tantas como lo permitan el tipo de mecanismo de dispersión usado en la fabricación.

La formación de emulsiones en mezcladores sencillos se ha estudiado detalladamente, obteniendo por conclusión en forma general que el área interfacial aumenta con el incremento de la velocidad rotacional y el diámetro  $D$  del agitador, así también con la reducción del diámetro  $T$  del tanque contenedor, esto es mejor comprendido en el caso de agitaciones de líquidos a gran escala ya que  $S$  muestra un notable aumento con la diferencia de densidades. Quizá una fuerza de cizallamiento grande cause el rompiamiento más completo para que las gotitas se formen, esto ocurre cuando

existe una mayor diferencia entre las velocidades de agitación de las dos fases. De tal forma que una gran diferencia en densidad dá origen a mayores diferencias en las velocidades que se imparten a los dos líquidos y donde también S aumenta cuando la tensión interfacial " $\sigma$ " disminuye por razones comprensibles, es decir existe en ese momento una reducción en el trabajo requerido para crear nuevas interfases, además de todo esto, hay que considerar las viscosidades de ambos líquidos por que también influyen aunque en un grado menor. Las características de los mezcladores han sido objeto de investigaciones cuidadosas, pero las del molino coloidal y las de homogenizadores son casi desconocidas. Los estudios similares, en cuanto al valor intrínseco, de  $S$  y su relación con el tamaño de partícula para estos dos tipos de equipo lo cual sería de un gran valor en el diseño de nuevos modelos y en la optimización de maquinaria emulsificante, ya que los datos auxiliarían en la comprobación de los estudios teóricos de procesos de emulsificación.

Propiedades cinéticas de las partículas.

Los desplazamientos térmicos de partículas se manifiestan, a escala microscópica, en forma de movimiento Browniano, y a escala macroscópica en forma de difusión ósmosis.

Consideraremos los movimientos de partículas o moléculas dispersas en medios líquidos como importantes, para tratar de comprender los estudios cinéticos que influyen sobre las emulsiones. Así mismo se verán las bases de aplicación práctica a este tema.

### Movimiento Browniano de las partículas.

Este movimiento que presentan las partículas, está en relación íntima con lo anteriormente expuesto en la distribución y tamaño de las partículas en los sistemas dispersos.

Cuando se ven bajo el microscopio, las partículas que constituyen las emulsiones y suspensiones presentan movimientos continuos, desordenados y en zig zag.

Este movimiento en partículas es conocido como movimiento Browniano, en honor al botánico inglés Brown que en apariencia fue el primero en observar dichos desplazamientos en granos de polen suspendidos en agua (1828). Una consecuencia directa de la teoría cinética es que, en ausencia de fuerzas externas, todas las partículas suspendidas tienen la misma energía cinética media de traslación, independientemente de su tamaño.

La energía cinética media, para cualquier partícula es dada por la siguiente expresión:

$$\frac{3}{2}KT \text{ ó } \frac{1}{2}KT \quad (1)$$

Esto es a lo largo de un eje de coordenadas :

$$\frac{1}{2} m (dx/dt)^2 = \frac{1}{2} KT \quad (2)$$

podremos observar que la velocidad media de la partícula aumenta al disminuir su masa.

Los movimientos que presentan las partículas dentro de este tipo de sistemas son variados y están sufriendo continuamente cambios

de dirección, debidos a los choques al azar con las moléculas del medio, o también con otro tipo de partículas como las de las paredes del recipiente.

Cada una de las partículas sigue un camino irregular y complicado, en forma zigzagueante. Cuanto más pequeñas son las partículas, se hace más evidente el movimiento Browniano según la ecuación arriba citada (2).

Al tratar este movimiento como un "paso al azar" tridimensional, el desplazamiento Browniano medio de una partícula, desde su posición inicial, a lo largo de un eje determinado y al cabo de cierto tiempo, es dado por la ecuación de Einstein.

$$\bar{\Delta} = \sqrt{2 Dt} \quad (3)$$

donde D = coeficiente de difusión.

El coeficiente de difusión de un material suspendido está relacionado con el coeficiente de fricción de las partículas, por la ley de difusión enunciada por Einstein.

$$Df = KT \quad (4)$$

Por tanto para partículas esféricas.

$$D = \frac{KT}{6\pi\eta a} = \frac{RT}{6\pi\eta aN} \quad (5)$$

$$\bar{\Delta} = \sqrt{\frac{RTt}{3aN}} \quad (6)$$

donde: t= tiempo, N= número de Avogadro, R= constante de los gases, T= temperatura absoluta,  $\eta$  = viscosidad, a=radio de una molécula o partícula.

Perrin (1908) estudió el desplazamiento Browniano y el equilibrio de sedimentación por gravedad para suspensiones de mastic y de gutiámbar, de tamaño de partícula conocido, y calculó valores del número de Avogadro que variaban entre  $5.5 \times 10^{23}$  y  $8.0 \times 10^{23}$ . Experimentos posteriores de esta naturaleza, han dado valores de N más cercanos al acertado  $6.02 \times 10^{23}$ , por ejemplo Svedberg (1911) obtuvo un valor para N igual a  $6.09 \times 10^{23}$  en sistemas monodispersos de oro de tamaño de partícula conocido; como consecuencia de este movimiento continuamente se producen fluctuacio-

nes de concentración a escala molecular o de pequeña partícula; por ésta razón, la segunda ley de la termodinámica sólo es válida a escala macroscópica.

TABLA 2

Coefficientes de Difusión y desplazamientos Brownianos calculados para esferas no cargadas en agua a 20°C.

| a<br>Radio    | b<br>D20 (cm/seg) | c<br>déspués de 1 hr.(cm) |
|---------------|-------------------|---------------------------|
| 10 cm (10 Å)  | $2.1 \times 10$   | $1.23 \times 10$          |
| 10 cm (100 Å) | $2.1 \times 10$   | $3.90 \times 10$          |
| 10 cm (0.1 μ) | $2.1 \times 10$   | $1.23 \times 10$          |
| 10 cm (1.0 μ) | $2.1 \times 10$   | $3.90 \times 10$          |

#### Aplicaciones.

Como es notable sólo existe una aplicación relevante sobre los métodos prácticos del movimiento de partículas como el de determinar los coeficientes de difusión para sustancias que se encuentran dentro de un rango permitido.

#### Difusión por translación y transporte de masa.

La difusión es una consecuencia directa del movimiento Browniano que se fundamenta en la tendencia de las moléculas a emigrar desde una región de alta concentración a otra de baja concentración. Debido a esto, se hicieron estudios exhaustivos de los que se derivaron dos leyes fundamentales, enunciadas por Fick. La primera ley de Fick- análoga a la ecuación de conducción de calor- que establece ;la masa de sustancias D que difunde en dirección de x en un tiempo determinado, a través de una superficie A, es pro

porcional al gradiente de concentración  $Dc/Dx$  en el plano determinado.

$$D\phi = - DA \frac{Dc}{Dx} dt \quad (7)$$

el signo menos indica que la difusión se produce en la dirección de concentración decreciente.

La difusión es una de las manifestaciones más simples y también más significativas de las sustancias en solución.

Tratándose por ejemplo de electrolitos, las dos principales causas que motivan que la conductividad no tenga el valor intrínseco observado a dilución infinita, es la "relación de la atmósfera iónica" y el arrastre viscoso o electroforético que casi desaparece en la difusión, en la que ambos tipos de iones se trasladan en igual sentido. Por ello, cualquier desviación observada en las soluciones reales respecto a la dilución infinita, obedece a algún motivo. Hasta muy recientemente el resultado de los experimentos sobre difusión ha merecido muy poca atención, debido a las dificultades experimentales que obligan a recurrir a suposiciones totalmente arbitrarias, en cuanto a que se pretendía obtener alguna información cuantitativa con base en los datos contradictorios conseguidos a costa de tanto tiempo y tantas dificultades.

Entre la difusión de moléculas, partículas coloidales, y electrolitos no existen más que diferencias de grado, ya que las velocidades de difusión son con frecuencia muy similares. Los métodos usuales presentan ciertas variantes al siguiente procedimiento: la solución se coloca en el fondo de un vaso y sobre ellas se depositan, evitando su mezcla, tres volúmenes de disolventes pasando un lapso definido, esto es días o semanas se van retirando los cuatro volúmenes, uno a uno consecutivamente y se analizan para determinar por concentración el grado de difusión. Un dispositivo introducido por Northrop y Anson, en el cual la difusión se realiza entre dos masas homogéneas de líquidos, a través de un tabique de separación de vidrio sinterizado (alund), pro-

Rep.

seguridad de que no se verá modificada la velocidad de difusión observada cuando la membrana se haya inclinada 20 ó 30° de la horizontal. Finalmente como dato, las relaciones entre los coeficientes de difusión del cloruro potásico y otras sustancias (como sacarosa y ácido clorhídrico) determinadas por el método de la membrana sinterizada, concuerdan con los datos mejor obtenidos por el método clásico. Se ha señalado que la única comprobación de Nernst es la obtenida con soluciones diluidas de cloruro potásico, usando el método de la celda de diafragma sinterizado, que constituye el único de precisión para soluciones diluidas y también el único en que se ha confirmado la teoría de la difusión de partículas. En cambio, para soluciones concentradas puede resultar preferible y más sencillo algún método óptico, como el de Lamm y Polson. Así el método clásico se perfeccionó por los autores antes mencionados y por Tiselius y Gross; estos han empleado los medios de observación óptica desarrollados en relación con la ultracentrífuga.

Fick, en 1855, dedujo la ecuación general de difusión partiendo de la conducción térmica, este primer enunciado es el conocido como primera ley de Fick: "la cantidad de sustancia que es difundida a través de la unidad de área en el tiempo  $t$ , es proporcional al gradiente de concentración  $dc$ . A lo largo de la distancia  $x$ , de manera que en la siguiente ecuación:

$$ds/dt = D \cdot dc/dx^2 \quad (9)$$

La rapidez con que cambia la concentración en un punto dado es: (2a. ley de Fick).

$$dc/dt = D \cdot dc^2/dx^2 \quad (10)$$

en la que  $D$  se supone es constante e independiente de la concentración, suposición que no pasa de una mera aproximación cuantitativa. Las desviaciones a la constante son significativas, Robinson y Liu, subrayan que el valor para sacarosa, en solución 0.05 N., es de 0.492, y en una solución 1.0N. de 0.278 y que difieren sólo en un 18 % en tanto que la viscosidad de las dos soluciones es de 1.037 y 3.080, respectivamente. Esto da una diferencia de cerca de un 300 %.

R.P.

seguridad de que no se verá modificada la velocidad de difusión observada cuando la membrana se haya inclinada 20 ó 30° de la horizontal. Finalmente como dato, las relaciones entre los coeficientes de difusión del cloruro potásico y otras sustancias (como sacarosa y ácido clorhídrico) determinadas por el método de la membrana sinterizada, concuerdan con los datos mejor obtenidos por el método clásico. Se ha señalado que la única comprobación de Nernst es la obtenida con soluciones diluidas de cloruro potásico, usando el método de la celda de diafragma sinterizado, que constituye el único de precisión para soluciones diluidas y también el único en que se ha confirmado la teoría de la difusión de partículas. En cambio, para soluciones concentradas puede resultar preferible y más sencillo algún método óptico, como el de Lamm y Polson. Así el método clásico se perfeccionó por los autores antes mencionados y por Tiselius y Gross; estos han empleado los medios de observación óptica desarrollados en relación con la ultracentrífuga.

Fick, en 1855, dedujo la ecuación general de difusión partiendo de la conducción térmica, este primer enunciado es el conocido como primera ley de Fick: "la cantidad de sustancia que es difundida a través de la unidad de área en el tiempo  $t$ , es proporcional al gradiente de concentración  $dc$ . A lo largo de la distancia  $x$ , de manera que en la siguiente ecuación:

$$ds/dt = D \cdot dc/dx^2 \quad (9)$$

La rapidez con que cambia la concentración en un punto dado es: (2a. ley de Fick).

$$dc/dt = D \cdot d^2c/dx^2 \quad (10)$$

en la que  $D$  se supone es constante e independiente de la concentración, suposición que no pasa de una mera aproximación cuantitativa. Las desviaciones a la constante son significativas, Mc-Bown y Liu, subrayan que el valor para sacarosa, en solución 0.05 N., es de 0.492, y en una solución 1.0N. de 0.378 y que difieren sólo en un 18 % en tanto que la viscosidad de las dos soluciones es de 1.037 y 3.080, respectivamente. Esto es una diferencia de cerca de un 300 %.

particulares que se obtendrían por separado para partículas coloidales e iones, si tuvieran libertad de moverse independientemente. Sabemos que los iones se mueven bajo dos fuerzas: su gradiente de concentración y su gradiente eléctrico, creado por la difusión desigual de todos los iones y partículas cargadas. Así, un ión que difunde con velocidad retrasa la migración de todos los demás iones con cargas del mismo signo, y acelerará la de los iones contrarios. El desplazamiento de un catión presente en cantidad relativamente pequeña, se verá favorecida por la difusión simultánea, con una sal de anión rápido y catión lento; tenemos por ejemplo el caso de un ión rápido de hidrógeno que, gracias a la presencia de cloruro básico, puede llegar a difundir con una velocidad que excede a la de su propio valor intrínseco,  $8.05 \text{ cm}^2$  por día; en la misma forma un catión lento puede quedar totalmente detenido por un efecto eléctrico contrario al gradiente de concentración. Un ejemplo extremo de aceleración de difusión es el caso de una solución de glicina que difunde en otra de ácido clorhídrico y viceversa. Vemos pues que el ión cloruro puede moverse con una rapidez de  $7.3 \text{ cm}^2/\text{día}$ , valor cinco veces superior al de su velocidad normal. De aquí que, en las reacciones que se desarrollan en los sistemas biológicos, la velocidad de transporte de materiales puede llegar a ser mayor de lo que permiten esperar los datos de difusión ordinarios.

Los fenómenos de transporte de masa se analizan por una expresión matemática, propuesta por Fick, conocida como ley de Fick. El significado de esta expresión es el indicio de una penetración constante de un soluto através de un medio de difusión. Para explicar su significado más adecuadamente, son necesarios conceptos básicos de flujo y transporte de masa a través de superficies ó membranas. Las leyes de flujo y conceptos afines son tratados en la parte de reología.

La expresión base de Fick, nos orienta a la relación que existe entre un flujo y el transporte de materiales que esta, dado en

función del tiempo y de la superficie del medio a través del cual, se está llevando el proceso de difusión.

$$Q = A J t \quad (14)$$

donde:  $t$  = tiempo requerido por la difusión;  $J$  = flujo del soluto;  $A$  = área de superficie donde se realiza la difusión;  $Q$  = penetración del soluto en dicha superficie.

Si se toma el gradiente de concentración de la solución como cero, el flujo variará proporcionalmente con la expresión  $dc/dx$ .

Si se incorpora a la ecuación una constante de proporcionalidad, podemos argumentar que:

$$(15) \quad J = -D \, dc/dx, \text{ donde } D \text{ es independiente del gradiente de concentración del sistema.}$$

Esta expresión nos indica que el flujo de una sustancia es proporcional al gradiente de concentración de ésta. Siendo así, tenemos que al sustituir en la expresión:

$$Q = -D A \, (dc/dx) t \quad (16)$$

que es la misma enunciada al iniciar ésta parte y conocida como primera ley de Fick.

### Precipitación periódica (Anillos de Liesegang)

De los fenómenos anteriormente descritos con el nombre de transporte de masa, hay uno conocido ampliamente, de gran aplicación dentro de la industria; este se efectúa si una sal en solución difunde a través de un medio que contiene otra sal con la que es capaz de dar un precipitado, donde sería lógico esperar que el precipitado se formase de una manera continua y producirá una zona de precipitación que se extendiera gradual y uniformemente. En muchas ocasiones, sin embargo, no ocurre así por que el precipitado suele formar primero una banda estrecha, y luego otra, y otra, en sucesión alternada a veces muy larga, a esta forma de precipitación se le denomina anillos de Liesegang. Se suelen pro

ducir dejando solidificar en un tubo de ensayo una solución de gelatina con uno de los reactivos (como dicromato de potasio) y colocando encima del gel una solución de otros de los reactivos (tal como nitrato de plata). De esta forma, van apareciendo la serie de bandas a distancias crecientes, por debajo de la superficie de la gelatina. También se puede depositar una gota del reactivo sobre una lámina de gelatina; en torno de ella se empezará a formar una serie de anillos concéntricos.

No es imprescindible la presencia de coloides para la formación de los precipitados periódicos, basta que haya convección, como ocurre en el interior de capilares, entre láminas de vidrio o en un medio poroso.

#### Aplicaciones.

Las aplicaciones observables para el fenómeno anteriormente descrito son variadas y confieren resultados de gran exactitud. Así mismo, la difusión se emplea ampliamente en procesos analíticos altamente específicos y precisos. La mayor aplicación de fenómeno de difusión se manifiesta en los análisis para la determinación microbiológica de antibióticos. En tal caso el análisis es tá fundamentado en la difusión de una solución del antibiótico a cierta concentración, en un medio adecuado -como el agar- inoculado con el microorganismo de prueba, que es sensible a ese principio activo.

Se conocen dos tipos de difusión para estos procesos; uno vertical (difusión lineal) y otro horizontal (difusión axial). Ambos se han empleado en la industria, sin embargo, el segundo es de mayor importancia debido a su sencillez y aceptación práctica. La inmuno-difusión en gel y la inmunoelectroforesis tienen sus cimientos en el proceso de transporte difusivo y se aplican principalmente para determinar la acción de un anticuerpo sobre un antígeno, así también son notables las aplicaciones prácticas en estudios bioquímicos de alta especificidad.

Valoración microbiológica de un antibiótico por el  
método cilindro placa (difusión axial).

Desarrollo:

Se utilizaron muestras de una solución inyectable formulada con sulfato de Kanamicina estéril, en la siguiente forma:

Sulfato de Kanamicina . . . . . 1.5 g. equivalente  
a . . . . . 1.0 g de Kanamicina  
base.

Vehículo c.b.p. . . . . 3 ml

para el análisis se tomaron en cuenta los siguientes parámetros:

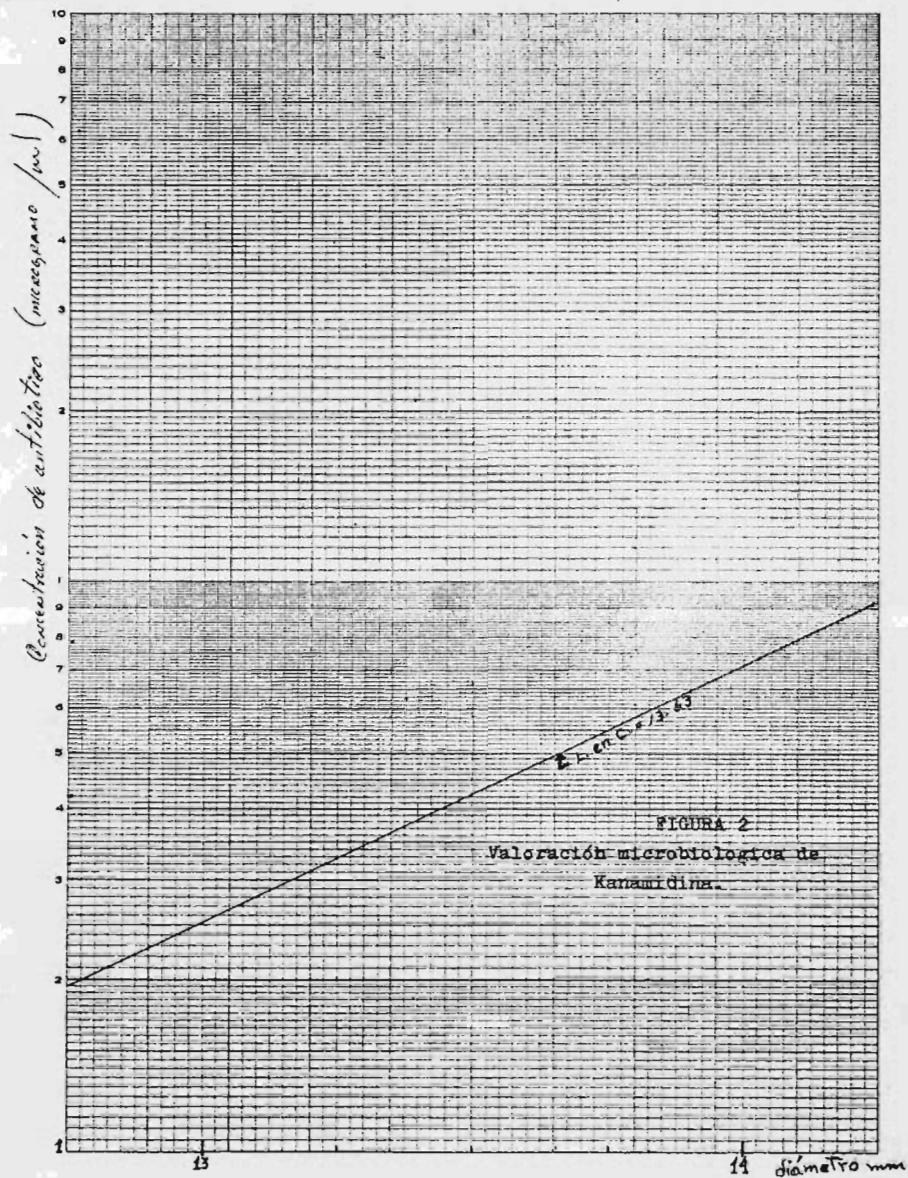
- cepa del microorganismo *Staphilococcus aureus* (ATCC 12715 AT.)
- medio de cultivo, agar antibiótico (Merck) No. 5 como soporte y para la capa inóculo.
- Para las diluciones de antibiótico se empleó un amortiguador de fosfato de potasio como diluyente (pH = 8.0).
- Se prepararon diluciones que constituirán una curva tipo a partir de un estandar de referencia U.S.P. de sulfato de Kanamicina con una potencia de 670mcg/g en base Anhidra, (3.2, 4.2, 5.0, 6.25, y 7.81 mcg/ml).

Datos y resultados que se obtuvieron; después de medir los halos de inhibición para cada uno de las diluciones, se obtuvieron promedios para los diferentes puntos de la curva tipo. Aplicando las formulas siguientes se obtienen L (low) y H (high):

$$L = \frac{3A + 2B + C - E}{5} \qquad H = \frac{3E + 2D + C - A}{5}$$

Ambos se graficaron sobre papel semi-logarítmico de 2 ciclos, en ésta gráfica (2) se observan sobre las ordenadas la curva tipo y diámetros de inhibición (abcisas), de ella se obtiene una lectura para la dilución central de la curva, al interpolar sobre la recta. La lectura así obtenida se corrige por una diferencia práctica entre la dilución del problema y el estandar, enseguida se hacen notar los cálculos registrados:

$$\begin{array}{ll} L = 13.238 & \text{de la gráfica:} \quad L. \text{ en C.} = 13.63 \\ H = 14.09 & L. \text{ en C. c.} = 14.26 \end{array}$$



para las placas del problema:

estandar = 13.33

problema = 13.96

diferencia = + 0.63

por tanto:

14.26 - - - 100

13.96 - - - X

X = 97.8 %

Resultado.- el inyectable contiene así el 97.8 % de potencia de lo especificado en el marbete o etiqueta del producto.

Propiedades ópticas de las emulsiones.

#### Dispersión de la luz.

Cuando un rayo incide sobre una disolución o dispersión, de partículas de dimensiones coloidales, parte de la luz puede ser absorbida (el color se produce cuando son absorbidas de modo selectivo, ciertas longitudes de onda), otra parte se dispersa, mientras la restante se transmite a través de la muestra, sin sufrir alteración.

La turbiedad de estas emulsiones puede determinarse a partir de la intensidad de la dispersión de la luz. Así, en forma indirecta, se prevén las dimensiones de las partículas que son comparadas debidamente con las ondas largas de la luz usada.

El peso molecular del coloide puede determinarse de la siguiente ecuación:

$$Hc/T = 1/M + 2 B c \quad (17)$$

donde: T = a la turbiedad del sistema, c = la concentración de soluto en g/ml de la solución, M = es el peso promedio molecular B = es una constante de interacción, H = es la constante para un sistema en particular y es igual a:

$$\frac{32 \pi^3 \eta^2 \cdot (dn/dc)^2}{3 \lambda^4 \cdot N} \quad (18)$$

donde:  $\eta$  es el índice refractivo de la solución problema,  $\lambda$  es la longitud de onda en  $\text{cm}^{-1}$  y  $dn/dc$  es el cambio en el índice de refracción con una concentración igual a c; y N es el número

de Avogadro. Una gráfica de  $Hc/T$  contra concentración da como resultado una línea recta con una pendiente m igual a 2 B. El intercepto en el eje  $Hc/T$  es el punto llamado  $(\frac{1}{M})$ , el recíproco da como resultado el peso molecular del coloide.

### Efecto tyndall.

El efecto tyndall consiste en la propiedad existente en soluciones y en sistemas dispersos, de que en mayor o menor grado son capaces de dispersar la luz. La turbidez que manifiestan muchas emulsiones es una consecuencia directa del efecto de dispersión de luz. Las soluciones de ciertas macromoléculas parecen ser claras, pero en realidad son ligeramente turbias debido a la débil dispersión de luz que presentan. Ya que sólo un sistema perfectamente homogéneo no dispersaría la luz incidente; es por eso que incluso, los líquidos puros y las bases libres de polvo son poco turbios.

Estudiando el efecto de un rayo incidente en una dispersión heterogénea tyndall encontró, que la turbidez de una suspensión, emulsión u otro tipo de dispersión, será definido por la siguiente expresión:

$$I_t/I_o \text{ exp. } (-\tau l) \quad (19)$$

donde:  $I_o$  es la intensidad del rayo de luz incidente,  $I_t$  es la del rayo transmitido,  $l$  es la longitud de la muestra y  $\tau$  es la turbidez (en  $\text{cm}^{-1}$ )

### Conclusión y aplicaciones.

La máxima importancia de las medidas de dispersión que son directamente aplicables a problemas especiales de emulsiones, es la determinación del tamaño de partícula de éstas con el objeto de prevenir posibles problemas en la estabilidad final del producto. Es evidente entonces que este método sólo se emplea en casos sumamente aislados y específicos en la industria farmacéutica, llegando solo a auxiliar en la fabricación y formulación de emulsiones y de suspensiones. Ya que dentro de los estudios neces-

rios para la formulación de un nuevo producto se requiere la confirmación de un tamaño de partícula apropiado. Se llega así a la observación de que la aplicación más importante para este tipo de medida, esta en las pruebas de estabilidad, también es útil cuando se llegan a encontrar problemas de agregación de particulas u otras alteraciones presentadas por el producto al ser afectado por factores externos.

#### Propiedades eléctricas de las emulsiones.

En la comprensión de los siguientes conceptos, esta la mayor parte de la explicación físicoquímica a los fenómenos y comportamientos que ocurren en la interfase de los líquidos.

Las propiedades eléctricas como su denominación menciona, son características propias de los glóbulos al interaccionar en la interfase las cargas eléctricas de los componentes de la emulsión. Estas propiedades eléctricas son motivo de estudios continuos y exhaustivos aún en la actualidad, por su importancia al conocimiento de la interfase como un sistema de asociación de cargas eléctricas y también a la comprensión de fenómenos como la flojulación y la agregación. Debido a esto y a que es un tema de mucha importancia por sus conceptos teóricos en físicoquímica y a la aplicación obvia en los sistemas emulsivos trataremos más profundamente dichas propiedades.

Las gotas de una emulsión adquieren cargas eléctricas por la capacidad, que tienen de adsorber iones o bien por que se lleve a efecto una transferencia de partículas provenientes de la ionización de ciertos grupos.

De otra forma, en un sistema disperso, las partículas que lo constituyen adquieren carga eléctrica por uno de dos o por ambos caminos.

El primero de ellos involucra una adsorción selectiva de una especie iónica particular presente en el sistema. Así se puede adicionar un ión, en el caso de una solución, o bien del agua pura, puede ser el ión hidronio o hidróxilo. La mayoría de las particu

las dispersas en agua adquieren una carga negativa debido a una adsorción preferente hacia los iones hidróxilo. En el segundo, se transfieren cargas sobre partículas provenientes de la ionización de grupos, (como  $\text{COOH}^-$ ) que pueden ser situadas sobre ellas. Existe una tercera, menos común, que es el origen de la carga sobre la superficie de la partícula, a través de la producción de una diferencia en el potencial de la constante dieléctrica, entre la partícula y su medio de dispersión.

Una partícula sólida o una gota de un líquido inmiscible en otro líquido, puede ser eléctricamente cargada, porque un exceso de iones de un mismo signo puede estar presente en la interfase. La carga conferida por los iones puede ser un constituyente de la misma partícula, iones de impurezas provenientes de la fase externa líquida o bien iones de surfactante, preferentemente adsorbidos a la interfase; también puede ser un exceso de carga en el interior de la partícula y por tanto contribuir a la carga total de ésta. La carga de la partícula proporciona una elevación del potencial de superficie, en la superficie de la partícula ( $\psi_s$ ). El potencial de los glóbulos cero a alguna distancia lejos de la superficie, dependerá de la concentración de los iones de signo contrario en el volumen de la fase externa. La región en que la influencia de la carga superficial es apreciable se conoce como la región de la doble capa eléctrica. La doble capa puede visualizarse como existente en dos partes, la adsorción específica de contraiones en la capa de Stern forman la primera parte y la densidad de esta es de dimensiones iónicas, el potencial globular a través de esta región es:  $\psi_0 - \psi_r$ . La segunda parte es conocida como la doble capa difusa, a través de la cual el potencial globular es  $\psi_r$ . La densidad de la doble capa difusa es dada por la cantidad enunciada por Debye - Hückel como  $1/k$ ;

$$1/k = \left( \frac{\epsilon K T}{4 \pi e^2 \sum n_i Z_i^2} \right)^{1/2} \quad (20)$$

donde:  $\epsilon$  es la constante dieléctrica en la región de la doble capa difusa,  $K$  es la constante de Boltzman,  $e$  es la carga eléc-

trica, ni es el volúmen de concentración del ión y  $Z_i$  es la valencia de ese mismo ión. De acuerdo con la ecuación anterior una solución acuosa al 1 % de NaCl, a temperaturas ambientales da  $1/k = 8 \text{ \AA}$ ; una solución al 0.01 % da una  $1/k$  de  $80 \text{ \AA}$ ; una al 0.0001 % da una  $1/k = 800 \text{ \AA}$ , etcétera. Estos calculos muestran que el rango de influencia eléctrica se encuentra entre las partículas dispersas en un medio acuoso. En medios no polares  $n$ , el volúmen de concentración iónica, normalmente es de valor pequeño por eso, algunas veces se encuentran los valores de  $1/k$  en el orden de centímetros. Estos, frecuentemente conducen a problemas electrostáticos en sistemas semejantes. Los antiestáticos ayudan en estas situaciones, por reducción del valor  $1/k$  y por auxilio en la acumulación de cargas. La ecuación (20) también muestra que los contraiones polivalentes son mucho más efectivos que los iones monovalentes para reducir la densidad de la doble capa eléctrica. La descripción que puede asignarse al origen de la comprensión de la zona particular conocida como doble capa eléctrica, está implícita en las consideraciones que se hacen sobre las superficies solidas en contacto directo con una solución polar que contiene iones, ejemplo; una solución acuosa de un electrolito, además permite suponer, que algunos de estos cationes son adsorbidos sobre la superficie lograndose una carga positiva permaneciendo así, en solución el resto de los cationes más el número total de aniones que sean adicionados. Estos aniones son los atraídos a la superficie cargada positivamente por fuerzas eléctricas, que también actúan para repeler el acercamiento de cualquier nuevo catión cuando la adsorción inicial se ha completado. La adición de estas fuerzas eléctricas necesita de cuidados en el movimiento térmico que produzca una igual distribución de todos los iones en solución. Como un resultado directo se formará un estado de equilibrio en el momento en que la superficie acerque hacia ella un exceso de aniones, mientras que el resto se distribuye en cantidades decrecientes, como un producto directo de las cargas similares. Es importante recordar que el siste-

ma es totalmente neutro en cuanto a cargas eléctricas, exactamente a través de las regiones de distribución desigual de aniones y cationes.

Dicha situación es conocida como se muestra en el siguiente esquema:

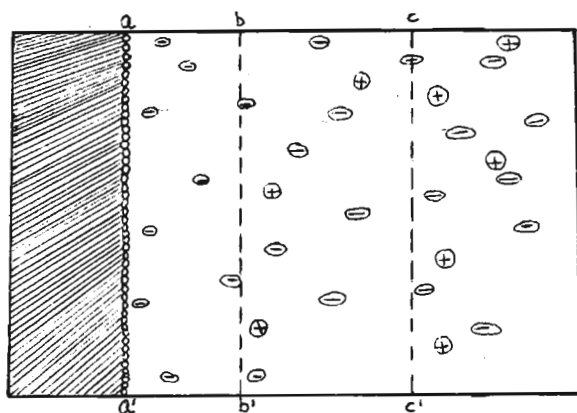


FIGURA No. 3

Regiones de distribución iónica en las emulsiones y suspensiones.

donde aa' es la superficie del sólido. Los iones adsorvidos que dan a la superficie, ésta carga (+) positiva, son denominados como iones determinantes del potencial.

Inmediatamente adyacente a ésta capa superficial está una región densa en enlaces entre iones negativos y moléculas de disolvente también unidos firmemente a la superficie. El límite de esta región es proporcionado por la línea bb'. Estos iones tienen una carga contraria a la de los iones determinantes en el potencial, los cuales son conocidos como contraiones o gegeniones.

El grado de atracción entre estas moléculas del disolvente y los contraiones es semejante a la que se encontraría si la superfi--

cie se moviera relativamente hacia el líquido en el plano perpendicular (o de cizalla) que es la región  $bb'$  anterior a la enmarcada por  $aa'$ , siempre que la superficie sea uniforme. Así en la región comprendida entre las líneas  $bb'$  y  $cc'$  hay un exceso de iones con carga negativa. El potencial en  $bb'$  es positivo e inmóvil.

Entonces, como se indicó anteriormente, existe una menor cantidad de aniones en la unión de las capas que cationes adsorbidos sobre la superficie del sólido. Más allá de  $cc'$ , la distribución de iones es uniforme y se obtiene una neutralidad eléctrica. De manera que, la distribución en la interfase es equivalente a una doble capa cargada; la primera capa (extendida desde  $aa'$  hasta  $bb'$ ) que empieza en la región de la capa compacta y una segunda, (desde  $bb'$  hasta  $cc'$ ) la cual es más difusa. Esta es conocida así "doble capa difusa" y se extiende desde  $aa'$  hasta  $cc'$ .

Otras dos situaciones posibles están representadas en la figura (3) anterior y son :

- a) Si los contraiones en la capa compacta, están solvatados, al igual que los de la capa de carga positiva sobre la superficie del sólido, ocurrirá la neutralidad eléctrica en el plano  $bb'$ , antes que en el  $cc'$ .
- b) Si la carga total de los contraiones en la región  $aa'-bb'$  es aumentada debido al potencial de los iones determinantes, la carga neta en  $bb'$  será negativa y nunca positiva, (como se observa en la figura 3 ). Esto significa que, en este ejemplo, la neutralidad será obtenida, en  $cc'$  y un exceso de iones positivos debe estar presente en la región  $bb'-cc'$ .

#### Potenciales de Nernst y Zeta.

Todas las situaciones y cambios en el potencial observados en los sistemas dispersos, desde la superficie hacia los diferentes estratos, se amplían y analizan mejor en la siguiente gráfica (4). El potencial en la superficie sólida ( $aa'$ ) debido al ión determinante del potencial, es conocido como potencial electrodinámico o de Nernst (E) y el cual se define como la diferencia en po-

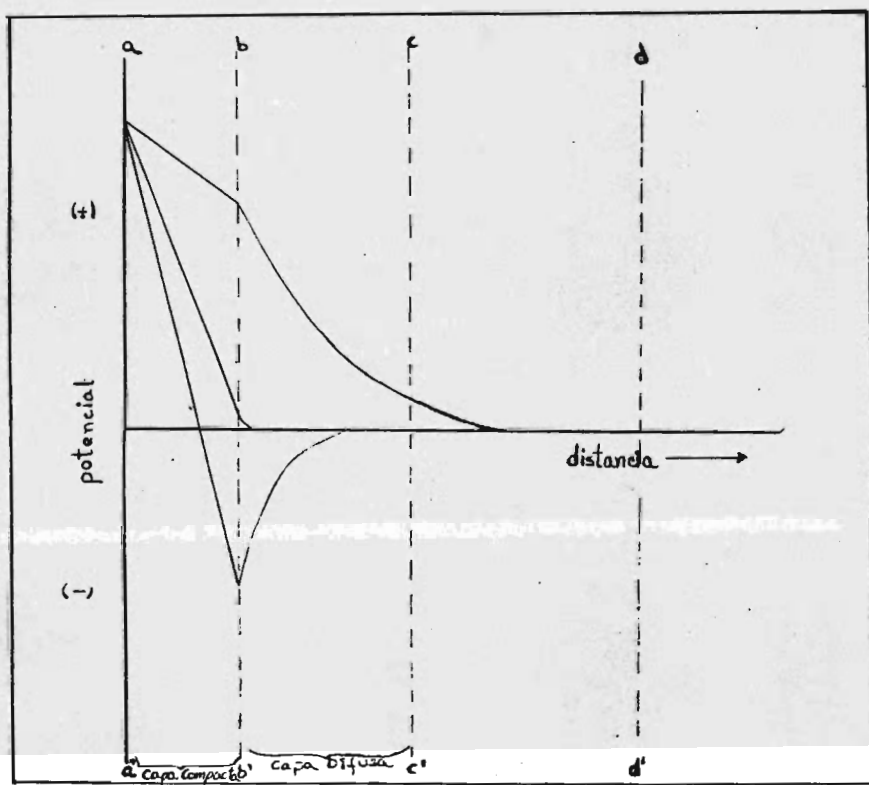


FIGURA 4

Potencial de Nernst y potencial Zeta

tencial entre la superficie antes mencionada y la región electro neutral de ese sistema. El potencial localizado en el plano perpendicular o de cizalla es llamado potencial electrocinético o potencial zeta, definido como la diferencia en potencial entre la superficie de la capa compacta y la región electroneutral.

#### Potencial zeta.

Cuando las partículas cargadas y suspendidas en un líquido, son puestas en un campo eléctrico, estas experimentan una migración hacia el electrodo con carga opuesta a ellas. Los iones en la ca pa de Stern y la unión de moléculas de disolvente son también llevados junto con estas partículas, así el plano de cizalla estará muy cercano a la capa de Stern, pero se encontrará un poco más lejos de las partículas de superficie. Aunque la relación existente entre el potencial  $Z$ ,  $\psi_z$  y  $\psi_d$  no es clara, esto generalmente permite suponer que  $\psi_z$  y  $\psi_d$  son del mismo orden de magnitud por lo que la segunda solo existe escasamente. En tanto si  $\psi_0$  es pequeña (menor a 50 milivolts), y es especialmente reducida la tendencia a la unión de contraiónes en la interfase el potencial  $Z$  también proporcionará el valor de  $\psi$ , y los cambios en éste.

El potencial  $Z$  es de importancia práctica por que es facilmente determinable por medidas de la movilidad electroforética en suspensiones y emulsiones. De manera similar la floculación se determina mediante el volumen o altura de sedimentación ( $H_u/H_0$ ) en probetas o bien existe un instrumento el zetametro, comercialmente disponible para estos propósitos. La movilidad en estos casos es dada por la siguiente ecuación:

$$\psi_z = \frac{4 \pi \eta v}{\epsilon E} \quad (21)$$

donde:  $\eta$  es la viscosidad,  $\epsilon$  es la constante dieléctrica,  $E$  es el campo eléctrico aplicado,  $v$  es la velocidad de la partícula. El comportamiento floculación debido a la presencia de cargas entre las partículas que constituyen las suspensiones y emulsiones

es notable al tratar a estas con campos eléctricos, ya que en gran parte estas cargas dependen de la magnitud reflejada por el  $\psi_z$ , que generalmente cuando es de 25 milivolts o menor, el sistema llega a ser cinéticamente inestable y por tanto, tiende a la floculación y agregación (coalescencia). La influencia de aditivos electrolitos y no electrolitos sobre la tendencia a la floculación o defloculación, puede ser controlada siguiendo los diferentes cambios en el potencial Z.

#### Aplicaciones.

Las aplicaciones que presentan los conceptos ya vistos son importantes y como se hizo notar, en ello's se fundamentan técnicas analíticas útiles en los laboratorios clínicos biomédicos, forences y de investigación. En el presente tema se menciona una de ellas quizá la más importante (electroforesis) pero las otras también lo son (immunodifusión e inmunolectroforesis).

La separación electroforética está basada en el principio de que una partícula cargada en una solución, migrará hacia uno de los electrodos cuando se aplique un campo eléctrico. La velocidad y dirección con que se mueven estas partículas cargadas se verá determinada por su carga neta, tamaño, forma y peso molecular, aunque también por factores externos, tales como el pH del regulador el voltage usado y el tipo de soporte donde se lleve a cabo el corrimiento.

## CAPITULO IV

## Tensión superficial y propiedades de superficie

Las moléculas interiores de un líquido homogéneo son igualmente atraídas en todas direcciones por otras circundantes, lo cual es propiciado por que tienen libertad de moverse en cualquier dirección y no exhiben fuerzas libres que las sujeten en forma permanente. Las moléculas de los líquidos en su superficie son atraídas hacia los lados pero no hacia arriba, (excepto por las pequeñas atracciones de las moléculas de aire). El resultado es que entonces las moléculas de la superficie no son tan libres de moverse como lo son las moléculas internas, ya que están fuertemente "ligadas" o unidas y forman una película alrededor de la superficie del líquido que forman parte. A la fuerza con la cual las moléculas de la superficie son ligadas se denomina tensión superficial de los líquidos. Así tenemos que la gran fuerza de atracción entre las moléculas de un líquido queda comprendido si por ejemplo: cuando un polvo fino y seco es suspendido en agua, este no se hunde ni se llega a depositar en el fondo si no que forma una película suspendiéndose hasta que haya sido mojado por algún medio.

La tensión superficial o interfacial, existe donde quiera que un líquido toca las paredes del recipiente contenedor o las superficies de partículas sólidas en el líquido. Existe también una tensión superficial en la vecindad de dos líquidos inmiscibles por ejemplo en el límite de las gotas emulsionadas (aceite o agua). En todos estos casos la tensión superficial es debida a una atracción desigual que existe en la película externa de moléculas, que se compara con las de moléculas internas en un líquido. En las soluciones coloidales existe función interfacial en el límite entre partícula y líquido.

Desde un punto de vista físicoquímico, existe un principio termo

dinámico que va de acuerdo con un sistema físico o químico tendente a asumir la condición en la cual su energía libre (dentro de las que son capaces de crear trabajo) es mínima, aún bajo las circunstancias que imperen.

La tensión interfacial de un líquido multiplicada por el área superficial del líquido nos da la ya antes mencionada energía libre de superficie de ese líquido. Así cuando el área superficial es grande, la energía libre de superficie lo es también y de acuerdo con este principio de termodinámica la superficie del líquido tiende a decrecer tanto como sea la disminución de la energía libre de superficie. Una fuga de gotas de líquido asumen la forma esférica, por que en esta forma la razón del área superficial y la energía libre total de superficie entre la masa total del líquido es mínima. Las gotas de agua colocadas sobre una superficie de parafina (que interfiere en el mojado) asumen también una forma esférica (levemente achatadas por la acción de la gravedad) donde disminuye la energía libre de superficie.

Como ya es conocido, la energía como trabajo requiere movimiento de moléculas desde el interior de un líquido hasta su superficie y por tanto para elevar la tensión superficial del líquido, será necesaria una mayor energía. En consecuencia la tensión superficial se define en términos cuantitativos expresandose en unidades de área y de fuerza, de manera que si consideramos un centímetro de superficie (lineal) y la película sobre ambos lados de ésta es un ángulo recto que es abatido hasta romper la superficie; la fuerza en dinas requerida para llevar a efecto tal rompimiento es la tensión superficial del líquido. La cantidad total de energía libre de superficie (ergs) es dependiente del área total de superficie (expresada en  $\text{cm}^2$ ) y de la tensión superficial (dinas).

# 1. Métodos para determinar la tensión superficial.

1.1 Método del capilar, la tensión superficial puede determinarse por la altura a la cual la solución sube en un capilar que

generalmente son de vidrio, para ello se aplica la siguiente expresión:

$$\gamma = \text{tensión superficial} = \frac{1}{2} h d g r \quad (22)$$

donde: h es la altura a la que sube el líquido, d es la densidad del líquido, g la aceleración debida a la gravedad y r el radio del capilar empleado en la determinación.

1.2 Método del peso de las gotas, el método es basado en el peso de las gotas de líquido distribuido hacia el extremo de un tubo previamente calibrado con el peso de líquidos conocidos. El peso de las gotas del líquido es proporcional a la tensión superficial del líquido.

1.3 Método de Du Noüy, este investigador observó que existe un balance de torción, cuando un anillo de platino-iridio es mojado al introducirse en el líquido y la fuerza en dinas, requerida para separar el alambre de la superficie es medida, dando así una lectura directa de la tensión superficial de ese líquido sobre una escala calibrada. El instrumento es conocido como tensiometro de Du Noüy, la tensión es obtenida al aplicar la siguiente ecuación:

$$\gamma = \frac{\text{Lectura en la escala (en dinas)}}{2 \times \text{circunferencia del anillo} \times \text{factor de corrección}}$$

El factor de corrección es necesario por que la teoría no aplica variables como los radios de los anillos utilizados y el volumen de líquido levantado fuera de la superficie. Errores mayores a un 25% ocurren, si no es considerado y aplicado el cálculo de este factor de corrección.

TABLA 3

Tensiones superficiales e interfaciales para líquidos y combinaciones líquidas, determinadas por el método del tensiometro de Dunoüy, a 20°C.

| 1                    | 2                             |
|----------------------|-------------------------------|
| Líquidos puros       | Tensión superficial dinas/cm. |
| agua                 | 72.8                          |
| glicerol             | 65.2                          |
| benceno              | 27.9                          |
| acetato de etilo     | 23.3                          |
| alcohol              | 21.7                          |
| éter                 | 16.5                          |
| mércurio             | 465                           |
| Combinaciones        |                               |
| agua/benceno         | 32.6                          |
| agua/cloroformo      | 27.7                          |
| agua/aceite de oliva | 22.9                          |
| agua/éter            | 9.7                           |

#### La tensión superficial en relación con la formación de emulsiones

Cuando el aceite de oliva es agitado vigorosamente con agua este es disperso en gotas finas formandose una emulsión temporal, que presenta una tensión interfacial de 22 dinas aproximadamente (a temperatura ordinaria de 25°C); pero si se adiciona a ésta mezcla solución de jabón en la interfaz aceite-agua, hay una penetración de moléculas de jabón al agitarlos, dando como resultado una disminución de la tensión interfacial antes citada y en consecuencia una emulsión permanente.

Ya que para el buen logro de la emulsión es favorable la adsor-

ción de moléculas de sustancias determinadas (emulsificantes) . Es necesario entonces analizar la forma en que ocurre dicha adsorción, los principios físicoquímicos por los cuales tiene lugar y los posibles factores que intervienen para que no ocurra.

El Fenómeno de Adsorción.

### 1. Energía total de superficie y adsorción.

La energía total de superficie de un sistema es igual al producto de un factor de intensidad por un factor de capacidad. La energía libre de superficie es una forma activa de la energía, que es realmente convertida en otro tipo de energía o trabajo. Así tenemos que la energía total de superficie está definida matemáticamente por :

$$S = \gamma \cdot a \quad (24)$$

donde; S es la energía libre de superficie,  $\gamma$  es la tensión superficial o interfacial, a es el área superficial en  $\text{cm}^2$ .

Al analizar la expresión anterior se observará que la energía libre de superficie es directamente proporcional a la tensión y al área de superficie, ya que al incrementar o disminuir alguna de estas variables se reflejará en el valor de ella.

Otro camino para plantear la tensión superficial en relación con la energía libre total de superficie, es en términos de la diferencia de presión que existe a través de una interface curva. Es to si se considerará el estudio sobre una pompa de jabón, llegando a relacionarla en la siguiente expresión:

$$P = 2\gamma/r \quad (25)$$

donde ; P es la diferencia de presiones,  $\gamma$  es la tensión superficial y r es el radio de la pompa de jabón. Esta expresión (25) es simplificación de la ecuación de Young - Laplace.

Una gran cantidad de superficies tienen campos de fuerza no neutralizados o bien valencias libres que tienen el poder de atraer y retener otras moléculas con cierta fuerza. Langmuir ha contri-

buido especialmente a la teoría de adsorción sobre sólidos, considerando que cada uno de los sólidos presenta características estructurales de red cristalina y que sus superficies son semejantes a un tablero con los átomos arreglados en forma ordenada. Cada uno de los átomos presenta valencias libres o fuerzas atractivas que son capaces de fijar sólo una molécula de una solución o de un gas. Una condición dinámica debe de existir en las superficies sólidas de adsorción, que en el equilibrio alcancen un rango de adsorción equivalente al de desorción, ya que las fuerzas atractivas son limitadas y también a que la teoría de Langmuir establece que las primeras moléculas adsorbidas se acomodan de tal forma que semejan un tapete molecular de espesor igual al de una molécula.

## 2. Principios físicoquímicos de la adsorción .

2.1 Quizá uno de los más importantes es el de Gibbs-Thompson que establece, "las sustancias con las cuales se reduce la energía de superficie, tienden a concentrarse en una interfase líquido-aire (en la superficie) y aquellas que producen un decremento en la energía interfacial tienden a concentrarse en una interfase líquido-sólido o líquido-líquido. Que al mismo tiempo propone que la adsorción es mayor, en solventes de tensión superficial alta por que los solutos acusan una mayor disminución en la energía de superficie.

2.2 Freundlich propuso una ecuación empírica que expresa la adsorción sobre un sólido a una temperatura fija, ésta es conocida como isoterma de adsorción de Freundlich (tomando la temperatura como una constante):

$$a = K c^{1/n} \quad (26)$$

donde;  $a$  es el peso del soluto adsorbido por gramo de adsorbente,  $c$  es la concentración de soluto en la solución,  $K$  y  $n$  son dos constantes que dependen de la naturaleza del adsorbente y de las sustancias adsorbidas. Cuando la cantidad de soluto  $a$  es gra

ficada contra la concentración; se obtiene una parábola. Ahora bien existe una diferencia muy marcada para reacciones químicas verdaderas en que la cantidad adsorbidas varía a través de un amplio rango y es aparentemente incompleta. Por lo que Langmuir relacionó con una ecuación más general de la forma:

$$a = \frac{\alpha \beta c}{1 + \alpha c} \quad (27)$$

en la cual;  $a$  es la cantidad de material adsorbido,  $c$  es el equilibrio de concentración para el soluto,  $\alpha$  y  $\beta$  son dos constantes. al graficar  $c/a$  contra  $c$ , debería de obtenerse una línea recta, con pendiente  $1/\beta$  y el intercepto  $1/\alpha\beta$ .

2.3 La adsorción es un proceso reversible, con la única condición de equilibrio que es el extender cualquier concentración de soluto en contacto con el agente de adsorción.

2.4 La adsorción decrece con la elevación de la temperatura como es notable en los procesos químicos. Todo es debido al incremento de la energía cinética de las moléculas adsorbidas, causando con esto un escape continuo y rápido de la superficie adsorvente

2.5 Los procesos de adsorción se producen con relativa rapidez.

2.6 La cantidad de adsorción es proporcional al área de la superficie y varía con la naturaleza de la superficie del adsorbente y la de la sustancia adsorbida.

2.7 La adsorción es más completa cuando la razón de adsorbente a sustancia adsorbida es grande; o bien que los procesos de adsorción se efectúan mejor en soluciones más diluidas.

2.8 Existen más eficiencia en un adsorbente que presente poros estrechos en la superficie que en las aberturas globulares.

2.9 Los calores de adsorción llegan a ser muy grandes. Así se ha determinado que el calor de adsorción del oxígeno sobre varios tipos de carbón va desde 50,000 hasta 254,000 calorías que comparados con calores de combinación, para el carbón que ha adsorbido este oxígeno son mayores (de 94 a 97,000 calorías).

2.10 Las moléculas adsorbidas sobre una superficie son orientadas y arregladas de una manera definida relativa a la superficie

son orientadas y arregladas de una manera definida con la superficie adsorbente y con ambos constituyentes.

#### Agentes tensoactivos.

Una vez conocidos ya con cierta amplitud los pormenores de la tensión superficial e interfacial en las emulsiones; es evidente que un agente emulsificante juegue un papel importante dentro de la formación de estas. Por lo que es necesario tratar acerca de la química de dichas sustancias, con tal propósito, es conveniente introducirse al tema por una forma de clasificación ordenada de estos agentes, debido a que existen en una gran variedad y por otro lado son de origen muy diverso. Existen debido a ello dentro de las literaturas más consultadas una amplia variedad de clasificaciones, aunque la forma más simple es en estas tres grandes clases :

- 1) Materiales de superficie activa .
- 2) Materiales de origen natural .
- 3) Solidos o polvos finos .

la clasificación es en cierta forma arbitraria por ejemplo: muchos de los materiales que se encuentran libres en la naturaleza son también por definición de superficie activa .No obstante esto la división tiene mérito si se reconoce que en el primer grupo se congregan esencialmente los materiales obtenidos sintéticamente y detergentes, en tanto que en el segundo grupo se encuentran los obtenidos o extraídos de la naturaleza como: alginatos, derivados de la celulosa ,lípidos ,etcétera. El tercer grupo no requiere de una mención en particular. La clasificación de los agentes emulsificantes antes mencionados representa a una de las más usuales en la industria. Y como puede apreciarse es general lo cual da pauta para clasificaciones más elaboradas a fin de indicar, la gran variedad de materiales aprovechables para el formulador de emulsiones. La clasificación dada a continuación se basa en la enunciada por Shwarts y Perry la cual esta de acuerdo con el grupo hidrofílo en el núcleo.

### 1. Aniónicos

- a) Derivados de ácidos carboxílicos.
  - 1.1 carboxilo unido a través de una cadena intermedia.
  - 1.2 carboxilo unido directamente a grupos hidrofóbicos.
- b) Esteres del ácido sulfúrico (sulfatos)
  - 1.3 Sulfato unido directamente a grupos hidrofóbicos.
  - 1.4 Grupos sulfato unidos a través de una cadena intermedia.
- c) Alcanos de ácidos sulfónicos.
  - 1.5 grupo sulfónico directamente en cadenas de grupos hidrofóbicos.
  - 1.6 grupo sulfónico unido a través de cadenas intermedias.
- d) Grupos alquil-aromáticos de ácidos sulfónicos.
  - 1.7 grupo hidrofóbico unido directamente a núcleos aromáticos sulfonatados.
  - 1.8 grupo hidrofóbico unido a núcleos aromáticos sulfonatados a través de cadenas intermedias.
- e) Grupos hidrofílicos varios.
  - 1.9 derivados de fosfatos y ácidos fosfóricos (ésteres).

### 2. Cationicos.

- a) Sales de aminas (primaria, secundaria y terciaria).
  - 2.1 grupo amino unido directamente a grupos hidrofóbicos, también unido grupo amino por cadenas intermedias.
  - 2.2 compuestos cuaternarios de amonio.

### 3. No-iónicos.

- 3.1 cadenas etéreas en grupos solubilizantes.
- 3.2 cadenas de esterres.
- 3.3 cadenas de amidas.
- 3.4 diversos tipos con cadenas múltiples y nuevos compuestos.

### 4. Materiales naturales.

- 4.1 Fosfolípidos y esteroides.

- 4.2 lanolina.
- 4.3 gomas solubles en agua.
- 4.4 alginatos.
- 4.5 caragenina.
- 4.6 derivados de la celulosa.

#### 5. Solidos finamente divididos.

- 5.1 solidos inorgánicos polares.
- 5.2 solidos no-polares.

Es quizá innecesario señalar que dentro de la división, los materiales aniónicos y catiónicos dependen de la naturaleza de las especies iónicas a la superficie activa del agente emulsificante. El orden para derivar un esquema de clasificación más completo será logrado si conocemos los correspondientes grupos hidrofóbicos en relación con su importancia. Dichas características presentadas por cualquier agente tensoactivo fueron estudiadas por Shwarts y Perry<sup>1</sup>, sintetizada en la siguiente forma:

- 1) la cadena recta de grupos alquilo de 8 a 18 átomos de carbono derivados de ácidos grasos naturales.
- 2) los grupos alquilo pequeños de 3 a 8 átomos de carbono frecuentemente adheridos a nucleos aromáticos, tales como; benceno o naftaleno, (la combinación formará el grupo de características hidrofóbicas) ocasionalmente estos grupos alquilo se emplean por si solos.
- 3) propeno, isobuteno o alguno de los isómeros de penteno y hexeno que puedan ser facilmente, polimerizados a bajas temperaturas, produciendo cadenas laterales mono-olefinicas de 8 a 20 átomos de carbono. Estos pueden ser condensados con benceno, para formar un alquil-aromático de tipo hidrofóbico
- 4) otros hidrocarburos en el rango de 8 a 20 o más átomos de carbono, por ejemplo, keroseno, aceite para alumbrar y parafina, que puedan modificarse por un cierto número de reacciones y

proporcionen grupos hidrofóbicos.

- 5) ácidos nafténicos provenientes del petróleo que son tensoactivos por si mismos y tambien tomados como originarios de grupos hidrofóbicos.
- 6) los alcoholes pesados y hidrocarburos obtenidos de la síntesis realizada por Fisher-Tropch.
- 7) de manera similar los ácidos de resinas se emplean como ácidos grasos naturales.
- 8) los terpenos y alcoholes terpénicos son empleados ampliamente como agentes alquilantes para nucleos aromáticos.

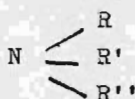
#### Clasificación de otros tipos de compuestos.

Desafortunadamente los miembros de las dos ultimas clases de agentes emulsificantes no se pueden agrupar en una clasificación tan sistemática como se logrará en los materiales de superficie activa. La mayoría de ese tipo de compuestos, se ven incluidos en la segunda clase (derivados de celulosa, alginatos, gomas solubles en agua, lípidos y estéroles). De manera que para los solidos finamente divididos, reconocidos como cualquier material que es suficientemente insoluble y al mismo tiempo suficientemente fino; son pocas las sustancias empleadas con fines emulsificantes.

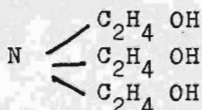
Actualmente se ésta de acuerdo, en que solamente un número limitado del total posible de agentes de superficie activa, no encuentran empleo como agentes emulsificantes a los cuales hay que considerarles eficacia costo y utilidad. En otras palabras no muchos compuestos de superficie activa son agentes satisfactorios, a pesar de noseer factores importantes para reducir la tensión interfacial.

1.1 Jabones.- Probablemente el grupo más grande y el mejor conocido de los agentes emulsificantes aniónicos son los jabones. Los jabones son las sales de ácidos grasos de cadena larga los cuales se derivan de las grasas y aceites naturales, en estos se encuentran como triglicéridos. Los jabones usados en el proceso de emulsificación pueden obtenerse de los aceites naturales y en cualquier caso consisten de una mezcla de ácidos grasos la cual depende del origen de las grasas o aceites empleados. La mezcla de ácidos grasos del sebo, aceite de coco, aceite de palma, etcétera son los más frecuentemente empleados.

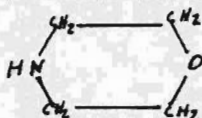
Los ácidos derivados del sebo pueden ser parcialmente separados por filtración del aceite rojo (principalmente del ácido oléico) también llamado ácido estearico comercial, el cual es adquirido en tres tipos de prensado dependiendo de la extensión en el que el ácido oléico es separado. Los jabones de sodio de estos ácidos grasos son principalmente usados para la preparación de las emulsiones o/w. Como se ha indicado ya, los jabones de metales multivalentes (calcio, magnesio, zinc, aluminio, etcétera) favorecen la formación de emulsiones de tipo w/o, y son usados para estos propósitos con cierta amplitud, estos por si solos son ineficientes como emulsificantes, pero frecuentemente se usan conjuntamente con otro tipo de agentes. Los jabones de potasio son raramente empleados. Los jabones de sodio en solución son especialmente alcalinos, con un pH cercano a 10 y como resultado, son efectivos solamente en emulsiones en las cuales un pH relativamente alto puede ser tolerado, para sistemas en los que debe de mantenerse a un pH bajo, los jabones aminados han ganado una considerable acentación. Este tipo de materiales tienen la ventaja de ser usados a pH bajo (cerca de 8.0) que en algunos casos es más aceptado. Los jabones aminados derivan de sales aminadas sustituidas como en la formula general:



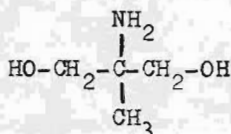
donde: R, R', R'' pueden ser hidrógeno o varios grupos alquílicos. Así, una de las aminas más ampliamente usadas para este propósito es la trietanolamina:



igualmente, las aminas cíclicas son usadas. Una de ellas con gran importancia es la morfolina:



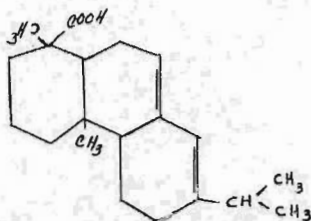
también pueden emplearse aminas de una estructura más completa, ejemplo el 2-amino-metil-1,3-propanodiol.



particularmente los jabones aminados son empleados para romper la emulsión después de la aplicación y cuando no es deseada la reemulsificación un ejemplo de ellos son las ceras para pisos. Los compuestos de aminas sustituyen a las sales de amonio de ácidos grasos un ejemplo es, el estearato de trietanolamónio, ya que, las sales de amonio son raramente usadas. Los jabones de aminas son formados en el momento de reaccionar cantidades apropiadas de aminas y ácidos grasos, los jabones de este tipo así como los alcalinos son ampliamente usados como estabilizantes de emulsiones o/w, ya que tienen la ventaja de ser relativamente baratos y ampliamente efectivos. Aunque poseen la desventaja de ser sensibles al agua dura y que como un resultado, de la formación de jabón de calcio se origina la inversión o frecuentemente resulta el rompimiento de la emulsión. Este tipo de agentes se

ve ejemplificado en las emulsiones de insecticidas que en muchas ocasiones son diluidas antes de emplearlas. Inútil es decir, que en la preparación de emulsiones con estos estabilizantes es necesario el empleo de agua blanda (dulce) o bien tratada por destilación, desmineralizándola o por adición de agentes que cumplen con la función de "ablandamiento", tal es el caso de los complejos de fosfato o de agentes quelatantes (por ejemplo los derivados del ácido etilen diamino tetracético).

Otros jabones derivados de ácidos grasos junto con los jabones ya mencionados son los derivados del ácido carboxílico y los que se originan del componente principal de la trementina, el ácido abiético:



Otros ácidos están también presentes, pero son aparentemente isómeros de este mismo ácido, cuando son empleados como una sal de sodio estos jabones tienen muchas de las desventajas de los jabones derivados de las grasas. Sin embargo, la trementina puede modificarse por hidrogenación o polimerización, resultando jabones derivados del ácido abiético, que frecuentemente en forma significativa mejoran su acción.

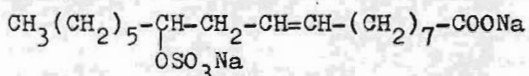
Otros orígenes de ácidos carboxílicos es el aceite crudo o bien por los productos de derivados del proceso de sulfatación para hacer pulpa de madera, esta consiste en una mezcla de ácidos grasos y resinas tipo ácido. Mientras el aceite crudo es de color muy oscuro y de un olor extremadamente desagradable, el material puede ser mejorado considerablemente por refinamiento.

Ciertos tipos de petróleo contienen también el llamado ácido nafténico que es separado por medio de refinación con álcalis. Igual

mente al aceite el material crudo es de color oscuro y oloroso, pero se puede refinar teniendo como uso principal en forma de sales de metales pesados como desecantes en la industria de pinturas. No obstante se ha encontrado que jabones de potasio, sodio y etanolamina de un ácido nafténico puro mantiene buenas propiedades emulsificantes.

Los ácidos biliares son también de cierto valor al respecto; sin embargo, estos son más apropiadamente considerados como emulsificantes naturales.

Aceites sulfatados.- Quizá el primer intento para producir agentes no sensibles al calcio data del año 1875, con el descubrimiento del aceite turco-rojo el cual es obtenido al tratar el aceite de castor con ácido sulfúrico, que reacciona principalmente con el grupo hidroxilo libre del ácido ricinoléico, que es residuo del triglicerido y que por subsecuente neutralización da la sal sódica. Pero la reacción no se detiene cuando se ha llevado a cabo la sulfatación del grupo hidroxilo, sino que puede también sulfatarse el doble enlace y por hidrólisis dar glicéridos di,mono, así como ácidos libres, que se encuentran en cantidades apreciables un ejemplo es la sal del ácido resinoléico sulfatado;

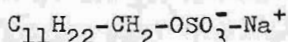


la sulfatación de residuos de ácidos grasos puede similarmente existir una vez, rotos los dobles enlaces de ácidos insaturados, por ejemplo aceite de oliva sulfatado. Sin embargo los aceites sulfatados no presentan una gran importancia como agentes emulsificantes, pero aún se emplean en aplicaciones especiales.

1.2 Carboxilo unido a grupos hidrofóbicos.- La dureza en el agua puede incrementarse por utilidad de un agente de superficie activa de tipo carboxílico, ya que aumentan los residuos hidrofílicos en la molécula. Esto puede ser acompañado por un enlasamiento de la cadena hidrofóbica con el radical que contiene el grupo carboxi- por intermedio de una cadena polar de características hidrofílicas. Gran cantidad de compuestos de este tipo son muy

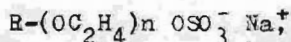
conocidos, en estos la cadena de enlace puede ser: amidas ácidas, sulfonamidas o ésteres. Pero muchos de estos compuestos presentan un valor limitado como emulsificantes. No obstante una base emulsificante importante, es el grupo que se conoce con el nombre générico de "lamepons", donde el grupo intermediario es del tipo de una amida ácida, estos provienen de la hidrólisis de los desechos protéínicos (fragmentos de piel) obteniéndose una mezcla de amino-ácidas y péptidos de bajo peso molecular la mezcla se condensa con el cloruro de acilo (graso) deseado, obteniéndose así el agente tensoactivo.

1.3 Alcoholes sulfatados .- En 1930 se considerarán como agentes de gran importancia; entre los que destacan los de origen aniónico que no son sensibles al calcio. Uno de los materiales típicos de este grupo es el lauril sulfato sódico:



los alcoholes de este tipo son productos originados por la reducción del correspondiente ácido graso, tales como los que derivan las grasas naturales por ejemplo de coco, de palma, de la lana y del aceite Kernel. Recientemente se han encontrado, sulfatos de alcoholes derivados del sebo hidrogenado, los que son considerablemente menos solubles que los primeros y que provienen de aceites vegetales de cadena muy larga. Potencialmente sin embargo son muy baratos, debido a ello tienen una amplia aplicación.

Los grupos hidrofílicos en los alcoholes pueden ser modificados antes de la sulfatación, por condensación con una o más moles de óxido de etileno, produciéndose sulfatos de alquil-polioxitileno del tipo:

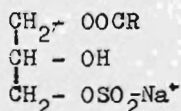


donde: n es usualmente de 1 a 5. En el caso de los derivados de materiales sebáceos, cuando son tratados en forma semejante con óxido de etileno se incrementa la solubilidad, sin un incremento apreciable en su costo, en cambio sí se aumenta el campo de aplicación.

Existen alcoholes de otro origen que son sulfatados y presentan alguna aplicación; ejemplo: alcoholes abiético e hidroabiético provenientes de ésteres del ácido de trementina, alcoholes naftilícos, y derivados sintéticos de procesos oxo, de la síntesis de Fischer-Tropsch.

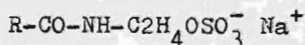
Compuestos similares son también preparados por la sulfatación de olefinas, sin embargo en este caso el grupo sulfato no es terminal; por ejemplo la sulfatación sobre ceteno-1 (que es un producto de la destilación a sequedad del espermacéti) se obtiene el ácido 2-cetil sulfúrico. Olefinas útiles en este proceso pueden obtenerse por rompimiento de ceras de parafina seguida de una destilación fraccionada para obtenerlas adecuadamente separadas.

1.4 Alcoholes sulfatados.- En forma singular el óxido de etileno modifica los alcoholes sulfatados, anteriormente citados que están comprendidos en esta clase. El más importante de ellos es probablemente el monoglicérido sulfatado de ácidos grasos de coco mejor conocido bajo su nombre comercial de "aerosol" 18, que tiene una aplicación considerable como emulsificante en emulsiones por polimerización. Estos son compuestos análogos a los alquil-oxietilados;



los cuales son obtenidos por diversos métodos, siendo el actual el más usado y consiste en una operación continua, donde el aceite de coco, glicerina y ácido sulfúrico se dejan reaccionar en una etapa, en las porciones moleculares apropiadas.

Monoetanolamidas grasas sulfatadas.



Estas presentan algunas aplicaciones como agentes emulsificantes aunque son más bien empleadas como detergentes. Las etanolamidas sulfatadas derivadas de ácidos grasos del castor son considera-

das como buenos agentes emulsificantes.

1.5 Sulfonatos de alcano.- La característica principal de este grupo es la unión carbono-azufre que es directa, esto los diferencia de los sulfatos ya tratados en la parte anterior, donde esta unión es a través de un átomo de oxígeno



SULFATO



SULFONATO

Este grupo incluye una clase extremadamente importante de emulsificantes. Las propiedades de los sulfonatos de cadena recta purificados, provenientes de la parafina entre un rango de octano a octadecano son descritas ampliamente por Reed y Tartar, estos sulfonatos son producidos por numerosas reacciones pero su origen principal es por la también llamada reacción de Reed. Esta reacción tiene lugar entre un hidrocarburo alifático de oxido de azufre y cloro para producir un cloruro de sulfonil alcano:

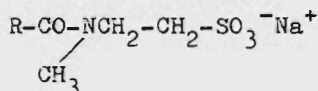


esta reacción es activada por longitudes de ondas bajas de la luz visible. El cloruro de sulfonilo es así hidrolizado a ácidos sulfónicos y sus sales.

Un tipo similar de agentes emulsificantes que son de menor valor y que se obtienen como subproductos de la refinación del petróleo son los sulfonatos de petróleo.

1.6 Sulfonatos de alcano.- Una clase de sulfonatos de alcano, ampliamente aplicables en la industria es la que constituye una cadena intermedia entre el grupo sulfonato y el grupo hidrofóbico. Las cadenas intermedias pueden ser ésteres, amidas o grupos éter un ejemplo ilustrativo del primero de estos grupos funcionales son los miembros de la llamada serie "igepon" que pueden considerarse como derivados del ácido isetiónico,  $(HOC_2H_4SO_3H)$ , en este caso el grupo alcohol es esterificado por ácidos grasos apropiados, propiciando compuestos del tipo:  $R-COO-C_2H_4SO_3^-Na^+$ , el ácido graso más comunmente usados para estos fines es el oléico. La

dena intermedia puede ser vuelta al rededor como en el caso de los compuestos considerados, como derivados del ácido sulfoacético:  $\text{HOOCCH}_2\text{-SO}_3\text{H}$ , en cuyo caso los alcoholes grasos son esterificados con el grupo carboxilo de este compuesto, sin embargo, resulta bastante costoso y probablemente no tenga una amplia aplicación como emulsificante. Quizá los compuestos de mayor importancia, cuando un grupo amida forma la cadena intermedia, son aquellos que derivan del N-metiltaurino:



se conocen compuestos en donde el grupo o grupos metilo sobre el nitrógeno es desplazado por hidrógeno o bien por algún otro grupo de cadena corta. Las amidas del ácido sulfosúccinico son compuestos con la siguiente estructura:  $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{-NH-CO-CH}_2\text{-CH-COO}^-\text{Na}^+$   
 $\quad \quad \quad \text{SO}_3^-\text{Na}^+$

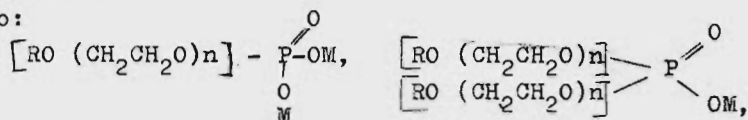
este tipo de compuestos también se conocen con el nombre comercial (antes mencionado) de "aereosol 18" de gran aplicación en el campo de emulsificantes.

1.7 Alquil sulfonatos aromáticos (bencénicos) y 1.8 (Naftalénicos).- Estos compuestos son similares a los anteriores excepto en que no presentan el grupo éter intermedio, como una consecuencia, el grupo sulfonato está ligado directamente al núcleo aromático. Cuando la cadena lateral alquílica, consiste, principalmente de grandes ramificaciones de grupos alquilo (usualmente compuestos de un grado bajo de polimerización del propileno y unidos al anillo bencénico via reacción de Friedel-Crafts), estos compuestos son mejor conocidos como alquil-aril-sulfonatos. Que son probablemente los principales compuestos de superficie activa y los mayormente empleados como bases para los llamados, "detergentes sintéticos" de aplicaciones comunmente domesticas y que presentan sólo aplicabilidad muy limitada como agentes emulsificantes.

Los sulfonatos de alquilo naftalenos son efectivos como agentes

emulsificantes y se usan ampliamente.

1.9 Esteres de fosfatos.- Los agentes aniónicos de superficie activa de este tipo son aprovechables en la forma de ésteres parciales de fosfatos complejos con alcoholes grasos de cadena corta bajo el nombre comercial de "victawet". Recientemente los ésteres de ortofosfato con alcoholes polioxietilados son producidos, y conocidos en el mercado con el nombre de "gafac", los cuales son aprovechables en la forma de mono (1) y diésteres (2), por ejemplo:



donde: n representa el número de moles de óxido de etileno por molécula de ácido graso y M es algún catión univalente.

## 2. Agentes catiónicos.

Como su nombre lo dice son agentes caracterizados, por que el grupo hidrofóbico es localizado en un catión. Fundamentalmente son compuestos de aminas o bien sales cuaternarias de amonio. Aunque desde hace mucho tiempo ya eran reconocidas sus propiedades como agente emulsificante y representan una pequeña fracción de los actualmente empleados, sin embargo hasta años recientes se aprecia su relativa insensitividad a la dureza del agua y su efectividad a pH bajo, es muy recomendable para los formuladores de emulsiones cosméticas, especialmente en los casos en que estas permanecen en prolongado contacto con la piel.

2.1 Sales de aminas (unidas directamente a grupos hidrofóbicos y por cadenas intermedias) y 2.2 Compuestos cuaternarios de amonio. Aunque las sales de aminas como el clorhidrato de octadecilamina ( más correctamente cloruro de octadecilamonio)  $\text{C}_{18} \text{H}_{37} \cdot \text{NH}_3 \text{Cl}$ , presenta aplicaciones interesantes, y ya que su valor en el campo

de emulsiones, es un poco limitado. Claro ésta, que las aminas primaria, secundaria y terciaria, son compuestos generalmente insolubles como para ser usados en sistemas con un pH menor de 7, sin embargo, presentan ciertas aplicaciones, especialmente como acetatos.

Por otra parte, las también llamadas sales de amina cuaternarias son apreciablemente solubles en soluciones ácidas y también en soluciones básicas. Y son preparadas por la adición de haluros o sulfatos de alquil-amonio terciarias. De estas, una sal de amina cuaternaria típica es el bromuro de cetil, trimetil amonio:  $C_{16}H_{33}-N(CH_3)_3 \cdot Br$ . Una más complicada (empleada en emulsiones por polimerización) es la obtenida por cuaternización de la amina terciaria, obtenida por acilación de la dialquil-etilen-diamina asimétrica con un cloruro de ácido graso (comunmente oléico) da:  $RCONHC_2H_4N(C_2H_5)_2$ .

Ahora bién muchos compuestos cuaternarios poseen actividad bactericida por lo que su presencia en una formulación puede servir para dos funciones; como agente emulsificante y como preservativo del producto final.

### 3. Agentes no-iónicos.

Este es hasta ahora el grupo más grande y más creciente de agentes emulsificantes. Puesto que estos materiales son no-iónicos, son también independientes de la dureza del agua y del pH. En muchos de los casos la efectividad de las porciones hidrófoba e hidrófila de la molécula pueden ser modificadas, tan bién que un agente emulsificante, puede en efecto tener otras propiedades para aplicaciones particulares (este aspecto puede ser mejor analizado en la parte de balance hidrófilo lipófilo HLB).

3.1 Enlace éter en grupos solubilizantes.- Para una mejor descripción los agentes no-iónicos se estudian en términos del enlace entre el grupo hidrófobo y el solubilizante que es de tipo generalmente hidrófilico. Los miembros más importantes de ésta -

clase son los compuestos formados, por la reacción de un compuesto hidrófobico conteniendo hidróxilo (por ejemplo un alcohol o fenol) con óxido de etileno o en un grado menor con óxido de propileno, esta reacción es una especie de polimerización. Los grupos óxido de etileno, por ejemplo, pueden adicionarse en cualquier grado deseado pero obviamente el número de grupos de óxido de etileno agregados, para un grupo hidrófobico dado, afectará seriamente la solubilidad y las propiedades surfactantes del agente resultante. Como un hecho se ha llegado a demostrar que la habilidad para estabilizar cierto tipo de emulsiones depende de la cantidad relativa del óxido de etileno adicionado a un grupo hidrófobico y que estos son productos poliméricos o compuestos que nominalmente contienen un número  $x$  de unidades óxido de etileno por grupo hidrófobico pero en realidad estos contienen un espectro de grupos semejantes, con una distribución máxima al valor nominal  $n$ , la forma de fabricación indicara el tipo de distribución. Esto con ciertas aplicaciones críticas, debe fundamentar que los productos de dos manufacturas nominalmente similares, deben tener diferentes propiedades, así tambien diferentes lotes de la misma manufactura pueden variar un poco al respecto. Debe ser admitido que este estado crítico no ocurre a menudo, pero si debe de mantenerse en mente y correlacionarse en especial con estos compuestos de uso extenso (principalmente en compuestos basados en poliéteres).

Con alcoholes grasos como oleílico se obtiene una variedad de 6 a 8 moles de óxido de etileno, sin embargo se han preparado algunos conteniendo arriba de 30 moles como grupo. Otras importantes series se basan en los fenoles alquilados, tales como nonil y octil-fenol. Ya que los grupos alquílicos y fenólicos estan en una posición (para) relativa uno al otro, los compuestos resultantes son de la forma:



donde:  $n$  indica el número de grupos polioxi-etilénicos adicionados. En compuestos de este tipo se ha estimado que el grupo benzenico tiene el efecto de una cadena corta de cuatro átomos de carbono, por consiguiente la porción hidrófoba de esta molécula es aproximadamente equivalente a la del alcohol laurílico. Como ya se ha mencionado antes, también los grupos óxido de propileno presentan efectos solubilizantes, cuando se adiciona a hidrófobos apropiados. Cuando el mismo óxido de propileno es polimerizado a un grado mayor, el resultado es un alcohol-éter dihidrico que es verdaderamente hidrófobo y las subsecuentes adiciones de óxido de etileno a uno o ambos grupos hidroxilo terminales, produce materiales con poderes surfactantes. Estos en realidad son compuestos altamente poliméricos, comercialmente hay ejemplos adecuados que presentan rangos de peso molecular desde 2,500 hasta 7,500, sin embargo aunque presenten pesos moleculares elevados son apreciablemente solubles en agua.

Es posible también la sustitución del alcohol por mercaptanos grasos en la reacción con óxido de etileno, este compuesto reacciona aparentemente con igual facilidad con los grupos  $-SH$  y con el  $-OH$ , podrá ser notorio que, compuestos de la clase éter son similares y que solo difieren en la unión alfa-éter que es un tioéter en el primer caso. La probabilidad de que estos ejerzan un mayor efecto sobre las propiedades surfactantes del compuesto es remota pero si se hacen, ciertas modificaciones dan como resultado cambios valiosos en las propiedades físicas. Debe puntualizarse que los compuestos de estos tipos forman geles a ciertas concentraciones acuosas, imposibilitando ocasionalmente su uso en algunos casos.

3.2 Uniones Ester en grupos solubilizantes.- Los esteres formados por la reacción de ácidos grasos con alcoholes polihídricos son un grupo interesante de emulsificantes no-iónicos, en que dependiendo de la naturaleza el alcohol usado, son predominantemente hidrófobos o hidrófilos y respectivamente emulsificantes apropiados para emulsiones w/o ó o/w. Un ejemplo característico

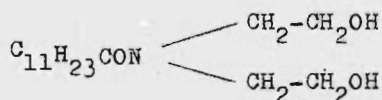
del tipo hidrófobico son los monoglicéridos; por ejemplo glicéril monoestearato:  $\text{OH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OOC}-\text{C}_{17}\text{H}_{35}$ , es posible encontrar

también monogliceridos de otros tipos grasos (como monoglicéridos de ácidos grasos naturales) por ejemplo, monoglicérido de grasa de cerdo. Comercialmente los monogliceridos apropiados, contienen cantidades variables de di- y triglicéridos con función como agentes emulsificantes que dependen en alguna forma sobre la misma cantidad de materiales presentes, los monoésteres de etilen glicol ( $\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{OH}$ ) y propilen glicol ( $\text{CH}_3\text{CHOHCH}_2\text{OH}$ ) que son, los más extensamente usados.

Bastantes ésteres hidrófilicos pueden prepararse formando los monoésteres de los éteres alcoholicos como el nonaetilenglicol, por ejemplo el mono-oleato:  $\text{C}_{17}\text{H}_{35}-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_8\text{H}$ , compuestos similares son producidos por la adición variada de cantidades racionales molares, de óxido de etileno al hidróxilo-carbónico.

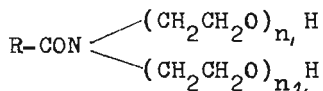
Otro de los grupos extensamente empleado es el que resulta de los productos de la deshidratación del sorbitol (la serie conocida con marca comercial de Spans). Los compuestos spans son ésteres parciales con hidróxilos no esterificados adecuados para reaccionar por ejemplo con óxido de etileno, el resultado son compuestos conocidos también bajo la marca comercial como Tweens los cuales pertenecen a los miembros con uniones éter (3.1) y ester (3.2).

3.3 Unión amida en grupos solubilizantes.- Otra interesante serie de compuestos no-iónicos son las amidas que se derivan de alcoholes aminados, un ejemplo es la dietanolamida:  $\text{HN}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_2$ . Un miembro representante de este grupo es la lauroil dietanolamida:



variaciones en las porciones hidrófilicas e hidrófobicas de este

tipo son posibles y una amplia variedad de propiedades pueden obtenerse. Un método más conveniente de variar la razón hidrófilo/hidrófobo, es dejando reaccionar amidas no sustituidas con óxido de etileno para formar éteres de amidas alcoholicas de fórmula general:



donde:  $n_1$  y  $n_2$  pueden variar como se desee .

3.4 Nuevos compuestos.- Un gran número de agentes de superficie activa se han desarrollado en años recientes, pero los primeramente empleados son la clase de materiales fluorados en los que el fluór reemplaza a uno o varios de los hidrógenos en la cadena carbonada de la porción lipofílica de la molécula, el aspecto importante de estos compuestos es su habilidad para disminuir las tensiones superficiales e interfaciales a valores más bajos que los obtenidos con grupos lipofílicos convencionales. Compuestos aniónicos, catiónicos y no-iónicos pertenecientes a este tipo han sido preparados y un gran número están comercialmente disponibles aunque a un costo verdaderamente alto, desafortunadamente las estructuras químicas de estos productos no se hayan reportadas.

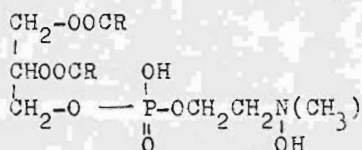
El segundo de cierto interés es aquel en el cual el grupo lipofílico es un derivado de silicón orgánico y que como en el caso, de compuestos fluorados se preparan derivados de casi todas las clases. Estos tipos de compuestos hayan aplicación en la emulsificación de aceites de silicones.

#### 4. Materiales de origen natural.

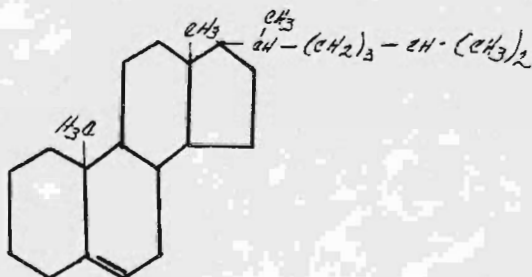
Debe reconocerse que muchos miembros de la clase de emulsificantes considerados bajo este título podrían ser tratados anteriormente en forma provechosa bajo otro título. Por otro lado, los

compuestos de este tipo derivan casi sin cambio alguno de procesos naturales representando así otro tipo de agentes con propiedades diferentes, los cuales en su mayoría poseen valores como emulsificantes por si solos, pero que también es de considerar su aplicación en conjunto con otros emulsificantes. Por tales motivos a estas sustancias en muchas ocasiones se les llama agentes emulsificantes auxiliares. A menudo estos agentes naturales tienen el efecto deseable de incrementar la viscosidad de las emulsiones, teniendo un gran valor en la inhibición del cremado de estas, sin embargo constantemente presentan las desventajas de costo elevado, de escasas en el mercado, además son agentes sujetos a hidrólisis y sensitivos a variaciones del pH.

4.1 Fosfolípidos y esteroides.- Los fosfolípidos y esteroides son fundamentalmente constituyentes menores en muchas grasas y aceites. Un importante ejemplo de estos es la lécitina,



donde los grupos  $\text{RCOO}^-$  representan residuos de ácidos grasos de cadena larga, es de reconocerse que estos compuestos son análogos a grasas ordinarias. Sin embargo, en vez de un simple triglicérido, una posición sobre el triglicérido es ocupada por el ácido fosfórico sustituido. Es bastante interesante, que sólo unos cuantos ácidos grasos son fundamentales en la lécitina: como el palmitico, estearico, oléico, linoléico y arachinódico. La lécitina ésta presente en el huevo de aves a la concentración cercana al 10%, y es presumible el material activo que hace efectiva la acción emulsificante para mayonesas. El proceso principal de la lécitina comercial es a partir del aceite de soya. Este es un estabilizador efectivo en emulsiones o/w, y tiene una amplia variedad de aplicaciones. Un esteroide típico, también en el huevo de aves aunque en menor grado, es el colesterol:



la fuente principal del colesterol es la lanolina.

Los esteroides comerciales de la lanolina contienen entre otros dihidrocolesterol (colestanol), cerebrosterol, lanosterol, dihidrolanosterol, agnosterol y dihidroagnosterol. Sin embargo los últimos cuatro, no son propiamente esteroides (aunque sean de nombre similar), son alcoholes del triterpeno. El grupo hidroxilado al anillo imparte las propiedades hidrófilas de la molécula, pero ya que predomina la porción hidrofóbica de la molécula, el colesterol es usado como estabilizador para emulsiones w/o.

4.2 Lanolina.- Es uno de los estabilizadores más ampliamente conocido para emulsiones agua en aceite. El material natural es obtenido por refinación de grasas provenientes de la estrega de la lana de carnero, aunque la lanolina purificada contiene un bajo porcentaje de hidrocarburos como ácidos grasos libres y alcoholes libres, el mayor constituyente de ella son los ésteres (aproximadamente en un 96%). Que son logrados sobre un amplio rango de alcoholes de triterpeno, saturados e insaturados, hidroxilados y esteroides, así como de varios alcoholes alifáticos. Pero es probable que no todos estos constituyentes sean efectivos como estabilizadores de emulsiones.

4.3 Gomas solubles en agua.- Existen un número de gomas hidrosolubles de origen vegetal que fueron útiles para la estabilización de emulsiones desde tiempos antiguos. Estos materiales son más efectivos en la estabilización de emulsiones aceite en

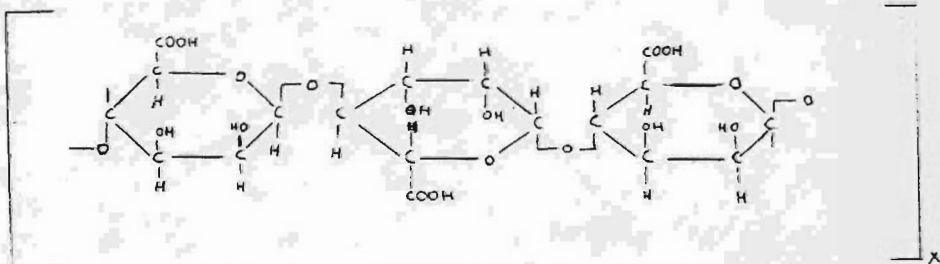
agua, las cuales operan principalmente como emulsificantes auxiliares, através del incremento de viscosidad, aunque algunos investigadores han encontrado que ha cierta concentración forman películas interfaciales muy resistentes.

Dentro de ésta clase se incluyen: la goma arábiga, la goma de tragacanto, goma karaya, etcétera. Muchas de estas gomas son derivados secos de las exudaciones de ciertas variedades de árboles, la goma de acacia de haba deriva de semillas endospermas de plantas de la familia leguminosae. Estas gomas son principalmente polisacáridos de complejos bastante clasificados.

Mantell describe la goma arábiga como una mezcla de las sales de calcio, magnesio y potasio del ácido arábigo, que es el descrito por Hirst como un compuesto constituido por el ácido 1-D-Glycurónico, 3-D-galactosa, 2-L-arabinosa y 1-L ramnosa entre otros, formando una red densa de azúcares complejos. Las gomas en sí se mezclan con el agua formando un gel viscoso, que da el carácter emulsificante a éstas.

4.4 Alginatos.- Los alginatos son derivados de algas marinas, son de características similares a las de las gomas ya mencionadas.

Aunque los alginatos son conocidos hace setenta años aproximadamente, sólo en años recientes se ha descubierto su aplicación, y con ello su amplia aceptación. Estos son empleados como sales de sodio, potasio, amonio y más recientemente como ésteres de propilén-glicol y ácido algínico con estructura similar a la indicada abajo:



pero la sal de sodio es probablemente la más ampliamente usada.

4.5 Caragenina.- Son materiales parecidos a los alginatos, en su naturaleza ya que son derivados de otro tipo de algas marinas, (*chondrus crispus*) o musgo irlandés. Estos agentes son aparentemente una mezcla de sulfatos de ésteres de polisacáridos complejos logrados, sobre unidades de L-galactosa, D-galactopiranosas, 2-cétoglúconico, y unidades de azúcares no reductores donde cada unidad, del diámetro de una hexosa y combinada con un radical sulfato. Se encuentran combinados con ellos mismos y otros a través de las posiciones 1- y 3- y son sulfatadas sobre la posición 4-, todos los cationes en el polímero son ionizables como sales monometalicas que son fácilmente preparadas por reacciones metatéticas convencionales.

4.6 Derivados de celulosa.- Dos agentes auxiliares utilizados, de tipo similar a los compuestos antes descritos, son los derivados de la celulosa, metil celulosa y carboximetil celulosa, (C.M.C.) estos son principalmente usados para incrementar la viscosidad de la fase acuosa de emulsiones aceite en agua. Por ejemplo, sólo el 3% de metil celulosa incrementa la viscosidad, en un factor de 10,000, reduciendo así la velocidad de cremado en esta misma proporción.

La metil celulosa es un éter de celulosa formada por interacción del metil ester de un ácido inorgánico con celulosa.

Un tipo más reciente de derivados de celulosa se ha desarrollado en los últimos 50 años: estas son carboximetil celulosas preparadas por acción del cloroacetato de sodio sobre celulosa alcalina y que son generalmente empleados como sales de sódio.

Los materiales de uso comercial contienen entre un 0.5 a 1.2% de grupos carboximetilo por unidad de glucosa anhidra, y un peso molecular promedio que varia en el rango de 50,000 a 500,000.

Ambos compuestos (metil celulosa y carboximetil celulosa) son empleados en condiciones muy amplias, ya que en grado variante se obtienen diferentes solubilidades y viscosidades.

### 5. Solidos finos y polvos secos.

Los solidos finos son así mismo considerados como buenos emulsificantes, individualmente y en combinación con otros surfactantes o macromoleculas. Dentro de esta clase de materiales se encuentran los solidos inorganicos polares como las sales de metales pesados, el polvo de sílica y las arcillas finas como la bentonita, aunque también son empleados los solidos no polares como el carbón o el gliceriltriesterato. Los polvos finos y secos no hacen las emulsiones tan estables como los precipitados coloidales finos, que son de mayor preferencia en especial la magma de magnesita que es un buen agente emulsificante y que además es de uso extenso en la farmacia, llegando a ser mejor que el óxido de magnesio en la prevención de la cualecencia de emulsiones. La mayor parte de los precipitados finos que no son secos forman emulsiones, incluyendo entre otros los precipitados frescos de carbonato de calcio, silicato de sodio (vidrio de agua), hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hierro pulverizado, zinc y plomo así también el fierro básico y sulfato de cobre, sulfuros metálicos etcétera. Todos ellos actuan como agentes emulsificantes en grado diverso y en general la acción emulsificante es mejor cuando el carácter coloidal es mayor.

Los solidos polares tienden a ser mojados por el agua en una extensión mayor que por la fase oleosa, mientras que en los no-polares es a la inversa, por lo que las emulsiones w/o son favorecidas por la presencia de estos últimos, debido a ello el mojado por aceite facilita la coalecencia de gotas de aceite durante el inicio del proceso de emulsificación. Una explicación análoga puede ser la adecuada para los solidos polares en favor del agua como integrante de la fase externa.

Balance hidrófilo-lipófilo.

La probabilidad que existía para el farmacéutico formulador de conocer, la eficiencia de los agentes emulsificantes en años anteriores era muy limitada, es por ello que se investigaron formas de correlación entre las propiedades moleculares tensoactivas y el balance hidrófilo-lipófilo en la sustancia emulsificante. Claiton, observó que en este tipo de agentes existe una relación fundamental entre las propiedades de superficie activa molecular y el caracter hidrófilo-lipófilo, para ello trabajo en el poder desmanchador del alcohol palmítico comparado con el del sulfato ácido del mismo, llegando a concluir que el segundo tenía mayor poder desmanchador debido a las características ya mencionadas que son más pronunciadas que las del alcohol palmítico.

#### El método HLB

Es probable que el enfoque más acertado para este tema es debido a Griffin, el cual ha sido designado como método HLB, en este método un número HLB esta representado por un agente de superficie activa, relacionandose por una escala para la aplicación apropiada. Por medio de este sistema numérico es posible llegar a establecer un intervalo HLB de óptima eficiencia para cada una de las clases de surfactantes. Cuanto más alto el valor HLB de un determinado agente emulsificante este es más hidrófilico.

TABLA 4.

Escala de clasificación de función emulsionante  
en base a los valores HLB.

| Rango   | Aplicación.                |
|---------|----------------------------|
| 0 - 3   | Agentes antiespumantes.    |
| 3 - 6   | Emulsionantes del tipo w/o |
| 7 - 9   | Agentes humectantes.       |
| 8 - 18  | Emulsionantes del tipo o/w |
| 13 - 15 | Detergentes.               |
| 15 - 18 | Agentes solubilizantes.    |

Como es posible observar, solamente los materiales con valores HLB que entren en el intervalo de 4 a 6 son apropiados como emulsificantes en emulsiones w/o, mientras que sólo los que presenten valores en el intervalo de 8 a 18 son apropiados para la preparación de emulsiones o/w. Agentes con valores HLB en intervalos diferentes que posean propiedades importantes de superficie activa no pueden (de acuerdo con ésta clasificación) ser empleados como agentes emulsificantes.

El método original para la determinación del valor HLB envuelve un largo y laborioso procedimiento experimental, concomitantemente con éste se desarrollaron también ecuaciones, las cuales permiten la determinación del valor para ciertos tipos de agentes no-iónicos, en particular para derivados polioxi-etilénicos de alcoholes grasos y de ésteres entre ácidos grasos y alcoholes polihídricos, incluyendo también los poliglicoles. La fórmula para determinar el valor HLB se basa sobre datos analíticos o de composición, y para la mayoría de ésteres entre ácidos grasos y alcoholes polihídricos aproximadamente el valor puede calcularse

por la siguiente relación:

$$HLB = 20 \left( 1 - \frac{S}{A} \right) \quad (28)$$

donde: S es el número de saponificación del éster y A es el número de ácidos del ácido graso. Así para un monoestearato de glicérido con S = 161 y A = 198, se obtiene un valor HLB igual a 3.8. Desafortunadamente para muchos ésteres grasos es difícil dar un buen dato del número de saponificación, por ejemplo ésteres de aceite de sebo y de brea, de cera de abejas y de lanolina. Para estos se da la siguiente fórmula:

$$HLB = \frac{E + P}{5} \quad (29)$$

donde: E es el porcentaje de peso del contenido de oxietileno y P es el porcentaje de peso del contenido de alcohol polihídrico. En productos donde solamente de oxietileno es usado como la porción hidrófila y en alcoholes grasos de oxietileno para la condensación de productos, el valor HLB es obtenido por una reducción de la fórmula anterior.

$$HLB = E/5 \quad (30)$$

Esta ecuación (30) no puede ser empleada para materiales no-iónicos de superficie activa conteniendo óxido de propileno, óxido de butileno, nitrógeno, sulfuro etcétera, así mismo no puede usarse para agentes iónicos, en cuyo caso debe ser usado el método experimental.

Una aproximación remota del valor HLB se llega a obtener por la solubilidad en agua del agente. La tabla que se observa a continuación fue sintetizada de los datos obtenidos por Griffin.

TABLA 5.

Valor aproximado del HLB por solubilidad en agua.

| Comportamiento en agua                                                  | Intervalo de HLB |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------|
| No se dispersa                                                          | 1 - 4            |
| Presenta poca dispersión                                                | 3 - 6            |
| Dispersión lechosa después de una agitación vigorosa                    | 6 - 8            |
| Dispersión lechosa estable y al final casi translúcida en la superficie | 8 - 10           |
| Desde translúcida a dispersión clara                                    | 10 - 13          |
| Solución clara                                                          | 13 - 16          |

Aunque estas relaciones tienen sus restricciones son a menudo empleadas como un método rápido para determinar el intervalo del HLB de algunos surfactantes. Ahora bien se han encontrado otras variantes al método HLB, como el citado por Davies, que calcula valores HLB, para agentes tensoactivos partiendo las varias moléculas de surfactante en sus grupos componentes, a cada uno de los cuales le asigna un número (número de grupo). La suma de los respectivos números de grupo para un surfactante en particular permite el cálculo de su valor HLB según la siguiente ecuación:

$$\text{HLB} = (\text{número de grupos hidrófilicos}) - (\text{número de grupos lipófilicos}) + 7$$

de manera que conociéndose el número de grupos hidrófilos y lipófilos se llega al valor específico del HLB para determinada sustancia.

#### Significado teórico del HLB.

El balance hidrófilo-lipófilo, es ciertamente solo una cantidad definida empíricamente y aunque desde un principio se le trató de dar un significado teórico relacionándolo con las propiedades del emulsionante, con otras superficies, y finalmente con la es-

estructura de la molécula o moléculas surfactantes no se ha llegado a determinar aún el significado correcto, sólo conociendo su importante papel en la selección del emulsionante adecuado. Con este fin se ha sintetizado la siguiente tabla donde se observa la amolísima aplicación práctica que tiene el conocimiento del valor HLB en la formulación de una emulsión, ya sea de tipo w/o o bien o/w.

TABLA 6.

Aplicación del HLB para varios tipos de emulsiones.

| Aplicación                | Tipo | Intervalo de HLB. |
|---------------------------|------|-------------------|
| Crema para todos los usos | o/w  | 6 - 8             |
| Crema antiperspirantes    | o/w  | 14 - 17           |
| Crema refrescantes        | o/w  | 7 - 15            |
| Crema de ácido esteárico  | o/w  | 6 - 15            |
| Crema y lociones          | w/o  | 4 - 6             |
| Lociones                  | o/w  | 6 - 18            |
| c/ aceite perfumado       | o/w  | 9 - 16            |
| c/ aceite mineral         | o/w  | 9 - 12            |
| c/ aceite vegetal         | o/w  | 7 - 12            |
| c/ aceite vitaminado      | o/w  | 5 - 10            |
| Bases para ungüentos.     |      |                   |
| absorbente                | w/o  | 2 - 4             |
| lavable                   | o/w  | 10 - 12           |

continúa

TABLA 6 (continuación)

|                  |     |        |
|------------------|-----|--------|
| Emoliente        | o/w | 8 - 14 |
| ceras para pulir | o/w | 8 - 12 |

### Determinación práctica del HLB.

Muchas veces es requerido determinar HLB para un emulsionante o un sistema de dos o más emulsionantes, para ello se sigue este procedimiento:

- 1) Se suman los pesos de los ingredientes lipofílos en la fórmula y calcular el porcentaje que representa cada uno de los ingredientes en el total.
- 2) Multiplicar el porcentaje de cada ingrediente por su HLB encontrado (o sugerido en la literatura).
- 3) Sumar los resultados de estos para así obtener el HLB total de la combinación.

De esta forma se establecen combinaciones de emulsionantes más adecuados al sistema que se desea obtener, estos cumplirán con las necesidades del producto y con los objetivos principales para los cuales fué desarrollado.

### Aplicaciones.

#### Catálisis y adsorción.

Muchas reacciones químicas son efectuadas rápidamente por la presencia de superficies adsorbentes. En química organica las reacciones de síntesis y en la obtención de productos polímeros y en ocasiones en química inorgánica se utilizan catalizadores o moderadores con fines propios de lograr mejores rendimientos. Al igual que estas, las reacciones bioquímicas se favorecen por

la acción enzimática de gran importancia en los procesos biológicos, estos catalizadores biológicos son proteínas y consecuentemente coloides. Su función que es conocida como una combinación en el sustrato mientras actúa sobre ella, luego entonces la adsorción superficial sobre la partícula coloidal (enzima) es un requisito para su acción. De igual manera los tejidos corporales son coloides y diseminan los materiales con un trabajo neto de las membranas, las cuales poseen grandes superficies donde tienen lugar una gran variedad de reacciones químicas vitales, así también provocan cambios en la tensión superficial de dichas membranas.

#### Purificación de enzimas.

Es posible pensar que si el proceso de adsorción llegase a ser selectivo, este tendría entonces probabilidades de purificar moléculas, partículas, etcétera, de esta forma se utilizan los agentes adsorbentes en procesos de purificación tanto en la industria como en el laboratorio de investigación. Una enzima puede ser adsorbida selectivamente sobre un agente, como el  $Al(OH)_3$  de una solución que también presenta impurezas y a un pH determinado. Una vez terminada la adsorción el material es lavado y después la enzima es liberada (desorbida) colocando el agente a un pH diferente.

#### Técnicas cromatográficas.

En especial existen dos técnicas cromatográficas que son conocidas por la función que desarrollan para separar sustancias implicando en ello, el fenómeno de adsorción, estas son: cromatografía en placa fina y cromatografía en columna.

Si una mezcla de sustancias que van a separarse se aplican en so



lución a un medio de sostén, que puede ser una capa fina sílice o bien una columna rellena con un agente adsorbente y posteriormente se deja correr por el medio de sostén un solvente revelador, el cual lava junto con el la mezcla de las sustancias aplicadas previamente. En el proceso las diferentes moléculas de la mezcla mencionada son arrastradas por el líquido del lavado a distintas velocidades, resultando así su separación. el grado de separación dependerá de cuatro fuerzas que operan independientemente una de la otra y las cuales son: 1) la velocidad de flujo del solvente, 2) la solubilidad de las sustancias en el solvente 3) los efectos de fraccionamiento y 4) los efectos de adsorción, los últimos son de interés en los fenómenos de intercara ya que la adsorción, se lleva a cabo cuando hay una concentración más alta en la superficie de un sólido que en la solución circundante.

#### Acción de fármacos.

La adsorción juega un papel muy importante en la acción de ciertas drogas y venenos, que son adsorbidos sobre las superficies celulares de donde ejercen sus efectos hacia la parte afectada. Una adsorción específica o selectiva puede ser relacionada con la acción específica del fármaco, la adsorción se refiere al enlace de un material o sustancia a la superficie de otra. Es muy probable que el fenómeno de adsorción sea el camino de estudio y de relación entre una droga y su receptor.

#### En Biología celular (organización protoplasmática).

Muchas investigaciones bioquímicas se llevan a cabo con el fin de ampliar sus conocimientos de las células del propio organismo humano. De donde se ha concluido que existen asociaciones comple

jas de compuestos encontrados en el protoplasma celular, tal como combinaciones de proteínas y lípidos, o bien de varias especies de proteínas y de carbohidratos, etcétera. Es posible también que dichas combinaciones esten continuamente formando otros complejos asociados e interviniendo en la estructura y función del protoplasma así el proceso de adsorción interviene en la formación de estas combinaciones complejas dando por lo menos una explicación teórica a dicha formación.

## CAPITULO V

## Propiedades reologicas de las emulsiones

Las emulsiones como otros productos farmacéuticos (donde exista el proceso de dispersión) experimentan una extensa variedad de fuerzas y tensiones de cizallamiento, durante el proceso de fabricación de estos o bien durante el manejo y consumo por el paciente. En muchas ocasiones durante esos procesos y cambios las propiedades de flujo del producto son importantes para su función. De la misma manera se puede hacer una extensión para productos cosméticos y dermatológicos, que deben de controlarse con cuidado hasta alcanzar una preparación satisfactoria.

El flujo de una emulsión parenteral a través de una jeringa y de la aguja hipodérmica, el traslado de una emulsión (oral) hacia el frasco o recipiente final y el comportamiento que implica el proceso de disminución de tamaño de glóbulo con un molino coloidal; todos traen consigo la necesidad de conocer más a fondo las características de flujo y de viscosidad, de las cuales se obtienen un sinúmero de soluciones a los problemas que se presentan dentro de la industria.

El término reología proviene del griego "reo" (que significa flujo) y de "logos" (tratado o ciencia), el cual nos describe en forma completa que el flujo de líquidos simples, se desarrolla en términos de viscosidad absoluta, y debido a que la viscosidad es una medida a la resistencia de un fluido al flujo; cuanto mayor sea la viscosidad de un fluido, la resistencia es mayor. Esta ciencia es nueva y su auge es tan actual que su aplicación se está utilizando en las industrias de otros fluidos como: las pinturas, tintas, pastas, materiales para la construcción de caminos, productos lácteos y otros más, con los cuales ofrecen un amplio panorama de investigación y aplicación.

Así de acuerdo con la deformación que presenten y con el tipo de flujo que observan los fluidos se les clasifica en dos grupos o

- sistemas: i) sistemas Newtonianos.  
 ii) sistemas No-Newtonianos.

Las principales diferencias entre ambos sistemas, dependen de sí las propiedades del fluido en estudio, van o no de acuerdo con las leyes de Newton para fluidos, según esta ley la fuerza por unidad de área requerida para efectuar un flujo es conocida como fuerza de cizallamiento (o de corte). Newton fué el primero en estudiar las propiedades de flujo de una manera cuantitativa, enunciando que la viscosidad de un líquido, requiere de una fuerza mayor por unidad de área  $F'/A$  para producir cierto intervalo de separación (gradiente de velocidad) que consecuentemente podrá ser directamente proporcional a esta fuerza de cizalla:

$$F'/A = \eta \, dv/dr \quad (32)$$

donde:  $\eta$  es el coeficiente de viscosidad usualmente empleado en lugar de viscosidad. Esta propiedad es encontrada en los fluidos Newtonianos, donde podremos encontrar soluciones homogéneas, ciertas emulsiones diluídas, razón por la cual son más fáciles de controlar y estudiar en sus propiedades de flujo, ya sea en el laboratorio o en la industria contando para ello con dispositivos de medida que enseguida se describen, tanto en funcionamiento como en aplicación.

### Viscosimétero de Ostwald o del capilar

El viscosimétero más elemental que se emplea, aunque no con una gran frecuencia en la industria es el del tubo capilar, esto es debido a que quizá es considerado como para dar un error mayor, en comparación con otros más precisos. Una variante a éste método es el viscosimétero de Ostwald, mejorado por Cannon y por Fenske. Descrito en forma breve, es constituido por un tubo capilar de construcción apropiada para contener líquidos de cierta viscosidad, es de vidrio generalmente y consta de dos marcas que sirven de base para medir el flujo. La evaluación se hace compa-

rando el tiempo de flujo del líquido en prueba entre estas dos marcas, con el tiempo que tarda el flujo de un líquido de viscosidad conocida (normalmente se usa agua). La relación matemática del líquido en prueba y el agua esta dada por una ley enunciada por Poiseville, que nos expresa:

$$\eta = \frac{\pi r^4 t \Delta P}{8lv} \quad (33)$$

donde:  $r$  es el radio del capilar,  $t$  es el tiempo de flujo,  $l$  es la longitud del capilar,  $v$  es el volumen de líquido y  $\Delta P$  es la presión atmosférica en dinas/cm<sup>2</sup> bajo la cual el líquido fluye. La ecuación de Poiseville, es valida sólo para flujos que corren en línea recta bajo gravedad siendo conocida tal condición, realmente sólo son propios los capilares que son completamente largos en comparación con su propio diámetro. Aunque la ecuación anterior es completamente correcta los términos observan ciertas dificultades para determinarse, por lo que es usual calibrar el viscosímetro, con un líquido de viscosidad conocida, así sólo se rá necesario el conocer las densidades de los dos líquidos y donde  $r$ ,  $v$  y  $l$  son funciones directas de la geometría del capilar, entonces tendremos que:

$$\eta_1/\eta_2 = \rho_1 t_1/\rho_2 t_2 \quad (34)$$

y el flujo bajo gravedad es dado por:

$$\eta_1/\eta_2 = h d_1 g t_1 / h d_2 g t_2 = d_1 t_1 / d_2 t_2 \quad (35)$$

donde:  $\eta_1$  es el coeficiente de viscosidad del agua,  $\eta_2$  es el coeficiente de viscosidad del líquido.

El análisis dimensional de la ecuación (35) nos proporciona las unidades de viscosidad según ésta, g/cm seg que es conocido mejor como Poise, en honor a Poiseuille y la centesima parte de esta unidad es el centipoise que se abrevia cp. Normalmente para el agua usado como un líquido de referencia, se reporta una viscosidad absoluta de 1.002 cp a 20°C. En el caso de los líquidos con viscosidad sumamente elevada se emplean continuamente viscosimé-

tros de capilar largo, siendo inconveniente calibrarlos con agua para lo cual existen líquidos oleosos considerados como estándares de viscosidad que son proporcionados por la National Bureau of Standards (NBS). La validez de aplicación para la última de las ecuaciones (35) depende, además de otros, de la igualdad de volúmenes de ambos líquidos en las dos determinaciones, siendo importante el mantener el capilar exactamente vertical, además de que en cualquier determinación de viscosidad el control de temperatura es muy importante, siendo muy apreciable el coeficiente de temperatura.

### Viscosímetros de flujo.

Debido a que el viscosímetro de Ostwald es empleado en líquidos de baja viscosidad, su aplicación es limitada en el estudio de las emulsiones. Por lo que otro tipo de dispositivos son apropiados, en ellos el intervalo de flujo a través de un pequeño orificio es medido, inclusive este puede ser un capilar muy corto. Para este tipo de viscosímetros la ecuación de Poiseuille (35), no se aplica muy satisfactoriamente pero se llega a emplear para medidas relativas. Una forma más generalizada de aplicación es la siguiente:

$$\gamma = \eta / d = At - B/t \quad (36)$$

donde:  $\gamma$  es también conocida como viscosidad cinemática, cuyas unidades son el stoke y el centistoke que se abrevia como cs. En muchos instrumentos estandarizados de este tipo la viscosidad es reportada en términos del número de segundos requerido para el flujo de un volumen específico del líquido. Uno de estos ampliamente utilizado en emulsiones es el que se conoce como "saybolt" que existe en dos modificaciones, que son los tipos universal y furol. La parte básica del aparato la constituyen una vasija con chaqueta la cual sostiene una galería de rebosamiento en la par-

te alta que tiene un orificio de flujo al fondo. La vasija puede contener un poco más de 60 ml de fluido, cuya viscosidad se mide determinando el tiempo que se necesita para que 60 ml de fluido pasen por el orificio y sean descargados dentro de una vasija graduada bajo la acción de la gravedad. La diferencia entre los modelos universal y furol estriba en el tamaño del diámetro de orificio, ya que para el primero es de 1.225 cm de largo por 0.1765 cm en diámetro, en el otro el diámetro es 0.315 cm, obviamente el tipo furol es adecuado para materiales más viscosos. Los datos obtenidos con este instrumento se reportan usualmente en segundos saybolt. Parecidos a este tipo, existe un amplio y numeroso grupo de dispositivos que llegan a emplearse, como es el caso del viscosímetro "engler", otro tipo más simple, es el que se utiliza en la industria de las pinturas, donde los viscosímetros consisten en una copa cilíndrica con un orificio estandarizado en el fondo de ella.

#### Viscosímetro de Hoppler

Es un dispositivo que se basa en el resultado que proporciona el desplazamiento de una esfera dentro de un tubo de vidrio, en posición inclinada el cual contiene el líquido de prueba a una temperatura constante y conocida. Este método también se conoce como de la "esfera fugas" por que en el una esfera de cristal o de acero inoxidable se desplaza hacia el fondo, por lo que para una esfera de diámetro y densidad conocida el intervalo de tiempo en que se efectúa su desplazamiento, es una función inversa de la viscosidad.

### Viscosímetros rotacionales.

Este tipo de viscosímetro mide la resistencia que presentan los fluidos al sumergir dentro de ellos un dispositivo rotante. El valor así encontrado, es producto de la velocidad de rotación de dicho dispositivo y del flujo o viscosidad que posea el fluido. En el viscosímetro rotacional el fluido se encuentra sujeto a un flujo entre las paredes del recipiente y una aguja sumergida en él, además de que existen diversos tipos que permiten la medida de viscosidad tan bajo como  $5 \times 10^{-3}$  poises y tan altas como  $10^9$  poises.

Entre los viscosímetros de este tipo, los más comunmente usados son los de la marca BROOKFIELD, de entre los cuales destacan entre una gran variedad de modelos los Sinchro-lectric (LVF y RVF) debido a su comodidad de manejo y a su exacta resolución en la viscosidad de productos de tipo farmacéutico (principalmente en emulsiones y suspensiones).

Existe otra variedad de viscosímetros rotacional conocido como dispositivo cono-placa, el viscosímetro de Ferranti-Shirley es un tipo que sirve como ejemplo, en él la muestra es colocada en la parte central de una placa de acero, sobre la cual se adapta la punta de un cono si se quiere del mismo material, este es rotado por un motor de velocidad variable y la muestra es separada en una boca estrecha, entre la placa estacionaria y el cono rotatorio. De ésta forma el intervalo de separación en revoluciones por minuto es incrementado o disminuído por un selector de intensidad y la atracción viscosa o torca (fuerza de separación) producida sobre el cono es leída sobre una escala graduada. Por lo tanto la viscosidad en poises de un líquido Newtoniano se determinará en el empleo de este tipo de viscosímetro por la siguiente expresión:

$$\eta = c T / v \quad (37)$$

donde:  $c$  es una constante instrumental,  $T$  es la torca leída y  $v$  es la velocidad de rotación del cono en rpm. Además de los tipos

de viscosímetros ya descritos, existen otros de menor importancia a tratar por lo que nos concretaremos a dar una descripción de los métodos en fluidos no-Newtonianos.

Comunmente un farmacéutico trata probablemente con materiales no-Newtonianos y no con líquidos simples, teniendo por tanto que buscar los métodos adecuados para su estudio. Los fluidos no-Newtonianos son aquellos que no siguen la ley de Newton para flujo, entre estos están: Las dispersiones líquidas y sólidas que sean heterogéneas, así como soluciones coloidales, ungüentos, pastas y productos similares. Muchas emulsiones excepto las muy diluídas, exhiben un flujo no-Newtoniano, el cual dificulta la interpretación de datos y comparaciones cuantitativas entre dos formulaciones diferentes. Cuando se analizan materiales no-Newtonianos en un viscosímetro rotacional (Sinchro-lectric) ya descrito y graficando sus resultados se obtiene una curva que consiste en la representación de tres clases de flujo, los cuales se denominan; plástico, pseduoplastico, y dilatante los cuales se observan en la siguiente gráfica (figura 5)

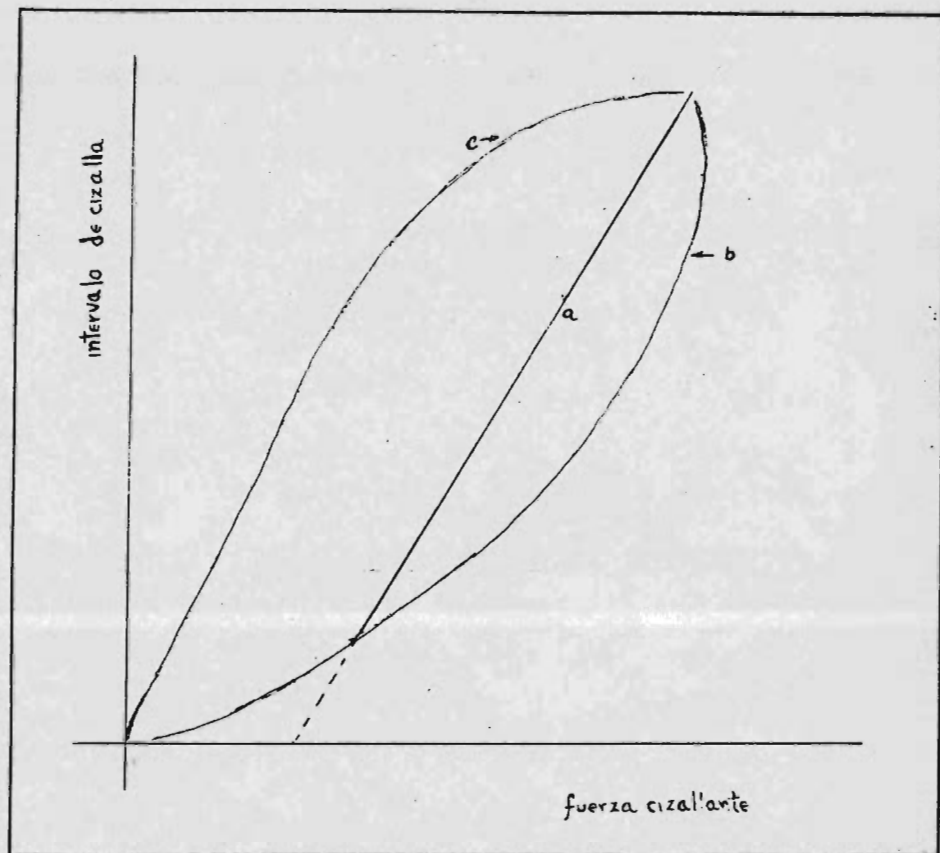


FIGURA 5

Representación de 3 clases de flujo  
a) plástico, b) pseudoplástico,  
c) dilatante.

En revisiones recientes sobre el flujo de emulsiones se discuten y valoran los factores principales que influyen sobre el flujo de éstas.

Entre estos factores es importante mencionar los siguientes; el cociente que existe entre los volúmenes de las fases, la distribución del tamaño de partícula y la viscosidad de la fase dispersa. Por tanto si el volumen de concentración de la fase dispersa es bajo (menor a 0.05), el sistema es Newtoniano, sin embargo si el volumen se incrementa el sistema llega a ser más resistente al flujo y exhibe características de flujo pseudoplastico. Ahora bien cuando el volumen de concentración se acerca a 0.74, se presenta la inversión con un cambio bastante marcado en la viscosidad del producto.

Por otra parte si existe una reducción en el tamaño promedio de partícula, se provoca un incremento apreciable en la viscosidad de la emulsión, por lo que una distribución amplia del tamaño de partícula, disminuye la viscosidad en comparación con un sistema que presente el mismo tamaño de partícula, pero con una distribución reducida. Otro de los factores que influyen en forma importante es el tipo de agente tensoactivo empleado, que internamente afecta a la emulsión, específicamente en la floculación de las partículas y en las características de atracción interparticular, modificandose con ello el flujo de la emulsión.

Es necesario también el mencionar la existencia de otros factores a nivel particular, que influyen sobre la viscosidad de emulsiones y que mantienen importancia dentro del campo de estudio de las emulsiones estos son: las propiedades físicas y eléctricas de las partículas, al ser englobadas por la película de emulsionante.

Relacionando la viscosidad con otras propiedades físicoquímicas de la emulsión, es factible pensar que la viscosidad de ésta, es a menudo el factor más importante en la determinación de su estabilidad, y también con respecto a la apariencia física final, tal es el caso de una mayonesa, que como producto final, deberá

presentar una consistencia definida de acuerdo con la viscosidad deseada.

Paralelamente con los detalles de flujo y viscosidad de sistemas dispersos es conveniente el reconocimiento de conceptos propios de la reología y de fenómenos que se presentan en ocasiones al formular inapropiadamente un sistema análogo.

**Tixotropía.**— Es el nombre que se le da al recobre tardío de un sistema heterogéneo, en cuanto a su consistencia, que previamente ha sido alterada por alguna forma de energía, (puede ser agitación). En realidad la tixotropía a sido definida un tanto sofisticadamente; como un recobre tardío de tipo isotérmico y comparativo sobre la posición de un material con una consistencia perdida por la agitación. Lamentablemente esta definición sólo es aplicada en casos en que intervengan sistemas de separación débil. Fundamentalmente éste proceso no es instantáneo; más bien es una restauración progresiva de consistencia, consecuente de los encuentros y contactos entre las partículas asimétricas por experimentación al azahar en el movimiento Browniano.

En ocasiones es posible acelerar la solidificación de un soltixotrópico por medio de movimientos regularmente suaves, en forma giratoria por las paredes del vaso o recipiente. A este fenómeno se le conoce como "reopexia". Los movimientos suaves mantienen el contacto entre las partículas y llegan a ser insuficientes como para causar su separación.

Aplicaciones.

#### Aplicaciones reológicas en la formulación de sistemas dispersos.

Una propiedad deseable en los sistemas líquidos, que en forma ideal confieren una gran consistencia dentro del envase y que presenten un vaciado rápido es el fenómeno de tixotropía. Así, una buena suspensión tixotrópica formulada, no sedimentará, rá-

pidamente en el envase contenedor y fluirá después de una agitación continua. Finalmente ésta recuperará rápidamente su consistencia inicial, suficiente para que las partículas se mantengan en un estado de suspensión.

Algo similar es de esperarse con emulsiones, lociones, cremas, ungüentos y suspensiones parenterales, para utilizarse como depósitos intramusculares de terapia sostenida.

En la estabilidad de suspensiones, existe una relación entre el grado de tixotropía y el intervalo de sedimentación; a mayor grado el intervalo de sedimento será mínimo.

Así también debe tomarse en consideración que el grado de tixotropía puede cambiar después de cierto período de tiempo y dar como resultado una formulación inadecuada.

Las emulsiones son fluidos que pueden tener consistencia ligera o pesada (como pasta y geles). Su viscosidad es cercana a la que presenta la fase externa, siempre que ésta represente más de la mitad del volumen de la emulsión. La viscosidad de la fase continua es incrementada por adición de agentes viscosos o de gelatina que sean compatibles con el emulsificante.

Muchos de estos agentes espesantes, como la carboximetil celulosa sódica (CMC), metilcelulosa y gomas naturales pueden adicionarse a menudo, a veces con pequeños cambios del agente emulsificante, si el espesante o gelatina es un surfactante, es probable que el balance total del emulsificante requiera de un reajuste.

Agentes espesantes, particularmente del tipo del agente tensoactivo, pueden conferir cualquiera de los dos siguientes efectos; una acción espesante continua o bien un efecto tixotrópico. Un producto tixotrópico se presenta como un gel en carácter hasta ser agitado suavemente y llegar a ser completamente fluido, pero que al dejarse nuevamente en el reposo, debe de llegar otra vez al estado similar de gel. Existen fórmulas de emulsiones que también como los geles, o mejor aún que presentan características de un gel suave y que por agitación se tornan fluidas pero que no retornan a gel; se dice entonces que esto no es un fenómeno

no de tixotropía, sino que es una formación inicial de gel. Prácticamente cuando la proporción de fase interna es incrementada más allá del 50 %, la viscosidad de una emulsión aumenta hasta un punto donde la emulsión, no es muy fluida.

Por otra parte la viscosidad de una emulsión puede ser reducida aumentando la proporción de la fase continua, la cual es usualmente agua. Sin embargo si se adicionan solventes polares como es el alcohol o la acetona, comunmente causan una disminución muy notable en la estabilidad de la emulsión, presumiblemente porque el emulsificante, que es más soluble en el alcohol es extraído desde la interfase, que por consiguiente queda debilitada.

Cuando el volúmen de la fase interna excede al volúmen de la fase externa y las partículas o globulos de la emulsión se comprimen hasta el punto que confieren una viscosidad aparente parcial la cual se conoce como "viscosidad estructural", es bajo estas condiciones que el tamaño de partícula, la carga eléctrica y su relación con las demás partículas, toman una importancia mayor en la determinación de la viscosidad de la emulsión.

Teóricamente, el volúmen máximo que pueden ocupar las partículas uniformes y esfericas de la fase dispersa de una emulsión es de un 74 % del volúmen total, existen emulsiones que pueden prepararse teniendo hasta un 99 % de fase interna.

La viscosidad de una emulsión puede controlarse de la siguiente forma:

Cuando la viscosidad es baja; (1) aumentando la proporción de fase continua; 2) disminuyendo la viscosidad de la fase continua y 3) en suspensiones, la adición de varios tipos de agentes tenso-activos frecuentemente es efectiva ya que hay una acción de floculación aunque es probable que exista defloculación.

Cuando la viscosidad es alta; 1) se adicionan espesantes como son ésteres de ácidos grasos lipofílicos, o bien algún gel de jabón, gomas, o un gel de aluminio a la fase continua; 2) incrementar la proporción de la fase interna; 3) reducir el tamaño de partícula o glóbulo, también se pueden reducir las agrupaciones

de partículas existentes y 4) incorporar aire finamente dividido (atomizado) como una tercera fase.

Importancia de la reología en la industria farmacéutica  
(específicamente sobre la fabricación de emulsiones)

#### I.- Emulsiones fluidas.

proceso:

- a) mezclado.
- b) métodos de reducción de tamaño de partícula.
- c) transferencia del fluido incluyendo mezclado en tanques y bombeo o flujo a través de tuberías.
- d) transporte a través de orificios incluyendo, vaciado y empaque en frascos o recipientes finales, también transporte a través de agujas hipodérmicas.
- e) estabilidad física del producto.

#### II.- Emulsiones semisólidas:

- a) mezclado de las fases.
- b) métodos de reducción de tamaño de partícula y homogenización del producto.
- c) transporte a través de tuberías, manejo en el llenado o envasado.
- d) estabilidad física del producto.
- e) adherencia y extensión apropiada en la piel.
- f) liberación óptima del fármaco desde la base.

#### III.- Procesado:

- a) capacidad de producción del equipo utilizado.
- b) eficiencia en el procesado.

## CAPITULO VI

## Preparación de emulsiones en el laboratorio

Una de las etapas de lanzamiento de un producto nuevo implica el llevar a cabo, estudios exhaustivos de los tópicos más importantes en su desarrollo estructural, así como la obtención final por medio de técnicas apropiadas a las exigencias del producto final. Al entrar a la preparación de emulsiones farmacéuticas en el laboratorio, debe considerarse una planificación general del producto por desarrollar, ésta comienza en el momento de preguntarse: ¿ que quiero obtener ? y ¿ como lo obtengo ?, que más apropiadamente estan contenidas en el motivo de hacer algo.

Motivos de la emulsificación de un fármaco

Estos pueden ser de una variedad muy amplia pero existen tres de importancia mayor:

- a) solubilidad e incorporación de sustancias poco solubles en agua.
  - b) enmascaramiento de ciertas propiedades organolépticas no deseables para quién lo consumirá.
  - c) aspectos económicos y de salud que confiere la utilización del agua como vehículo de ciertos medicamentos.
- a) Cualquier fármaco independientemente de la vía de administración empleada debe poseer una solubilidad mínima en agua, para poder ejercer una acción terapéutica. Es por esto que algunos fármacos muy insolubles presentan una absorción deficiente, en tal caso se buscaría un derivado de la sustancia, por ejemplo, con un grupo polar que lo hiciera más soluble. Otra forma de lograr el aumento de solubilidad, es la micronización del fármaco (para caso de sólidos), ya que como es sabido la solubilidad depende directamente del tamaño de partícula.

la. La relación entre el tamaño de partícula y la solubilidad es ta dada por:

$$\ln \frac{S_r}{S} = \frac{2 M \gamma}{RT \rho r} \quad (38)$$

donde:  $\gamma$  es la energía superficial del sólido;  $M/\rho$  es el volúmen molar del sólido;  $S_r$  es la solubilidad de una partícula de radio  $r$ ; y  $S$  es la solubilidad de equilibrio.

En el caso de líquidos, una buena emulsificación de la sustancia insoluble logrará el fin deseado ya que es posible "enmascarar un volúmen pequeño en otro de mayor magnitud". Ahora bién el objetivo principal de ésta emulsificación es el de lograr la absorción del fármaco de una manera más eficiente.

Absorción de un fármaco.- es el proceso por el cual el compuesto entra en la circulación sistémica desde el sitio de administración. En el caso de emulsiones de aplicación externa (ejemplo: ungüentos, cremas, lociones, etcétera) es importante el factor de absorción eficiente, que dependerá, en su mayor parte de la buena o mala formulación del producto. La absorción de drogas a través de la piel, es lograda si ésta se encuentra emulsionada en una base adecuada, dicha base o vehículo tendrá la propiedad de solubilizar el fármaco o droga en agua o bién incorporada en una fase oleosa emulsificada en la fase acuosa, si bién puede ser a la inversa, esto también confiere otra particularidad que es, la de dispersión, con fines precisos de lograr un contacto mayor a lo largo de la epidermis y lo cual no sucedería si el vehículo fuera solamente agua, por que no habría una buena dispersión del producto sino que por el contrario se vertería, limitando con esto es tiempo de contacto con la epidermis a través de la cual se efectúa su absorción.

b) Enmascaramiento de propiedades organolépticas no deseables. en ocasiones el farmacéutico, cuenta con sustancias que tienen buenas propiedades farmacológicas así como químicas, pero que presentan olor o sabor desagradable a los sentidos del paciente o usuario.

El problema del sabor desagradable estará ligado íntimamente con la solubilidad del fármaco, es decir, un fármaco de sabor desagradable, deberá tener cierta solubilidad para disolverse en la saliva y así transmitir el mal sabor a las papilas gustativas de la lengua. Además existen otras sustancias que al ser administradas por la vía oral, causan irritaciones o efectos secundarios relacionados con rechazos de carácter idiosincrásico, los cuales motivan su rechazo. Esto puede evitarse o cuando menos enmascarse en una forma farmacéutica bien formulada, entre la cual podríamos citar una emulsión siguiendo el mismo principio de "enmascarar lo de menor volumen en uno de mayor magnitud".

c) Varios son los aspectos a tomar en cuenta para valorar la importancia de la utilización del agua. Pero si comprendemos que muchas veces el formulador encuentra dificultades como las ya mencionadas y las cuales se sortean por medio de artificios apropiados de índole diversa, para conferir al producto deseado una buena aceptación sin alterar el aspecto económico de obtención a escala industrial. Es importante como veremos más adelante el obtener un producto con buena calidad y a un costo muy bajo.

Se ha dicho que si una sustancia presenta dificultad de solubilidad en agua, esta se incorporaría en un medio oleoso emulsionado por ella; por otra parte si la sustancia es soluble en agua, se podrá incorporar a una fase oleosa creando una emulsión de tipo w/o, con fin de aumentar su absorción. No es posible así mismo administrar un fármaco en solución oleosa o de tipo lipídico, ya que este tipo de líquidos pasa rápidamente por el tracto gastrointestinal y sin tener una absorción adecuada, por lo que la mayor parte es excretada sin llegar a alcanzar niveles terapéuticos, es de hecho imposible este tipo de formulación.

En relación al costo económico es más accesible el agua por ser un líquido de fácil obtención, con buenas propiedades tanto farmacológicas, como disolvente su baja toxicidad (casi nula), y otras características de suma importancia, un aceite u otro agente oleoso presentaría en grado menor cualquiera de estas venta-

jas que se consideran propias del agua.

### Técnicas de preparación en el laboratorio.

La emulsificación y finalmente la estabilización de una mezcla de dos líquidos inmiscibles dependen de una gran cantidad de condiciones, que como se analizarán más adelante son importantes. Sin embargo vemos que en cualquier técnica de preparación, se desea el aumento de viscosidad esto es en relación con la del medio original, dicha viscosidad estará en relación directa con la eficiencia que presente el sistema para absorber energía mecánica de agitación. La energía mecánica de agitación conferida por una gran variedad de procesos como son el mezclado, el homogenizado, o bien la trituración de un molino coloidal, etcétera, tienen como finalidad proporcionar el trabajo de rompimiento de una de los líquidos o fase en el otro, que es un líquido con características muy diferentes al primero y que se conoce con el nombre de fase continua o externa (al primero de estos líquidos se le conoce como fase discontinua). El rompimiento de la fase dispersa en pequeños globulos es necesario y el auxilio de sustancias que disminuyan la tensión superficial es relevante, lograndose de ésta forma un ahorro en muchos casos de un 50 % de energía mecánica para totalizar la emulsificación.

Las técnicas de preparación son variadas de acuerdo con el agente emulsificante empleado, o bien según el tipo de emulsión deseada, pero todas estas siguen un patrón fundamental como el que se observa en la siguiente figura (6).

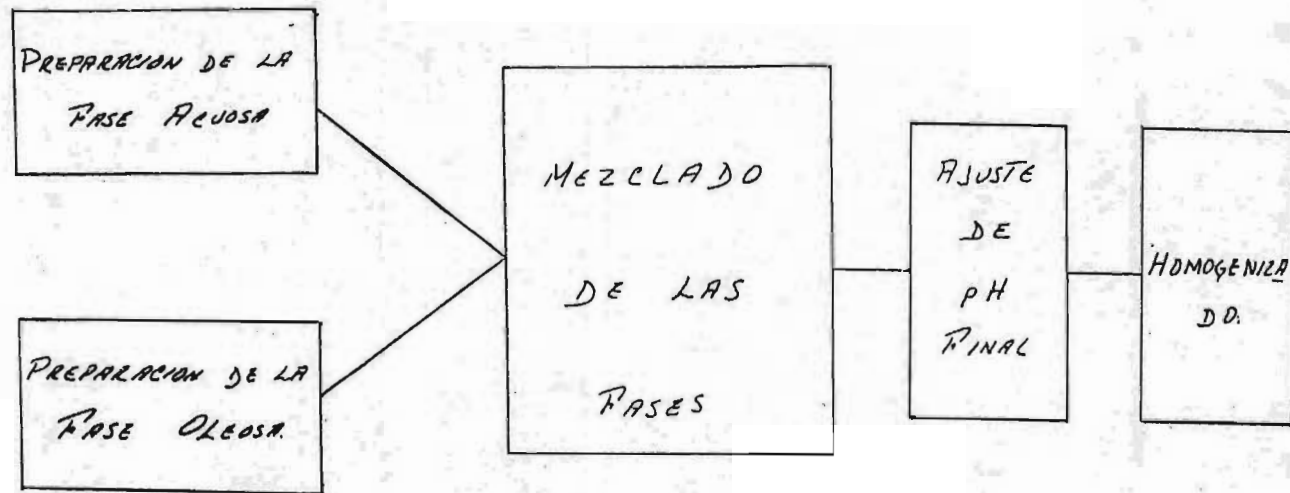


FIGURA 6

Etapas de preparación en la emulsificación

## A, Métodos actuales de formulación de emulsiones en laboratorio.

Existen dos tipos bases para formar una emulsión ambos tienen una amplia aceptación a nivel de laboratorio, de planta piloto y de escala industrial, estos son conocidos como: A.1 método de la goma húmeda, A.2 método de la goma seca.

Desde el punto de vista de estabilidad, el método para hacer la emulsión no tiene significado y la diferencia que existe entre los métodos de goma húmeda y goma seca es su facilidad para realizarse. Practicamente el método de goma húmeda es más rápido y fácil de efectuar aunque para algunos formuladores el método de la goma seca parece serles más convincente. Si el polvo de acacia es usado en el método de la goma húmeda, esta puede ser previamente mojada con glicerina o bien por un agente similar para que después se le adicione el agua, esto tiene por otra parte, además de humectar el polvo seco ayudar a incrementar la viscosidad de la emulsión, en realidad los granulos de acacia no requieren de éste pre-tratamiento, pero de no ser así el tiempo de humectación de los granulos sería un poco largo. Los métodos antes mencionados como (A.1 y A.2) son también conocidos como: método continental y método inglés respectivamente.

A.1) Para el método continental se han encontrado modificaciones en la relación, específicamente para el caso en que se empleen aceites de baja viscosidad como los esenciales, usando tres: dos: uno o dos: dos: uno para una mejor formación, aunque aparentemente la segunda es más apropiada para la formación de este sistema. En ocasiones es necesario para este tipo de emulsión contener una pequeña cantidad de tragacanto, el cual induce al aumento de viscosidad de la misma, para esto se ha observado que es mejor usar un extracto de tragacanto por tener mejores propiedades viscosas que la acacia y no el polvo de goma que tiene la desventaja de disminuir la habilidad de incremento de viscosidad, en sistemas acuosos la técnica a seguir es: el aceite y el agente emulsificante se mezclan perfectamente, en seguida y con agitación con

tinua se adiciona en partes el agua inmediatamente después se hace una rápida trituration (de 1 a 2 minutos) después de la cual un rompimiento de la fase dispersa indica la formación de la emulsión primaria, la misma es mezclada perfectamente en un homogenizador adecuado, con el fin de que sea homogéneo. Una vez formada la emulsión primaria, se pueden adicionar otros ingredientes, ya sea en activos o correctivos, esto se hace gradualmente y con trituration.

A.2) La formación de una emulsión primaria con la siguiente proporción, cuatro:dos:uno (aceite, agua, acacia) resultando un sistema lo suficientemente viscoso, para que el trabajo (w) empleado en el sistema sea absorbido eficientemente. Entonces puede esperarse que la emulsión primaria se constituya del aceite disuelto en un mucílago de acacia al 50%, la función de la acacia en éste caso es disminuir la tensión interfacial y a la vez incrementar la viscosidad de la emulsión. es importante recordar que la formación de la emulsión primaria es el paso más crítico en las emulsiones que contienen acacia, por lo tanto cualquier ingrediente que pudiera interferir en dicha formación deberá ser adicionado después de completada con buen éxito. Posteriormente se efectúa la dilución de la emulsión primaria con agua, para dar una del tipo o/w, la cual tiene como fase continua un mucílago de acacia de aproximadamente 25% que es la concentración necesaria para mantener una película multimolecular al rededor de los globulos de aceite, con el fin de prevenir la coalescencia de estos últimos, además de conferir a la emulsión una viscosidad bastante adecuada como para retardar el cremado.

En el método inglés se puede emplear la misma proporción de los ingredientes (4:2:1), pero como ya se había dicho difieren en la forma de preparación. Primero se obtiene un mucílago muy concentrado con acacia y agua, o bien de algún otro hidrocoloide donde posteriormente se incorporará en forma gradual la fase dispersa triturando hasta lograr su emulsificación, si la viscosidad de esta emulsión se incrementa más de lo debido, pueden adicionarse

pequeñas cantidades de agua con trituración conduciendolos a nivel de viscosidad deseado. Este método en forma general es uno de los más empleados cuando se han usado combinaciones de surfactantes o bien algún agente incrementador de viscosidad en forma excesiva durante la preparación de la emulsión.

### B. Otros métodos de formación de emulsiones.

Existen otros métodos de emulsificación que merecen una mención especial, estos son:

B.1 Emulsiones formadas por un aceite y goma semi-sintética.

B.2 Por inversión de las fases.

B.3 Empleando gelatina como emulsionante.

B.4 Empleando un jabon como emulsionante.

estos métodos son relativamente poco empleados en la producción de emulsiones de tipo farmacéutico, pero en el campo cosmetológico se llegan a emplear en casos aislados.

B.1) Emulsión de aceite y goma semi-sintética.- En este tipo de emulsificación la sustitución del hidrocoloide natural por la goma semi-sintética trae como consecuencia, la necesidad de incorporar en la formulación otro tipo de sustancias, auxiliares en la buena obtención de la emulsión (por ejemplo emulsificantes, viscozantes, etcétera) debido a que el poder tensoactivo de un hidrocoloide como la acacia es mayor que el presentado por la goma, como ya se ha mencionado antes existen casos en los cuales es necesaria una combinación de agentes emulsificantes.

B.2) Emulsificación por inversión.- Como su nombre lo dice en este método el proceso sufre una inversión del tipo de la emulsión. Cuando se preparan emulsiones en que el agente o agentes, pueden ser disueltos o facilmente dispersos en la fase oleosa, se obtienen mejores resultados casi siempre por un mezclado de la porción emulsificante total con la fase oleosa. Si en la formula-

ción se incluyeran ceras con temperaturas de fusión alta, la fase oleosa será calentada hasta cerca de  $10^{\circ}\text{C}$  sobre el punto de fusión de la cera, así también la fase acuosa es calentada hasta cerca de  $2 - 5^{\circ}\text{C}$  por encima de la temperatura de la fase oleosa, es en éste momento cuando se adiciona a la fase oleosa lentamente y con agitación, continuando con ella hasta que la emulsión se enfríe a una temperatura ambiental. Cuando se esta llevando a cabo la adición de la fase acuosa a la oleosa se observa primero la formación de una emulsión pesada (w/o), pero repentinamente da muestras de rompimiento tornandose al seguir agitando en una emulsión del tipo deseado o/w. Después de lograda la inversión se podrá adicionar con más rapidez el agua restante. Las emulsiones o/w preparadas por este método son casi siempre emulsiones finas que consecuentemente tienen una mejor estabilidad, que si el agua fuera adicionada rápidamente, y la emulsión formada es inmediatamente del tipo o/w permanentemente. Como ejemplo de preparación tenemos la siguiente formulación:

| Componente                                   | %    | Fase.  |
|----------------------------------------------|------|--------|
| aceite mineral                               | 20   | oleosa |
| alcohol cétilico                             | 5.0  |        |
| span 60                                      | 2.5  |        |
| tween 60                                     | 7.1  |        |
| agua destilada                               | 64.8 | acuosa |
| preservativo                                 | 0.2  |        |
| (mezcla de metil y propil p-hidroxibenzoato) |      |        |

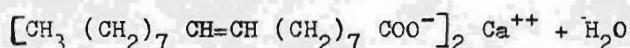
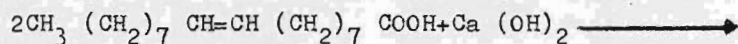
técnica: calentese dentro de un recipiente la fase oleosa junto con los agentes emulsionantes a  $55^{\circ}\text{C}$ ; hacer lo mismo con el agua y el preservativo pero a  $60^{\circ}\text{C}$ , inmediatamente y con agitación continua adicionar lentamente la fase acuosa en la oleosa hasta enfriamiento, posteriormente adicionar otro tipo de sustancias como son activos u otros correctivos.

B.3) Emulsiones de gelatina.- En este método de emulsificación,

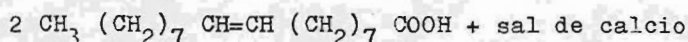
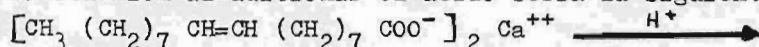
el proceso de dispersión de una fase en otra, no puede efectuarse por medio del mortero debido tal vez a que la gelatina es una sustancia que forma buenas películas alrededor de la partícula o glóbulo, la cual posee una tensión interfacial ligeramente elevada, además de que la energía mecánica proporcionada por el mortero no es la adecuada para la formación de la emulsión. La homogenización de este tipo de emulsión se lleva a cabo por una agitación intermitente después de someterla a un calentamiento fuerte y no dejando enfriar totalmente, sino hasta 50°C temperatura en que se adicionan, el agua restante, otros correctivos, etcétera y el aceite mineral o vegetal. En cuanto a viscosidad las emulsiones de gelatina son relativamente fluidas, pero si se desea una viscosidad más alta en éstas puede incorporarse un agente incrementador en la formulación, previas pruebas de compatibilidad con la gelatina usada. Para emulsiones farmacéuticas se emplean las gelatinas, como el Pharmagel A y B que son productos provenientes de la hidrólisis parcial de colágeno. El tipo A es la gelatina formada del tratamiento ácido de su precursor y que tiene un punto isoelectrico (0 cargas netas) entre 7 y 9. El Pharmagel B es formado por el tratamiento del mismo precursor con una base con punto isoelectrico a un pH de 5.0. El que estos agentes tengan una carga neta es necesario para la estabilidad de las emulsiones formadas por ellos, así el Pharmagel A es mejor empleado en sistemas con pH aproximado a 3, mientras que el B es apropiado a un pH de 8.

B.4) Emulsificación con jabón.- El agente emulsificante en estas emulsiones es un jabón formado cuando el agua de cal es triturada con cualquier aceite que contenga ácidos grasos. El agua de cal reacciona con los ácidos grasos libres para formar jabones de calcio que pueden funcionar como agentes emulsificantes, este tipo de jabón generalmente es un agente débil por lo que da como resultado estabilidades deficientes en las emulsiones formadas. Sin embargo la cantidad de agente emulsificante constituido es determinada por las cantidades de hidróxido de calcio y de áci-

dos grasos libres, así también que la proporción de agua y aceite, importando de la misma manera la calidad de los ingredientes lo cual da como consecuencia la formación de una emulsión estable. Si el aceite de emulsificación es por ejemplo, el aceite de oliva, la reacción de adicionar agua de cal es la siguiente:



una proporción adecuada que se considera óptima para este tipo de emulsión es de 50 partes de aceite con 50 partes de agua. La reacción con ácidos minerales, al adicionar estos a la emulsión ya formada trae como consecuencia la destrucción de la misma, y la reacción al adicionar el ácido sería la siguiente:



el ácido oléico formado pasa a la fase oleosa por su solubilidad en este medio, y ya que las fases se han separado al destruirse el jabón de calcio que funcionaba como emulsificante, también se forma una sal de calcio que dependiendo del ácido agregado, estará precipitada o disuelta en la fase acuosa. La siguiente formulación es ilustrativa para este tipo de emulsiones:

|                       |         |
|-----------------------|---------|
| Calamina . . . . .    | 3.0 g   |
| óxido de zinc . . . . | 3.0 g.  |
| aceite de oliva . . . | 25.0 ml |
| agua de cal . . . . . | 25.0 ml |

preparación: se dispersan los sólidos en el aceite dentro de un mortero con trituration, en seguida se adiciona el agua de cal en pequeñas porciones y triturando después de cada adición hasta completar la emulsificación.

B.5) Emulsificación de aceites esenciales.- Es más apropiado emplear el método de preparación que se conoce como de "botella", en caso de tener aceites o solventes volátiles. En él una parte

de acacia es colocada dentro de una botella seca, para después adicionar 2 partes de aceite. La botella es tapada perfectamente y después agitada en forma vigorosa hasta obtener una dispersión uniforme.

Aparentemente la agitación intermitente da mejores resultados que una constante y uniforme. Después podrán adicionarse pequeñas cantidades de agua con la misma agitación vigorosa después de cada adición de agua. Por éste método se pueden emulsionar aceites volátiles como el aceite de terpenina, el de sándalo y líquidos volátiles como cloroformo. El método en si no puede ser satisfactorio en el caso de aceites fijos o normales ya que la viscosidad resultante evitaría que el mezclado fuera completo, pero si se incorporará un aceite de este tipo al aceite esencial, de modo que hubiere un incremento de la viscosidad, se podría recurrir posteriormente al método continental o goma húmeda. Finalmente es necesario recomendar aún en procedimientos específicos la forma general de emulsificación donde es importante que todos los aceites o ingredientes solubles en aceite sean combinados como una sola fase y todos los que son solubles en el agua, como polioles, son adicionados como una fase acuosa. Existen algunos como los electrolitos, ácidos y otros que se incorporan a la emulsión, en la última mitad o cuarta parte del agua, esto después de haber obtenido una buena emulsión primaria.

Ajuste final del pH.- Existen ocasiones en que es conveniente una confirmación del pH que presenta la emulsión, con el fin de evitar problemas posteriores de inestabilidad; esto debe ser tomado con mayor cuidado en emulsiones que se vean directamente afectadas por hidrólisis, oxidaciones etcétera, en medios ácidos o alcalinos. La estabilización o ajuste del pH de una emulsión se llega a alcanzar por la adición de amortiguadores del pH. Como ya se había mencionado anteriormente, el proceso de emulsificación en todas sus etapas y finalmente la estabilidad del producto obtenido, dependen de una gran variedad de factores físico

químicos. Pero en última instancia es la aplicación final que se pretende dar al producto, la que determinará la selección de los ingredientes más adecuados para constituir la preformulación que finalmente se transformará en una fórmula de fabricación a gran escala. Ahora bien suponiendo que ya se tiene un fármaco para su aplicación por medio de una emulsión, la realización del producto dependerá de la buena o mala elección, de los exipientes y correctivos implícitos en la formulación, así también de los factores físicos y químicos que puedan tener efecto en el proceso. Comenzaremos por analizar la selección de integrantes de la fórmula, ya que primero se plantean las posibilidades teóricas de formulación, en base a muchas propiedades físicoquímicas de sus integrantes, mientras que por otra parte los factores físicoquímicos afectarán directamente a la misma durante el desarrollo del proceso.

En realidad es difícil designar para un mejor aprovechamiento general el establecimiento de reglas, para la selección de materiales y sus cantidades necesarias, para formular un producto deseado. Aunque se dan situaciones obvias en que algunos aceites, emulsificantes y otros ingredientes, pueden ser evitados en su uso, o bien serlo exclusivamente, estas decisiones específicamente son efectuadas en base a experiencias y gustos propios del formulador. La siguiente pre-fórmula, es apropiada para orientar en la selección de materiales en una emulsión:

- 1) Fármaco o principio activo.
- 2) Agente emulsificante.
- 3) Agente conservador.
- 4) Aceite o fase oleosa.
- 5) Agente corrector del sabor, (saborizante).
- 6) Agente antioxidante.
- 7) Agua o fase acuosa.

### 1. Fármaco o principio activo.

Preformulación es el estudio de las características físicas y químicas de un fármaco, consideradas como importantes para el desarrollo de un medicamento en una forma farmacéutica estable y efectiva; así mismo comprende el estudio de las posibles interacciones con otros fármacos o con los excipientes más comunes que pudieran incluirse en la formulación. Lo que también implica el estudio de todas las características que pudieran afectar la estabilidad, la biodisponibilidad y el manejo del fármaco. Entre estas características las más importantes de considerar son:

- 1.a las características organolépticas de la sustancia.
- 1.b su forma física.
- 1.c su solubilidad.
- 1.d su coeficiente de partición y su  $pK_a$ .
- 1.e su tamaño de partícula.
- 1.f su naturaleza química.
- 1.g finalmente la estabilidad.

todas ellas son importantes por que de una u otra forma influyen en el desarrollo de la pre-formulación.

Los ingredientes.- Para su selección los ingredientes son usualmente agrupados para un mejor estudio y para un principio práctico de adición, en material hidrofílico y material lipofílico.

El material hidrofílico es constituido por lo que se denomina fase acuosa y todo material sólido o líquido soluble en ella. Esta fase contiene el agua involucrada en el sistema, todos los polímeros, sales, solventes polares (que no son recomendados por extraer el emulsificante desde la interfase) otros materiales solubles en agua (como colorantes, preservativos, pesticidas, etcétera) y probablemente la porción polar del emulsificante.

El material lipofílico o fase oleosa, contiene a todos los aceites, grasas, ceras, solventes no polares, materiales solubles en este medio, (colorantes, medicamentos, pesticidas etcétera) y posiblemente la porción del emulsificante soluble en aceite. Se da

el caso de que existen ingredientes con una función doble y que son más fáciles de emulsionar (esto también hace posible que se elaboren emulsiones más estables). Así, por ejemplo, vemos que los aceites vegetales son normalmente más difíciles de emulsificar que los aceites minerales, así mismo los aceites minerales altamente refinados, son más difíciles de emulsionar que los menos refinados, los solventes clorados son más difíciles que los hidrocarbonados, y así sucesivamente, debido a que las emulsiones por formarse serían más complejas en su manufactura (también en su almacenamiento y manejo de transporte) que sus soluciones, por lo que es mejor formular, prácticamente para seleccionar la materia prima más fácilmente emulsificada. Para productos farmacéuticos y cosméticos, sino es que éste implícito el fármaco o principio activo, la fase oleosa es restringida a varios grados de aceite mineral y a un gran número de aceites vegetales comestibles, como son los derivados del maíz, sesámo, cacahuete y oliva; también son útiles sustancias semisolidas y solidas, semejantes al petrolatum, lanolina, ceras, espermacetí, alcoholes y ácidos de cadenas carbonadas largas, es de mención especial el miristato de iso-propilo, por lo popular de su uso en formulaciones dermatológicas y cosméticas.

## 2. Selección del agente emulsificante

El objetivo en cualquier selección de sistema emulsificante es satisfacer los requerimientos de facilidad de preparación y estabilidad de la emulsión, con un costo mínimo. La selección del agente emulsificante es de suma importancia y en forma particular se logra tomando en consideración:

- 2.a potencial de toxicidad al administrarse (por la vía para la cual se ha proyectado).
- 2.b su incompatibilidad química.
- 2.c su costo.

2.d el tipo de emulsión deseado.

2.e la estabilidad o vida media conferida al producto.

la gran cantidad de surfactantes hace adecuado el compromiso de resolución de un sistema emulsificante por "tanteo", aún cuando con cierta experiencia, se seleccione un intervalo corto de emulsificantes para ser probados. Así también es verdadero el hecho de que son más correctos ensayos de pre-formulación con mezclas de emulsificantes y no con sistemas emulsificantes únicos; aunque esto multiplique el número de pruebas requerido para el ensayo, y cause un motivo de aplicación a un sistema inventado sobre bases empíricas y que se le denomina sistema HLB, el cual ya se ha analizado en forma somera. Fundamentándose en la solubilidad que presenten los surfactantes podemos establecer que, las emulsiones del tipo o/w son mejor preparadas con emulsificantes solubles en agua mientras que las del tipo w/o se logran mejor con los que son solubles en aceite, esto tiene validez, pero es quizá mayor cuando se hace un ensayo de pre-formulación con el emulsificante opuesto, donde son pocas las probabilidades de éxito. Sistema de selección HLB.- Cuando dos o más surfactantes son mezclados el HLB de la combinación es calculado fácilmente, por lo que si  $x$  es la proporción de uno de los surfactantes en la mezcla, el cual tenga un HLB de  $A$  y el otro surfactante tenga un HLB de  $B$ , el HLB de la combinación se vera expresado por la fórmula  $xA + (1 - x) B$  y puesto que esta ecuación es la relación de una línea recta, se podrá determinar el valor gráficamente con la mayor facilidad. Con procedimientos similares muchos emulsificantes y mezclas de ellos que presenten numeros HLB diferentes al valor requerido pueden descartarse automáticamente y sólo los que tengan el valor HLB apropiado se podran incluir para hacer las pruebas. El "tanteo" no es completamente limitado pero si se debe de limitar su empleo en el caso actual, ya que este debe aprovecharse mejor para la selección del surfactante químico adecuado.

Para llevar a cabo el sistema HLB, sólo es necesario emulsificar con valores conocidos de HLB; que como sabemos, es el balance hidrófilo-lipófilo (relación de grupos polares y no polares) del emulsificante en estudio, debido a ello el HLB de ésta sustancia se relaciona con la tendencia a tener solución en aceite o en agua, sin embargo el emulsificante en ninguno de estos medios, es totalmente soluble. Así emulsionantes con un HLB bajo (2-8) se orientan hacia una mejor solubilidad en aceites, los emulsificantes con HLB alto (14-18) tienen mejor solubilidad en agua.

TABLA 7

Solubilidad que presentan los emulsionantes  
en agua, respecto al intervalo HLB.

| Apariencia                                               | Intervalo (HLB) |
|----------------------------------------------------------|-----------------|
| no disperso en agua                                      | 1 - 4           |
| dispersión muy deficiente                                | 3 - 6           |
| dispersión lechosa después de una agitación vigorosa     | 6 - 8           |
| dispersión lechosa estable                               | 8 - 10          |
| dispersión total que da soluciones claras y translúcidas | 10 - 13         |

El sistema de selección consiste en tres pasos secuenciales los cuales son: A) determinar el HLB requerido para la combinación deseada de ingredientes en el producto también deseado; B) ensayar una diferente combinación de emulsificantes químicos al mismo valor requerido de HLB, determinado en el paso anterior; C) hacer un ajuste final en el valor del HLB.

A. Determinación del HLB necesario para la combinación de  
ingredientes.

Para determinar el HLB necesario al hacer la pre-formulación, se selecciona diferentes pares combinados de emulsificantes, uno lipofílico y uno hidrofílico con HLB conocidos (por ejemplo: Atlas-Span 60, HLB = 4.71 y Tween 60 = HLB = 14.9). Un buen camino de ensayo es hacer primero la selección del emulsificante a un punto no exacto sino aproximado a bases teóricas de emulsificación para la fórmula en particular. El ensayo en si se constituye de una primera serie de siete emulsiones prueba, usandose para ello una mezcla diferente de muestras de emulsificantes ya mencionados en cada una. Utilisese un exceso de emulsificante (aproximadamente de un 10 - 20% del peso de la fase oleosa) el cual se dispersa dentro de la fase oleosa, fusionandose y combinandose con los ingredientes solidos (cuando así fuere necesario). Mientras que un mezclado simple de ingredientes y emulsificantes podría ser suficiente para satisfacer este paso, es mejor que para cada una de las siete emulsiones los métodos de preparación a efectuarse, observen una similitud muy cercana con los métodos de la planta industrial.

Usando métodos apropiados de comparación y evaluación basados en las necesidades del producto, incluyendo, el tipo de emulsión, una o más de las siete combinaciones de emulsificantes serán adecuadas ajustandose rapidamente para dar una mejor emulsión de las otras, aún cuando no es muy necesario obtener una muy buena. Si todas las emulsiones observan una buena apariencia, con diferencias no muy perceptibles, entonces se repite la prueba con siete nuevas emulsiones, pero esta vez se disminuye la cantidad de emulsificante a fin de establecer la cantidad mínima estabilizante; es adecuado que se determina esta cantidad con el objeto de aminorar las posibles concentraciones tóxicas de emulsionante en el producto. Contrariamente, si todas las emulsiones son inestables y consecuentemente los emulsificantes inefficientes, que

sea apreciable una amplia diferencia entre ellas, se repiten las pruebas con el uso de cantidades mayores de emulsificante. Continuamente éstas emulsiones se comparan en estabilidad quizá después de unos cuantos minutos o bien por la noche, o después de ciclos de calentamiento y congelamiento-descongelamiento. No obstante, esto que es posiblemente complemento para formar el criterio de una buena emulsión, también lo podría ser: la claridad, la viscosidad, facilidad de preparación o facilidad de aplicación es decir, cualquier cosa indicativa podría servir para tener un juicio de estas pruebas preliminares, que permitieran finalmente la selección de un intervalo de HLB aproximado para el sistema emulsificante que mejor satisfaga los fines de la formulación.

### B. Determinación del tipo químico más adecuado.

La naturaleza química del emulsificante es tan importante como lo es el valor adecuado del HLB; se puede decir que ambos están estrechamente relacionados. Para delucidar mejor esto, supongamos que nos basamos en una mezcla de Span 60 y Tween 60 que como ya se ha indicado ambos son químicamente estearatos, con un HLB de 12 y que dan mejor resultado como emulsionantes que a cualquier otro HLB en la serie de pruebas antes mencionadas. Ahora bien la incógnita es determinar si ese HLB particular (cerca de 12) es el mejor para emulsionantes de cualquier origen químico, para ello deberá investigarse si alguna otra mezcla con un HLB de 12 (lauratos, palmitatos, oleatos, etcétera) podrían ser más o menos eficientes que la mezcla de estearatos. De esta forma el tipo químico, puede seleccionarse para adaptarse a la fase oleosa u otros ingredientes activos, en lugar de ser inversamente, es decir ajustar o limitar los ingredientes de una formulación al emulsificante seleccionado. Después de hacer la clasificación preliminar basándose en las premisas anteriores, se efectúa la selección de una variedad de emulsificantes con HLB ba

jos de diferente naturaleza química con su correspondiente homólogo de valor alto. Por ejemplo se podrían utilizar los siguientes pares análogos: a) jabones; estearato sódico fluctuando desde un pH medio hasta uno alto, b) alcohol esteárico y estearato de sódio, c) Brij 72 con Brij 79, d) Span 20 con Tween 20. Una mezcla de cada uno de estos pares, es preparada en razones de peso, apropiadas para dar el valor del HLB necesario para la emulsificación y posteriormente se prueban las emulsiones obtenidas como ya se ha descrito. Sin embargo, como tal forma de evaluación normalmente muestra amplias diferencias, una selección del emulsionante es obtenida fácilmente en base al criterio del formulador y de acuerdo con las necesidades de la emulsión.

### C. Ajuste final del HLB .

Déspués de seleccionar el intervalo de HLB requerido y así también del tipo químico de emulsificante adecuado, es aconsejable ensayar mezclas del mismo de tal manera que se obtengan incrementos cercanos, en forma de gradiente de HLB, a fin de obtener una buena emulsificación con el HLB adecuado, esto es necesario por que el valor del HLB no es preciso, ya que se fundamenta sobre calculos empíricos aproximados.

Por otra parte hay que considerar las particularidades físicoquímicas del sistema emulsificante, entre las cuales tendremos a bien mencionar: la solubilidad del emulsionante, el tipo de carga de sus partículas, su reactividad química, etcétera.

La solubilidad del emulsionante.- Este es un parámetro importante en la concentración de emulsionante, cuando se prepara un concentrado emulsificable es normal esperar la conservación de homogeneidad por un período de tiempo indefinido y sobre un amplio intervalo de temperatura, confirmando de ésta manera si el surfactante permanece disuelto durante todas las condiciones de almacenamiento. Ahora bien es posible obtener buenos resultados so

bre la estabilidad del producto si auxiliamos la falta de solubilidad del emulsificante, por medio de un coemulsionante o también con el uso de varios solventes acoplados.

Tipo de carga eléctrica en las partículas del emulsionante.- Los emulsionantes iónicos producen emulsiones que en su fase dispersa, exhibe partículas con diferentes cargas, esto es detectable por medio de una electroforésis. Por otra parte generalmente los agentes no-iónicos y sus emulsiones sólo exhiben cargas débiles debido al grado reducido de partículas con carga, por tal motivo los agentes no-iónicos son menos sensibles a una gran variedad de aditivos.

Migración de las partículas de emulsionante.- Al estudiar el fenómeno de actividad superficial se mencionó que los valores de tensión superficial e interfacial disminuyen con el tiempo, esto se explica por la clara migración de las partículas de emulsionante hacia la superficie.

Reactividad química.- Es aconsejable que para la mayoría de formulaciones se tenga un emulsificante con una reactividad química baja. Existen excepciones a estos casos que son aquellos en los que se desea una subsecuente precipitación o demulsificación, como en el caso impermeabilización de papel, donde una emulsión jabonosa es precipitada por la adición de sales de aluminio.

### 3. Agente preservativo o conservador.

Siguiendo con parte de los integrantes de la formulación de una emulsión, tenemos que son necesarias sustancias cuya función específica es la de preservar o proteger a la emulsión de posibles crecimientos de bacterias o de mohos, principalmente si se ha dejado cierto intervalo de tiempo a temperatura ambiente, esto es que el producto no este en refrigeración. Esto es debido a que las gomas o sustancias orgánicas similares que sirven de emulsificantes están muy propensas a descomposición por la acción de

mohos, levaduras y de bacterias proteolíticas. De tal forma han llegado los formuladores a utilizar un número relativamente amplio de agentes químicos como agentes de preservación o conservadores, los de mayor uso para emulsiones son el ácido benzóico y los parahidroxibenzoatos, mejor conocidos como nipagin y nipasol. El ácido benzóico en una concentración del 0.2% da resultados satisfactorios en los sistemas emulsivos, en el caso de los parahidroxibenzoatos se obtienen resultados equivarables al anterior pero con concentraciones que van de 0.1% a 0.2%, ácido sórbico al 0.2% y los agentes catiónicos tales como cloruro de benzalcohol en un 0.1% también llegan a usarse en ciertas formulaciones. Sin embargo debemos considerar ciertos parametros al seleccionar una sustancia de esta naturaleza. Primero debemos comprender que para una buena función de "conservación" el agente se distribuirá -el mismo- al entrar en la formulación, entre las dos fases, dependiendo de factores tales como constante de disociación del tipo de conservador, naturaleza de la fase oleosa (aceite), pH de la emulsión, del volumen relativo de las fases (se ha encontrado que existe una disminución en, la actividad del agente en la fase acuosa), etcétera, En segundo lugar debemos seleccionar una sustancia que no infiera en olor desagradable, que no tenga una reactividad muy alta con los otros componentes de la fórmula pero quizá es mayor la importancia de la no toxicidad de dicho agente para lo cual sólo se empleara en la mínima concentración necesaria para inhibir los crecimientos de microorganismos. Existen algunas formulaciones principalmente dermatológicas, (de empleo externo) en las cuales se llega a prescindir el empleo de estos agentes, ya que otra sustancia o compuesto cumple con ésta función inhibitoria además de otra (ejemplo; un emulsificante) esto viene a corroborar lo antes mencionado de que existen ingredientes de una misma formulación, que observan una doble función. Por otro lado el alcohol, en concentraciones de 12-15% de la fase acuosa, puede incorporarse a una emulsión como un conservador Sin embargo una gran mayoría de emulsiones compuestas improvisa-

damente normalmente presentan una vida media muy corta por este tipo de problemas, en cuyos casos una refrigeración podría ser suficiente para proteger la emulsión de ellos.

#### 4. Aceite o fase oleosa.

El aceite o fase oleosa, como ya se ha mencionado puede ser de origen vegetal o mineral, así mismo natural o semi-sintético esto dependerá de las exigencias de la propia formulación y del criterio del formulador. Entre los aceites más empleados en la industria farmacéutica se citan al aceite de oliva, de cartamo, de ajonjolí, de maíz y otros.

#### 5. Agente antioxidante.

Una gran parte de las emulsiones debe protegerse contra la oxidación de los ingredientes oleosos ya que los procesos de tal clase provocan lo que se conoce como rancidez. Esto es debido a que cuando un aceite o ingrediente graso de la formulación es sensible a la oxidación por aire, es decir se degrada químicamente, dan como productos sustancias que confieren un olor desagradable a la emulsión. También existen fármacos sensitivos a este tipo de procesos y consecuentemente son descompuestos. La adición de antioxidantes tales como el galato de propilo y ácido nor-dihidroguayarático (N.D.G.A.) el cual fué descubierto en el año de 1940; de plantas (*larrea divaricata*) que crecen en el sudeste de los E.U.A. y en el norte de México, podrán en forma efectiva prevenir la oxidación del producto. Sin embargo, hay un número de circunstancias especiales que deben tomarse en cuenta antes del uso de tales sustancias, como ya se ha venido mencionando es adecuado primero conocer las posibles concentraciones a las cuales, satisfagan el requerimiento de función antioxidante, sin

llegar a alcanzar concentraciones tóxicas, solubilidad, reactividad química con los otros excipientes y con el fármaco, además del hecho de que si se utilizan antioxidantes fenólicos, estos son menos efectivos en presencia de agua. Además de los ya mencionados se llegan a utilizar a criterio del formulador los siguientes compuestos: hidroquinona, hidroxianisobutilado (B.H.A.) y hidroxitolueno butilado (B.H.T.)

#### 6. Excipiente o correctivos.

Dentro de estos enmarcaremos tanto a las sustancias que tienen como finalidad corregir algún inconveniente en el producto final como también a los que cumplen una función específica para darle mayor aceptabilidad. En emulsiones de consumo interno (orales), es importantísimo que el producto sea aceptable tanto como sea posible, para ello es necesario lograr o mejor dicho motivar esta aceptabilidad incorporando uno o más correctivos en la fase externa del sistema. Las mezclas propias de correctivos para una emulsión específica requerirá en gran parte de ideas y experimentación. Apoyándose en las formulaciones de emulsiones reportadas y que son sugeridas por la literatura de esta forma, el farmacéutico se guiará para usar los correctivos y excipientes adecuados. Otros ingredientes de las emulsiones pueden ser descritos en las formulaciones encontradas en las literaturas ya mencionadas, algunos de estos son: la glicerina, el polietilenglicol, y ciertos jarabes, los cuales se deben adicionar en pequeñas porciones después de que se ha formado una pequeña emulsión primaria.

#### 7. El agua.

Este es probablemente el componente más importante de la formulación ya que a partir de sus propiedades benéficas, como un líquido

do que confiere salud y además por ser el vehículo de excelencia para una amplia gama de sustancias en forma de medicamento. Por otra parte nos proporciona la ventaja de enmascarar, por así decirlo, un volúmen pequeño (fase hidrófoba) en ella, obvio es decir que el volúmen de agua adicionado a una emulsión, dependerá del tipo de ésta que se desee obtener (o/w, w/o).

Proceso de emulsificación en laboratorio y en planta piloto.

A escala de laboratorio el proceso de emulsificación se efectúa bajo ciertas condiciones especiales, una de estas es el considerar necesaria una buena estabilidad final, otra de ellas es cuantificar el margen y riesgo de error al presentarse la dificultad que existe, siempre que se imitan las condiciones tecnológicas de manufactura a escala industrial. La preparación de una emulsión a baja escala hará que se tomen precauciones para evitar cualquier posible error, ya que el proceso ensayado se proyectará a nivel industrial donde es factible, por tanto, que también sea proyectado, si éste no fuera corregido o evitado; como ejemplo tenemos que cuando se emplean mezcladores, que son importantes por la cantidad de energía impartida, pero que así mismo incorporarán una gran cantidad de aire indeseable por una probable formación de espuma, es entonces cuando es oportuno llegar a experimentos piloto que son de gran utilidad en el desarrollo de una técnica más adecuada para la manufactura industrial de un producto. Un estudio piloto es la etapa tecnológica importante al pasar de la investigación en el laboratorio de una formulación a una escala que conserva similitud con la de fabricación industrial.

Requerimientos para efectuar un estudio  
piloto.

Equipo especial.- Una planta piloto, contará con un equipo de diseño en principio similar al que se utilizara a escala industrial importando también su construcción.

Personal especializado.- Es importante conocer primero la capacidad de trabajo de la planta piloto, para así designar el personal requerido, pero se pueden citar algunos con especialidad profesional como: Químicos, Ing. químicos y Mecánicos.

Objetivos que se persiguen en un estudio piloto.

- a) la evaluación de la fórmula seleccionada.
- b) evaluación de la estabilidad y de la uniformidad del producto
- c) evaluación de cada una de las etapas del proceso de fabricación.
- d) evaluación de las materias primas utilizadas en la fórmula.
- e) evaluación del equipo de proceso.
- f) estimación de capacidades de producción, costos de producción y mano de obra requerida.

todos ellos son imprescindibles en la aceptación o no aceptación de la fórmula propuesta. Pero desde el punto de lanzamiento comercial de un nuevo producto, (f) es el punto más importante y en ciertas ocasiones puede dictar el cambio del proceso de fabricación. La evaluación de cada una de las etapas del proceso de fabricación (c) y de las materias primas(d) utilizadas, será por intermedio de evaluaciones periódicas y constantes de estabilidad y uniformidad del producto (b).

Equipo que se emplea en la preparación  
de emulsiones a escala de  
laboratorio.

Para llevar a cabo la preparación de una emulsión a baja escala no son necesarios equipos y procesos de gran complejidad; sin embargo como ya se ha manifestado anteriormente es imprescindible tener las condiciones adecuadas y similares a las de escala productiva, para así obtener una emulsión con las características idénticas en estabilidad y uniformidad, al producto obtenido a dicha escala. De este modo si se cuenta con un mortero (que hace las funciones de un molino coloidal o de un homogenizador rudimentario) un agitador manual o mecánico, una fuente de calor y las sustancias de la formulación se logrará está. Pero debido a que siempre se desea una mayor facilidad, eficiencia práctica y calidad se tiene una gran variedad de dispositivos o equipos para lograr la obtención del producto final, aunque claro los hay con un mejor rendimiento, de manejo sencillo y económicos esto es quizá de mayor importancia. Debido a ello el dispositivo de empleo más común en el laboratorio es la agitación para lograr el mezclado de los líquidos. El farmacéutico emplea con frecuencia éste método especialmente en la emulsificación de aceites con viscosidad baja, los cuales se dispersan con facilidad pero en realidad si llega a ser necesario para el uso de medios mecánicos de emulsificación, que el emulsificante posea una actividad superficial de bajo grado; de otra manera sería innecesario el empleo de estos equipos.

Existen dos formas de efectuar la agitación: una continua y la otra intermitente; siendo más efectiva la agitación intermitente para algunas preparaciones, que la agitación continua debido a que nos conduce esta última a la inversión de la emulsión.

Agitador o mezclador eléctrico.- Un agitador como el de las leches malteadas o bien un mezclador casero es un dispositivo excelente para la preparación improvisada de emulsiones. El mejor mé-

todo para usar este tipo de equipo es en el de la goma húmeda. Existe una extensa variedad de agitadores para lograr la fabricación de emulsiones y sólo mencionaremos que se diferencian entre si por su eficiencia, por las condiciones óptimas de funcionamiento esto, debido a las diferencias que existen en su construcción, también a su velocidad de agitación y tamaño o capacidad, pero en el laboratorio sólo es posible el uso de agitadores muy simples que cumplan con el aspecto práctico de mezclado.

Homogenización.- Es una forma de hacer uniformes en tamaño los globulos después de lograda la emulsificación, el proceso se lleva a efecto por trituración (método por el cual se obtiene también la emulsificación), o bien por el paso del fluido a través de un homogenizador. La trituración en un mortero es el método "clásico" de preparar una emulsión, a escala de laboratorio aunque el proceso tiene sus limitaciones, la utilidad de estos dispositivos depende en su mayor parte de las propiedades físicas y tensoactivas del surfactante empleado, sobre todo de glutinosidad. Al pasar una emulsión a través de un homogenizador se reduce el tamaño de glóbulo dispersado, hasta 5micras o menos, esto ayuda en la estabilidad del sistema por medio de una disminución en el tiempo de cremado. El uso de éste dispositivo se hace una vez que se ha preparado la emulsión por uno de los diferentes métodos y es vertida dentro de un reservorio del homogenizador e inmediatamente es forzada a pasar por el pequeño orificio situado en la base de dicho reservorio, esto puede ser por acción de la gravedad o por auxilio de un tipo de bomba, ese pequeño orificio se comunica a una cámara donde se encuentra un rotor y un estator por los cuales pasa la emulsión y finalmente sale por un conducto, para ser recogida. La eficiencia de homogenización puede incrementarse si las emulsiones o/w son calentadas ligeramente antes de forzar su paso por el homogenizador. En cambio para emulsiones w/o una reducción en la temperatura ayuda a la homogenización. Los homogenizadores de tipo manual son frecuentemente

usados en la fabricación de emulsiones que presentan en su fórmula la la acacia, después de terminada ésta lograndose obtener globu los más pequeños y uniformes que los formados en un mortero por trituración, no obstante con un buen mortero y con una técnica adecuada se han logrado obtener emulsiones con características iguales y algunas veces superiores a las realizadas por medio de un homogenizador, siendo decisión del formulador solamente el de terminar en última instancia, sobre la calidad obtenida en un mortero o bien la eficiencia de un homogenizador.

#### Análisis de emulsiones.

En el análisis de una emulsión normalmente se presentan propósitos de duplicación, para ello deben de ser considerados el tipo y las propiedades de la emulsión, así también la naturaleza de la mayoría de los componentes y una identificación del emulsificante. Inicialmente se pueden considerar una serie de propiedades con el fin de ir conociendo más a fondo, la emulsión aunque en algunos casos se le da importancia a la lista de ingredientes en cuanto a identificación de estos, pero existen ocasiones en que se requiere una cuantificación, sin embargo en la mayoría de los casos el análisis sólo se ocupa de una parte de esta lista máxime si son largas. Es apropiado primero llevar a cabo una inspección física de la emulsión (por ejemplo, que no presente coagulación, cremado, mal olor, separación de fases y la textura entre otras) también es interesante el tipo de emulsión formada, además es conveniente determinar la viscosidad, la densidad, el tamaño de partícula, el pH, y cualquier otra característica pertinente. En ciertos casos es importante la determinación del contenido de agua, principalmente en los casos críticos de inversión; el método para efectuar esta cuantificación es por titulación (Karl Fischer), que cuando la emulsión es alcalina comunmente se hace una corrección al valor obtenido. Las fases de la emulsión

son separadas y posteriormente examinadas química y físicamente. Así mismo el pH de la emulsión dependerá del carácter químico de el emulsionante. La determinación del pH se logrará a través de medios potenciométricos con un equipo estandar de electrodos de vidrio o con tiras de papel indicador del pH, aunque existe el inconveniente de que cuando son empleados pueden ser enmascarados los colores correctos, por el colorante de la emulsión.

El tipo de surfactante químico nos es indicado, al lograr el rompimiento de la emulsión, de acuerdo con la adición de sales, ácidos o álcalis; esto es desarrollando una metodología para los tres tipos, con el fin de identificar en detalle la naturaleza y concentración de emulsionante en el producto.

Pero en realidad esta es una parte del análisis a esta forma farmacéutica, las cuales son determinaciones superficiales. El complemento es el método de análisis o estudio de estabilidad acelerada, en él se sigue un desarrollo bien definido y programado, con el objeto de obtener datos importantes que permitan conocer el comportamiento del sistema en diversas condiciones de manejo y de almacenamiento. En la parte de estabilidad se sigue con mayor detalle este desarrollo de estabilidad.

#### Determinación del tipo de emulsión.

El tipo de una emulsión puede detectarse por diferentes caminos de los cuales tres solamente son fundamentales:

- a) Determinación de la conductividad electrica del sistema es el camino más sencillo y rápido para determinar el tipo de emulsión; ya que unicamente se coloca la emulsión entre dos contactos de prueba que cierran un circuito especial y que se detecta por el ligero encendido de una lampara de gas neón (1/4 watt, 105 - 120 volts). Generalmente así se determina cualquiera de los dos tipos o bien una inversión gradual de la emulsión.

- b) El segundo método de detección, es determinar su dispersibilidad en agua o en aceite. De manera que emulsiones o/w se dispersarán en agua, mientras que las del tipo w/o lo harán en el aceite.
- c) Con un colorante o tinte hidrosoluble, agitado con una emulsión o/w, contrariamente un colorante oleosoluble, agitado en una emulsión tipo w/o.

## CAPITULO VII

## Preparación de emulsiones en la industria

Es obvio que las condiciones de manufactura industrial de las emulsiones sean de mayor cuidado, de costos mayores y de riesgos también mayores. Si dentro de la elaboración a nivel de laboratorio y planta piloto, este tipo de productos necesitan de una atención cuidadosa como ya se ha manifestado en la parte anterior, a nivel industrial también son necesarios los mismos ya que una pequeña y aparente desviación en el procedimiento, se traduce para dar un producto totalmente diferente.

## Métodos básicos de emulsificación industrial.

Para dar una emulsión metaestable, con un gran número de gotas de un líquido disperso en otro, deberá emplearse cierta ingeniosidad. En general, gotas de un tamaño adecuado pueden obtenerse por dos procesos diferentes: Uno es el de obtener un crecimiento continuo desde núcleos muy pequeños hasta el tamaño de partícula requerido, ésta es la idea básica de método de condensación. El otro camino sería por medio de un rompimiento de gotas grandes o volúmenes del líquido hasta obtener las gotas de tamaño necesario; este es conocido como método de dispersión.

Método de condensación.

Del método de condensación podemos decir que no es de aplicación muy difundida, debido a que día con día se aplican mejor las técnicas que involucran un rompimiento sobre la interfase, además de que su costo es mayor que el de dispersión. De tal manera que el método de dispersión es más frecuentemente empleado en la preparación industrial de emulsiones contando para ello de un rango

muy amplio de unidades comerciales bastante adecuadas, No obstante hay que mencionar que es importante el entendimiento del proceso, aún cuando su uso se encuentre limitado, si el vapor de cualquier líquido es super-saturado, tiende a depositarse sobre cualquier núcleo que pueda existir en el sistema. Estos núcleos, pueden ser manchas naturales de polvo y de humo, o bien iones u otros materiales que sean artificialmente introducidos. Pero aún en ausencia de materia extraña, los núcleos deben formarse espontáneamente (cuando hay super saturaciones relativamente altas) por la agregación de moléculas en agregados tan finos de diámetros cercanos a  $10^{-6}$  cm. El exceso de material en el vapor super saturado se deposita sobre el núcleo el cual como un resultado aumenta en tamaño. El método en sí ha sido útil en años anteriores, como un método estandar de desarrollo para aerosoles y posteriormente como método de preparación de emulsiones.

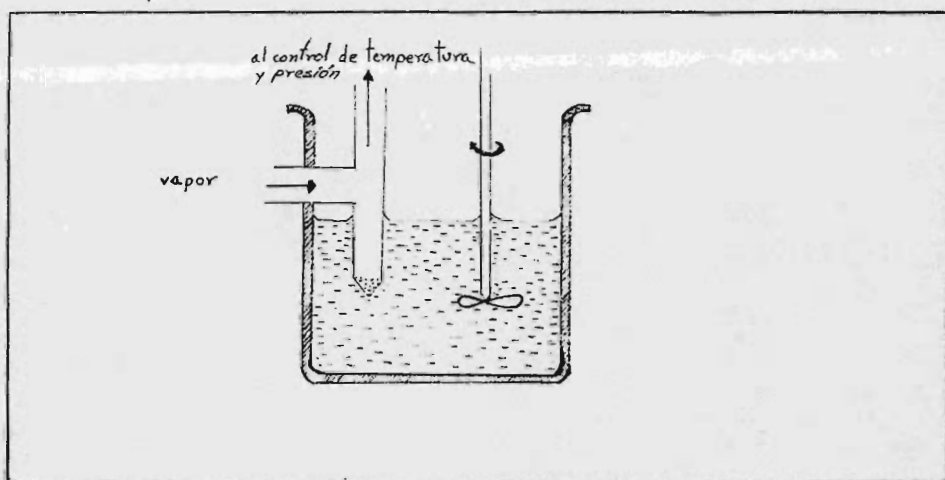


FIGURA 7

Representación esquemática del método de condensación.

Como se ve en la figura (7) el vapor de uno de los líquidos (fase dispersa) es inyectada bajo la superficie de otro líquido, el cual forma la fase externa de la emulsión. Por este proceso, el vapor llega a super saturarse y condensarse finalmente como partículas micronizadas, que son inmediatamente estabilizadas en el líquido externo, que contiene un agente emulsificante adecuado. El líquido por dispersar es calentado en un recipiente separado con el fin de controlar el calor consumido, la temperatura y la presión de vapor, que son mantenidos constantes a los valores deseados, durante el proceso mismo. Los factores principales que afectan el tamaño de partícula, son: la presión a la que es inyectado el vapor, el diámetro del orificio por donde sale el vapor, y el emulsificante adicionado. Para determinar sobre las condiciones constantes ya mencionadas, un tanque o recipiente que contenga un líquido de características iguales al de la fase externa deseada, es mantenido bajo la boquilla (donde se ésta inyectando el vapor a presión) durante un período de calentamiento inicial.

Quando después de ver hecho los respectivos ajustes donde la presión y temperatura han alcanzado los valores constantes necesarios, en el mismo recipiente u otro se reemplaza el líquido de imitación por el que será realmente la fase externa deseada, este líquido es conservado a una temperatura constante y levemente agitado, con el fin de asegurar una distribución uniforme de las partículas o globulos, condensadas. Los tamaños de partícula obtenidos por este proceso son de un diámetro cercano a 20 micras, aún en los casos en que la concentración de la emulsión no sea alta. La aplicación mayor del método ya descrito es como ya se había dicho, para la fabricación de aerosoles. En caso de ser muy pequeños los núcleos de condensación, se introducen deliberadamente en el vapor ligeramente sobresaturado, de modo que todos los núcleos se dejen para un crecimiento uniforme durante el mismo tiempo, es fundamental que las partículas finales sean marca-

damente monodispersas. Pero en el caso de aerosoles es posible, permitir que se clarifiquen en la fase externa.

### Método de dispersión.

El método más común de preparar una emulsión, es el que se fundamenta en la aplicación de fuerza para romper la interfase en globulos o fragmentos finos. Existen así muchas variantes respecto a este método, las cuales caen dentro de tres categorías generales que son: mezclado, (trituration) molino coloidal y homogenizado.

Antes de analizar en su forma práctica estos tres caminos de emulsificación, es conveniente describir algunos aspectos sobre la agitación de dos líquidos que como ya se ha hecho notar es el método de emulsificación por excelencia.

Un camino simple de demostrar la formación de una emulsión, es introducir los dos líquidos dentro de un tubo de ensayo y agitarlos vigorosamente. Pero tratemos de compenetrar en dicha formación y pensemos que los choques entre los globulos de uno de los líquidos con los del otro líquido tendrán frecuencias altas, pero que también debido al contacto tan corto entre los dos tipos de globulos, estos tenderán a permanecer separados, resultando finalmente una emulsión muy pobre en estabilidad (o inestable).

Sin embargo se sabe por investigaciones previas que la agitación intermitente, con periodos de descanso entre dos agitaciones, es suficientemente más efectiva que la agitación ininterrumpida.

Por ejemplo para emulsionar 60% en volumen de benceno en 1% de oleato sódico en solución acuosa son necesarias 3000 agitaciones ininterrumpidas, durante cerca de siete minutos, pero la misma mezcla podría ser emulsionada completamente con solo 5 agitaciones, durante cerca de dos minutos, haciendo intervalos de descanso de 20 a 30 segundos. Esto es comprendido mejor si se gráfica el número de agitaciones requerido contra el período de descanso.

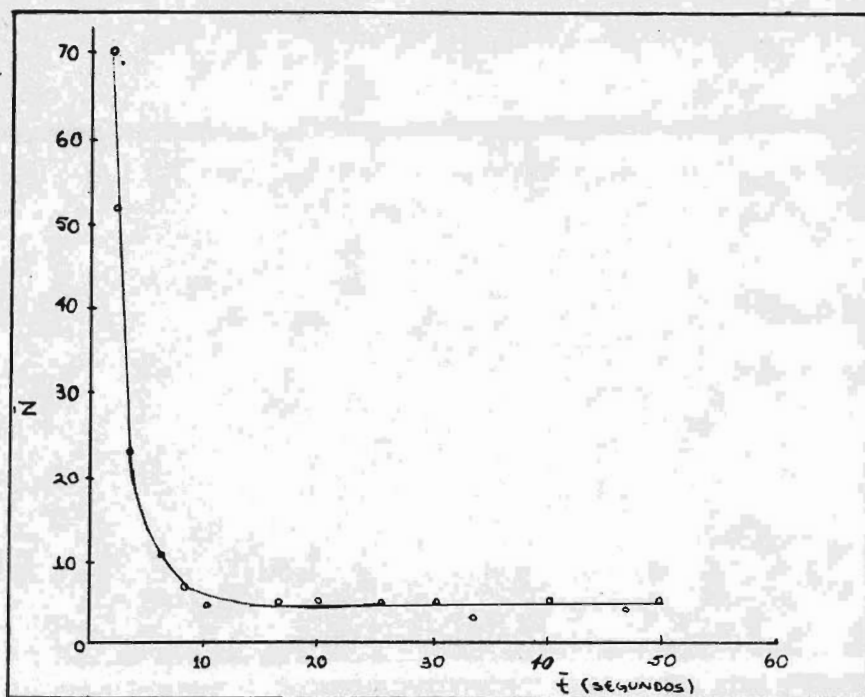


FIGURA 8

Eficiencia de la agitación intermitente

es fundamental que intervalos de 10 segundos son necesarios para la eficiencia de la emulsificación y que los incrementos posteriores al período de descenso tienen un pequeño efecto. Si el intervalo entre dos agitaciones se alarga no hay ningún problema para que la emulsificación pueda completarse, pero si este es corto la formación de gotas es incompleta. La explicación que se le ha dado a modo de sugerencia es que se requiere, una cantidad pequeña de tiempo para que los materiales de superficie activa, se adsorban sobre las superficies de las gotitas formadas nuevamente y se estabilicen completamente.

#### Equipo de fabricación a escala industrial.

La selección del equipo de emulsificación será dictaminada exclusivamente por la aplicación de la emulsión resultante que se desee obtener, dando solamente importancia al propósito fundamental de emulsificar un líquido en otro, sin que con ello se pase inadvertida la mejor estabilidad y claro el menor costo de fabricación. Es notable que la selección de equipo deberá hacerse con mucho criterio ya que se llegan a contraponer, éstas necesidades con las características del equipo. Debido a ello el químico formulador, agotará todos los trucos o ingenios y se auxiliará de conocimientos del equipo necesario para obtener un producto con calidad. Esto es quizá de mayor necesidad dentro del campo farmacéutico, ya que el producto final, será el vehículo por el cual se administra un medicamento.

En la escala de emulsificación baja como lo es el laboratorio, no es esencial el reparar en grandes complicaciones de equipo debido a que hay un control más eficiente y más simple de las propiedades de la emulsión (como viscosidad, tipo de emulsión, etcétera). Sin embargo a escala industrial es útil e importante tomar en consideración (además de las ya mencionadas) otras como

la viscosidad aparente de la emulsión en todas las etapas, la cantidad de energía necesaria en el proceso y las demandas de intercambio de calor. Con el fin de dar una idea generalizada y virtual del equipo o maquinaria empleado en la emulsificación industrial y debido a que no hay una clasificación básica para dar los tipos, mecanismos, características importantes y funcionalidad práctica del mismo, se da a continuación un arreglo arbitrario.

### Agitadores o mezcladores.

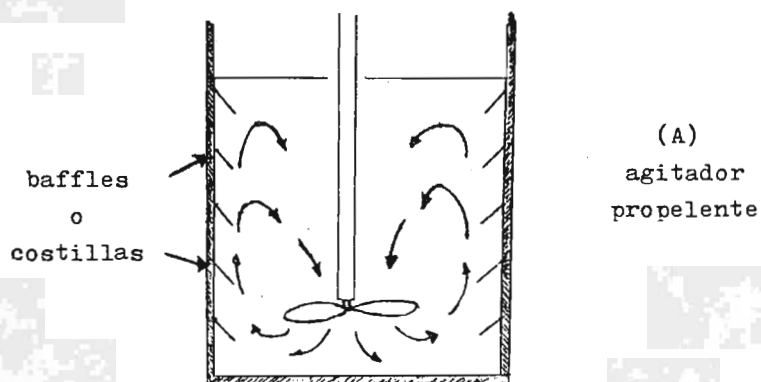
La operación de mezclar dos o más líquidos, está bien establecida en ingeniería química y los equipos para este fin, están a disponibilidad del químico formulador, con capacidades sucesivas que van desde menos de un litro hasta varios cientos, o miles de metros cúbicos. En la industria farmacéutica los más usados son los de material anodizado e inoxidable, con el objeto de evitar, posibles alteraciones en el producto final, además los hay provistos de un motor, situado en forma apropiada para que por medio de aspas o "paletas" hagan el trabajo de agitación. A continuación tenemos algunos con mayor uso en laboratorio e industria.

- a) Agitador manual.- Es una forma muy simple de mezclar dos líquidos, que dependerá sólo de la selección del emulsificante y también de los ingredientes a emulsificar.
- b) Agitadores mecánicos de velocidad baja.- Los que más comúnmente se emplean son: los de paletas rotatorias y el de tipo ancla, especialmente en emulsiones viscosas que contienen sólidos, geles materiales resinosos, etcétera.
- c) Agitadores por aereación o de burbujeo.- En estos la agitación se hace por medio de un burbujeo de aire o de gas en los líquidos a emulsificar, el método no es muy eficiente como lo son los métodos mecánicos y además es costoso ya que emplean para al

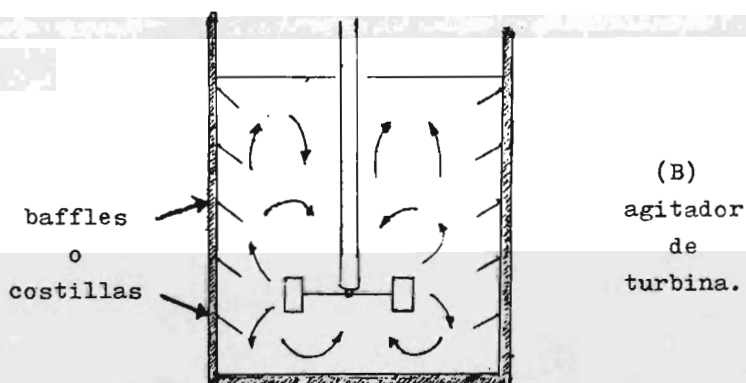
gunos casos grandes volúmenes de gas ( $N_2$ ) o de aire. Una modificación más eficiente es, inyectar vapor a presión que es mucho más eficiente, debido ha una condensación del vapor que hace posible la formación de globulillos y que es auxiliado por una cavitación o efecto de agitación por el vapor, aunque este método se ve limitado a un empleo escaso debido a que prácticamente el uso de aire o vapor es en sistemas de viscosidad baja.

d) Agitación propelente.- Uno de los equipos con mayor popularidad en su uso es el de uno o más propulsores de hélice montados sobre una flecha o eje, en el interior de un tanque de mezclado. Existen modificaciones que se pueden aplicar al mismo sistema o equipo, tales como la coloración de los propulsores en el tanque mismo o bién el uso de dos o más flechas del propelente, aunque hay ocasiones en que se llegan a utilizar sistemas propelentes complejos. Este tipo de agitación es lograda satisfactoriamente en emulsiones de viscosidad media o baja. El material de construcción tanto para propelas como para flechas, debe de ser fuerte, inoxidable, fácil de limpiar y de precio comodo. Al emplear el método de propulsión con agentes emulsificantes adecuados se llegan a obtener como resultados tamaños de partícula tan finisimos, como en la homogenización o trituración, claro con menor cantidad de emulsionante.

e) Agitadores de turbina.- Los agitadores llamados de turbina son peculiares por que giran a velocidades muy altas, provocando que haya fuerzas centrifugas que proyectan el líquido a todos los lugares del tanque contenedor, obteniendose un mezclado completo y eficiente. Además se pueden hacer variaciones al diseño básico con el fin de conferir a la emulsión grandes flujos cizallantes o cortantes; es el caso de la inclusión de costillas o "baffles" fijos en partes diferentes y niveladas de la pared del tanque y de la parte adyacente al propelente, de manera que se formen turbulencias en el flujo, esto hace que se incremente la eficiencia de agitación. En los siguientes dibujos (9a)(9b) se aprecia mejor el flujo que presentan este tipo de agitadores.



esquema de flujo para un agitador propelente  
en un tanque con baffles



esquema de flujo para un agitador de turbina  
en un tanque con baffles

FIGURA 9

El uso de este tipo de agitación a sobrepasado a los otros, sin embargo existe o tiene un inconveniente que es la formación de áreas de muy poca agitación, lo cual es debido a la posición y dimensiones de los "baffles" (costillas), que más que nada deben ser de acuerdo a las dimensiones del tanque. Para ello tenemos agitadores en varios tamaños, velocidades y en distancia rotor-estator, existen también casos, esto es si se requiere de obtener emulsiones finas se pueden acoplar dos propulsores o impelentes, ya sea uno en la parte inferior para dar empuje hacia arriba y otro en la superior para dar un empuje hacia abajo, o bien se pudieran montar excentricamente o hacia los lados. La agitación por este equipo o bien sus combinaciones pueden emplearse con productos de una alta viscosidad, en lugar de otros que no funcionarían; además de su eficiencia, se llegan a obtener diámetros de 5 micras.

Finalmente y como resultado de las diferencias en viscosidad y otras discrepancias, es aconsejable o usual incrementar la temperatura en muchos mezcladores de este tipo.

### Molino Coloidal.

Esta forma de emulsificación, se ha llegado a considerar como una variedad de la agitación por turbina, aunque en este caso las distancias entre el rotor y el estator es el orden de unas cuantas milésimas de pulgada (de 2 milésimas aproximadamente a 0.051 mm). Debido a ello es que los líquidos se someten a una acción cortante (cizallante) extremadamente grande, y a que también un producto pasado a través de un molino coloidal, normalmente presente un tamaño de partícula uniforme no importando el espacio fijo entre rotor-estator. Los líquidos ya mezclados entran a través del aparato por cualquiera de los siguientes caminos: a) por gravedad libre, b) por medio de impulsos logrados

con leves presiones o bien, para molinos de escala industrial, c) por medio de un bombeo adecuado. Los líquidos entran al espacio entre las cimas por unos tubos apropiados, que se encuentran en la armadura del estator, al fluir por el espacio angosto, un mecanismo acciona al rotor, el cual es balanceado dinámicamente y llega a rotar a velocidades controlables que van de 1,000 hasta 20,000 r.p.m. Los molinos coloidales se fabrican en diferentes posiciones, adecuadas a las necesidades del formulador o del fabricante, de tal forma se tienen molinos en posición vertical como el esquematizado en la figura (10) o bien en posición horizontal; así mismo las superficies del rotor y el estator pueden ser lisas o rugosas, con una serie de muescas o dientes y las rugosidades pueden ser radiales, espirales o concéntricas las cuales son necesarias para obtener una gran turbulencia y un mejor mezclado, facilitando así la recirculación de las emulsiones para lograr dispersiones finas. Ahora bien en su construcción son empleados materiales resistentes, pero de contextura ligera como el duraluminio o también el acero inoxidable, aunque en realidad la selección del material de construcción, es indicado por la naturaleza de los líquidos y por las condiciones económicas para fabricar. Un gran número de modelos comerciales son adquiribles en capacidades que van de 2 a 5,000 gal/hora y en los cuales se llegan a obtener diámetros de partícula del orden de 2 micras. Debido a la viscosidad tan alta que presentan ciertos productos y al espacio angosto entre rotor-estator, el líquido experimenta grandes fuerzas de cizallamiento, lo que hace que también se incremente la energía disipante, es decir se obtienen aumentos de temperatura, por ello alguna forma de enfriamiento es casi siempre usada en unidades de gran capacidad. Por otra parte se pueden hacer ajustes a la velocidad rotacional y al espacio entre rotor y estator adecuados a la viscosidad y otras características de los líquidos.

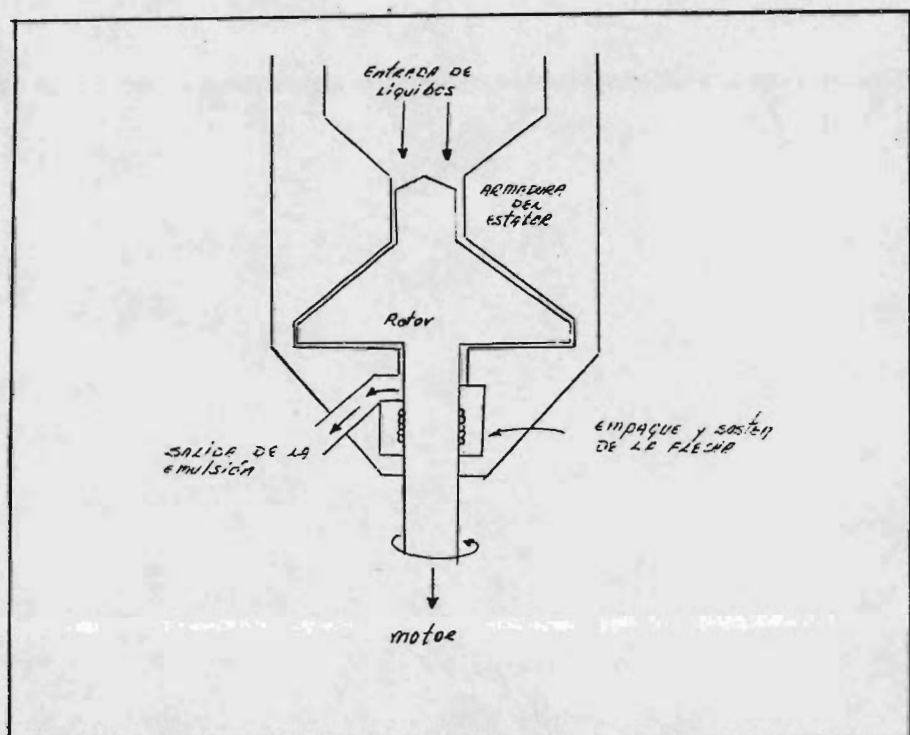


FIGURA 10

Molino coloidal vertical

### Homogenizadores

En un homogenizador, la emulsificación es efectuada por el paso forzado de las fases, a través de válvulas de asentamiento con agitación, la fuerza en éste paso es normalmente lograda por presiones que oscilan entre 500 y 5,000 psi (1 psi igual a 1 libra por pulgada<sup>2</sup>) o bien de 70 a 350 Kg/cm<sup>2</sup>, necesitando para este fin bombas adecuadas, en varias capacidades. Los homogenizadores son equipos provistos de válvulas, que son muy frecuentemente empleados en la emulsificación a niveles industriales y en donde los líquidos o pastas semisolidas son tratados en condiciones prácticas de alta presión. La emulsificación ocurre no sólo cuando los líquidos componentes de una emulsión pasan por las válvulas, sino que también se producen disgregaciones por los choques contra las paredes que retienen y forman la periferia de la válvula. El resultado son dispersiones de partículas de tamaño muy fino y por tanto son sistemas altamente dispersos.

El paso forzado de los líquidos a través de las válvulas es como en un molino coloidal, por un orificio o espacio anular el cual llega a ser tan pequeño como  $10^{-4}$  cm<sup>2</sup> en área. Casi todos los modelos encontrados difieren en la construcción del orificio, con aberturas ajustables a las necesidades de los requerimientos y propiedades finales deseadas en el producto.

Cuando el fluido es forzado por la alta presión a entrar a través del espacio anular formado entre el orificio fijo y una flecha acintada movable. El área anular puede hacerse pequeña por el mismo empuje a la flecha dentro del orificio con ayuda de una cabeza de tornillo adaptada. Los detalles de las válvulas de un homogenizador son apreciables en la figura (11). La flecha acintada y su horma u orificio son construidos de materiales fuertes, como el acero inoxidable y templado para evitar erosiones de ellos cuando son obtenidas velocidades de flujo elevadas. Debido a esto la flecha puede ser deteriorada por la cabeza del torni-

llo, por lo que mejor se ha optado en la colocación de un resorte de carga fijo en la base, como se observa en la figura (11), esto hace que se mantenga intacta.

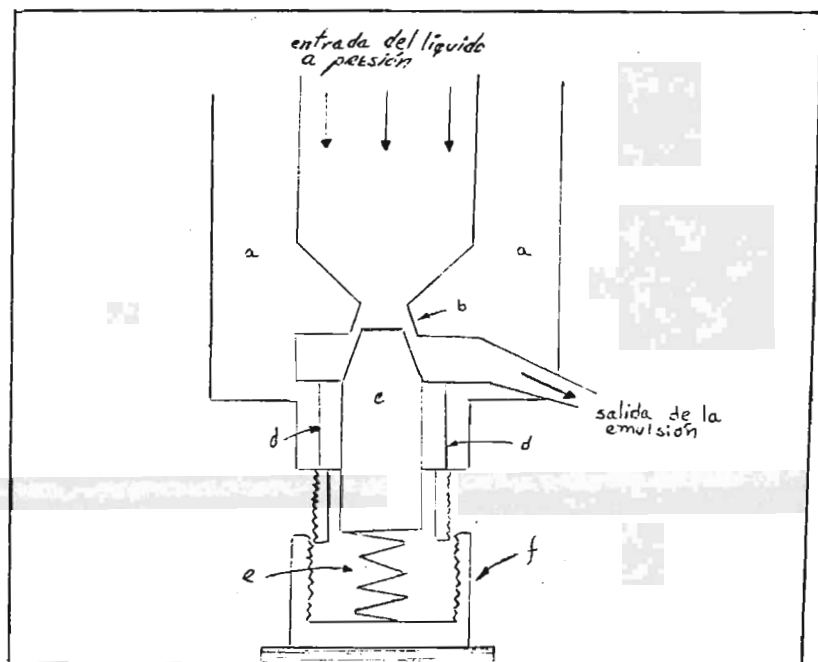


FIGURA 11

Diagrama de un homogenizador de un solo paso  
a. cuerpo del homogenizador, b. válvula de acentuación,  
c. flecha acintada, d. empuje de la flecha, e.  
resorte de medida de carga, f. cabeza de tornillo para control.

Las fuerzas cizallantes soportadas en el espacio anular y la inestabilidad a velocidades altas, rompen los líquidos en diminutas gotas. Además de que probablemente la flecha también pueda ejecutar vibraciones mecánicas de alta frecuencia, las cuales ayuden al proceso de disgregación (como sucede con métodos sónicos o ultra sónicos). En algunos casos, las válvulas son fabricadas con un cierre del orificio con un deflector de placa o de bujía. Los homogenizadores se fabrican de manera que muchos de ellos posean dispositivos para lograr una recirculación de la dispersión y que también presenten dos etapas o estados de homogenización, con dos boquillas en serie, debido a que ocasionalmente se agrupan partículas en un sólo lugar de la máquina y que son inconvenientes para llevar a cabo la emulsificación. Por ello tenemos que de la primera boquilla, sale un primer chorro a 5,000 psi de presión y de la segunda (poco después) sale otro pero a 500 psi, logrando con esto que las agrupaciones de partículas formadas en la primera etapa sean dispersadas en la siguiente etapa, a este tipo de homogenizador, se le ha llamado de dos tiempos o de dos etapas.

Este tipo de equipo para emulsificación industrial, llega a aceptar lo mismo un líquido que una pasta para su procesamiento, debido a la alta presión con que es alimentado, además de que la viscosidad de la dispersión tiene solo un ligero efecto sobre la construcción de la máquina. Por otra parte se ha observado que utilizando los mismos ingredientes, un homogenizador produce emulsiones con un tamaño de partícula promedio más fino que el obtenido en un molino coloidal, pero que en este último las partículas son uniformes; un contraste más entre estos dos equipos de emulsificación es la elevación de temperatura durante el proceso, durante la homogenización esta elevación no es muy alta, 10-38 F. Ahora bien el aumento de temperatura a través del homogenizador y la bomba empleada llega a ser solamente de 10 a 30°C si bien en algunos casos llega a subir de 50 a 90°C, dependiendo

del tipo de bomba utilizada; si se utiliza una bomba de pistones los aumentos de temperatura son bajos en comparación, con los que se provocan con bombas de engranes. Mientras que como ya se menciono anteriormente un molino coloidal si llega a precisar de un buen sistema de enfriamiento. En general el aumento de temperatura obtenido por los homogenizadores, es completamente moderado en comparación con otros equipos, de tal forma que muchos equipos de homogenización carecen de dispositivos para enfriamiento.

#### Metodos de emulsificación sónicos.

Una técnica desarrollada muy recientemente en el campo de la emulsificación, es la que utilizá los ultrasonidos como método de formación de la emulsión, este tipo de sonidos son provistos por un oscilador ultrasónico de alta frecuencia. El emulsificador ultrasónico es mejor aplicado, en líquidos de viscosidad baja, aunque también lo a sido en forma sucesiva en sistemas que presentan viscosidades tan altas como las salsas para ensalada y en emulsiones de consistencia similar a las pastas secas.

A escala de laboratorio se llegan ha utilizar en un tamaño apropiado, en ellos la energía ultrasónica se desarrolla por cualquiera de estos dos caminos: mecánica y electricamente. En el primero de ellos una bomba translada las fases ya combinadas, hasta un tanque con aspas las cuales vibran y producen la energía por la vía de cavitación, la presión a la que se efectúa el proceso oscila entre 150 y 500 psi y se aplica en una cámara circundante al tanque. En electrónica se usa un oscilador-generador que provoca vibraciones ultrasónicas en un magneto, proyectandolas en forma adecuada o bien en un cristal piezo-electrico que es un instrumento de compresibilidad de líquidos. Debido a la dificultad de transferencia (en gran cantidad) de la energía ultra

sónica a los líquidos, el uso de esta forma de emulsificación a nivel industrial no ha sido exitosa.

### Consumo de energía en la emulsificación

La energía necesaria en una emulsificación no sólo es útil para crear nuevas interfases, sino que también implica el hecho importante de darle fuerza a los líquidos, esta fuerza de energía es manifestada por los movimientos que experimentan estos, contrarrestando la resistencia de viscosidad ya dentro de la máquina emulsificante. De tal forma y a través de la experiencia de formular y producir lotes de emulsiones se han dado cuotas de consumo de potencia, las cuales nos permiten seleccionar entre una multitud de caminos o rutas a seguir como solución a un problema determinado de emulsificación. Pero antes de utilizar cualquiera de estos caminos es apropiado el análisis y estudio del sistema por emulsionar, incluyendo una serie de factores que incluyen sobre la selección de maquinaria emulsificante y las necesidades de energía para procesar. De manera que los factores de los cuales dependen los tópicos ya mencionados son: la naturaleza y viscosidad de los líquidos a emulsionar, la rapidez (velocidad) con que se realice el método, de suspensiones interfaciales, del emulsionante seleccionado, del tamaño de partícula, de la concentración de la emulsión, del aumento de temperatura permitido, además del método de emulsificación y del diseño y naturaleza de máquina emulsificante que se pretenda utilizar.

No obstante la gran cantidad de factores involucrados es fácil cotizar, la manufactura de una emulsión, en base a la potencia necesaria en el equipo. Con este fin se encuentran a disposición del formulador una serie de reportes y datos agrupados en tablas de consulta y los cuales fueron resultados de estudios e investigaciones de personas con bastante experiencia en el "arte" de

emulsificar.

TABLA 8

Relación de viscosidad y energía en la emulsificación.

| tipo de<br>(agita-<br>dor) o<br>equipo.                                   | velocidad<br>r.p.m. | energía<br>mecánica<br>necesaria. | intervalo de<br>viscosidad<br>aconsejable.               | demanda o ne-<br>cesidad de in-<br>tercambio de<br>temperatura. |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| agitador<br>de<br>ancla                                                   | baja                | mínima                            | mejor para<br>viscosidades<br>altas.                     | es favorable                                                    |
| agitador<br>de ancla<br>(2) en<br>un tan-<br>que de<br>pared ru-<br>gosa. | baja                | mínima                            | para viscosi-<br>dad<br>media y alta                     | es bueno.                                                       |
| agitador<br>propelen-<br>te.                                              | media               | media                             | en viscosida-<br>des bajas y<br>medianas.                | es favorable<br>pero no<br>necesario                            |
| votador                                                                   | media               | media                             | para viscosi-<br>dades altas.                            | es excelen-<br>te.                                              |
| molino<br>de caja<br>rotato-<br>ria.                                      | alta                | muy al-<br>ta                     | para viscosi-<br>dades bajas<br>y media vis-<br>cosidad. | favorable.                                                      |

continua

TABLA 8 (continuación)

|                            |               |                |                                               |                              |
|----------------------------|---------------|----------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
| mólinos de discos rotantes | alta          | muy alta       | para viscosidades bajas y de media viscosidad | favorable                    |
| molino coloidal            | alta          | alta           | para viscosidades bajas y media viscosidad    | favorable                    |
| homogenizador              | baja          | alta           | para viscosidades bajas y moderadamente altas | favorable pero no necesarias |
| ultra-sónico (mecánico)    | alta          | mínima o media | para viscosidades bajas y media viscosidad    | favorable                    |
| ultra-sónico (eléctrico)   | no es crítica | mínima o media | para viscosidades bajas y media viscosidad    | favorable                    |

Como se puede observar y concluir fácilmente, los mezcladores simples fundamentalmente presentan un consumo menor de energía que los molinos coloidales u homogenizadores de igual capacidad. Esto cuenta mucho en la gran popularidad que tienen los mezcladores para su uso en la mayoría de las plantas de ingeniería química. Sin embargo no debe perderse conocimiento, que estos producen partículas un poco más grandes que las otras dos máquinas lo cual puede ser un factor preponderante en la selección de equipo. Por otra parte un homogenizador tiene un gasto de potencia (en

h.p.) ligeramente menor que el de un molino coloidal de igual capacidad, esto explica también el uso extenso de los homogenizadores, por ejemplo un homogenizador de cierta marca y de una capacidad igual a 500 gal/hr emplea entre 30 y 40 h.p. para emulsionar un lote de cierta emulsión, mientras que un molino coloidal de igual capacidad necesita consumir alrededor de 55 h.p. para efectuar el mismo trabajo.

#### Equipo emulsificador utilizado.

Debido a que ya se describieron en su funcionamiento y se dieron algunas formas de seleccionar el equipo para la emulsificación, solo haremos mención breve a como afecta a la emulsión, la utilización inadecuada del equipo o bien la mala selección de equipo emulsificador. Esto se verá traducido en los resultados de la emulsificación. De tal forma que si no trabaja apropiadamente el equipo, el producto resultante, será de mala calidad, de aspecto rechazable y quizá en última instancia también no podría ser caracterizado como una emulsión. Además de que si fuera por un uso inapropiado, el equipo mismo correría peligro de deterioro. A escala industrial es fundamental, que se usen mezcladores de tipo turbina o propelentes, seguidos de un paso por el homogenizador o por un molino coloidal, de los cuales se obtienen resultados de productos con tamaño de partícula fina y con buena estabilidad.

[illegible]

Factores físicoquímicos de proceso que afectan a la emulsión. Después de que se ha conservado la gran diversidad de equipo necesario como medio de elaboración a escalas diferentes, es obvio pensar en una misma diversidad de factores y parámetros a controlar. De tal forma no es factible comenzar la fabricación de un lote piloto, sin antes contar con una serie de datos sobre el comportamiento físicoquímico de nuestros ingredientes, datos que quizá fueron útiles en otras formulaciones pero que se tomarán como una posible solución al sistema en particular. Estas son algunas de las propiedades sobre las cuales el farmacéutico formulador desearía tener un control completo: a) la concentración, b) la estabilidad, c) el tamaño de partícula, y d) la viscosidad aunque en otros casos son necesarias otras propiedades como la fuerza dieléctrica, la conductividad eléctrica o bien el color se llegan a considerar como tales, pero que no obstante no dejan de ser características superficiales del producto. Volviendo a las cuatro primeras, consideradas como importantes por su relación con el proceso de emulsificación, durante todas las etapas que lo constituyen y en las que muestran una dependencia intrínseca formando, incompatibilidades o situaciones conflictivas en muchos casos. Ahora bien si este tipo de dependencia logra correlacionar las propiedades de la emulsión con el proceso, podemos concretar que los pasos o etapas del proceso son importantes factores que influyen sobre las propiedades de la emulsión. Con el fin de hacer más ilustrativo y comprensible, se da a continuación un diagrama de factores que de una u otra forma afectan las propiedades de la emulsión.

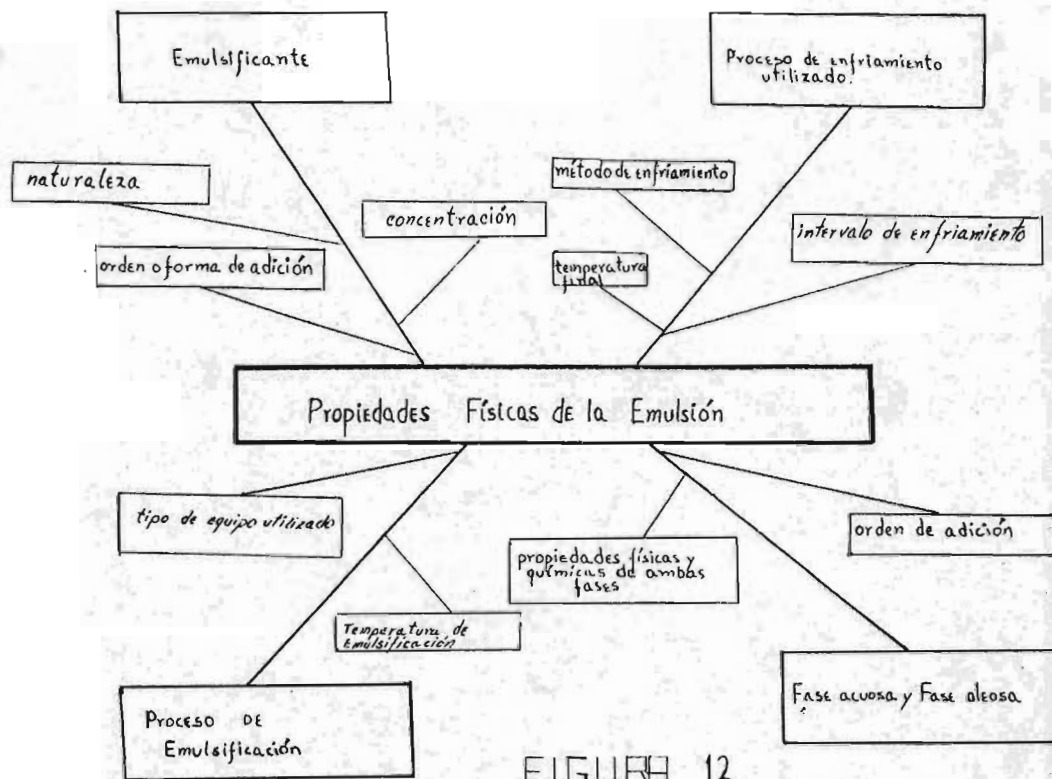


FIGURA 12

Factores que influyen sobre la emulsión

### Concentración y naturaleza del surfactante

Sobre la naturaleza y tipos de surfactantes ya se ha tratado un poco más, inclusive son mencionados en el capítulo (V) pero ahora trataremos de dar un enfoque, más práctico dirigiendo la atención a la concentración de estas sustancias. La consideración primaria ha efectuar en el emulsificante es su ventaja para la reducción de la tensión interfacial ( $\gamma$ ), ya que es ahora conocido, que el trabajo de cohesión logrado en la formación de una nueva interfase, es el resultado abotenido, de una parte, de la energía gastada en el equipo de emulsificación. Así también que un valor bajo en esta tensión interfacial, promueve la ruptura del volumen de interfases, pero la importancia real del surfactante estriba en los cambios profundos, en especial de la doble capa eléctrica que controla la estabilidad de la emulsión, por que impide la coagulación de las partículas, así como también la definición para formar uno u otro tipo (w/o o o/w) de emulsión. De lo anterior podemos decir que el cambio en la tensión interfacial es una manifestación real de los cambios que tienen lugar en la naturaleza de la interfase. De modo que las características deseables para un emulsificante ideal son resumidas así: 1) deberá reducir la tensión interfacial hasta 5 dinas/cm, en las emulsiones preparadas con agitación y hasta 0.5 dinas/cm en emulsiones para ser preparadas sin agitación, 2) deberá adsorberse fácilmente, esto es alrededor de las gotas dispersas como un condensado, a manera de película no adherente, el cual no se adelga se cuando choquen las gotas, sin permitir la coagulación ó coalescencia, 3) presentará una estructura molecular específica con el extremo polar orientado hacia el agua y el extremo no polar hacia el aceite, 4) deberá tener más solubilidad en la fase continua, 5) impartirá un potencial electrocinético adecuado, 6) influirá en la viscosidad de la emulsión, 7) deberá tener poder para emulsificar el sistema deseado con pequeñas concentraciones

de emulsificante, 8) será económico relativamente o de bajo costo, 9) finalmente no será tóxico y su manejo deberá ser seguro. Como ya hemos mencionado el agente surfactante es seleccionado por las necesidades de HLB para emulsionar. En la tabla (10) siguiente podemos apreciar en forma general aplicaciones para este orden y el intervalo de HLB que es favorable.

TABLA 10

Selección del tipo de emulsificante según el emulso  
final y de acuerdo con intervalo de HLB.

| aplicación o uso                                         | tipo de agente o tipo surfactico                                                                | intervalo de HLB favorable |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| cremas, ungüentos y lociones. cremas o/sales ácidas o/w. | emulsionante HLB                                                                                | 14 - 17                    |
| cremas, petrolato o aceite mineral o/w.                  | palmitatos, estearatos y ésteres de combinaciones arlacel-tween                                 | 9 - 13                     |
| cremas, aceite mineral-cera de abejas tipo o/w           | derivados de ceras de abejas con emulsionante-tween.                                            | 3 - 15                     |
| cremas, ácido esteárico tipo o/w                         | palmitatos, estearatos y ésteres de combinaciones arlacel-tween o arlacel derivados de lanolina | 6 - 15                     |

continúa

TABLA 10 (continuación)

|                                                                                     |                                                                                               |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| lociones y cremas de tipo w/o                                                       | arlacel 80 ó 83                                                                               | 3 - 6  |
| lociones tipo o/w                                                                   | tween o MYRJ combinado con emulsionantes arlacel o con derivados de ceras de abeja o lanolina | 6 - 18 |
| emulsiones tipo o/w                                                                 | emulsionante MYRJ                                                                             | 8 - 18 |
| aceites minerales o petrolato                                                       | laurato estearato y oleato de combinaciones arlacel-tween                                     | 9 - 12 |
| aceites vegetales                                                                   | combinaciones arlacel tween                                                                   | 7 - 12 |
| ceras, parafinas                                                                    | palmitatos, estearatos y oleatos de combinaciones: arlacel-tween                              | 9 - 12 |
| emulsiones tipo w/o                                                                 | arlacel 80 ó 83                                                                               | 3 - 6  |
| solubilizantes de aceites esenciales, saborizantes y también vitaminas liposolubles | tween 80                                                                                      | 15     |

De la concentración del emulsificante se sabe que es de un valor limitadamente bajo, tendiendo siempre a un mínimo (cero), con ello la tensión interfacial ( $\gamma$ ) disminuye muy rápidamente. De otra manera el incremento en la concentración de surfactante só-

lo provoca un pequeño efecto sobre  $\gamma$ . Por tanto podemos decir que incrementando la concentración del emulsificante más allá de un valor óptimo no se mejorará la estabilidad de una emulsión. A escala industrial, la cantidad de emulsificante usado es dependiente de su valor económico (costo), lo cual en muchas ocasiones, obliga a modificaciones de la fórmula. Por ello es importante determinar o conocer la cantidad mínima del surfactante, que al ser empleada, de resultados razonablemente satisfactorios en la formulación desarrollada. Los valores aproximados de ésta concentración óptima del emulsionante, pueden calcularse a partir del área interfacial total de la emulsión; del grosor de la capa superficial y de la concentración micelar crítica, (MCC).

#### Propiedades físicas y químicas de las fases.

Como ya se menciona, las propiedades físicas y químicas de las fases son conferidas en forma directa por los integrantes de ellas y en base a esto podemos decir que es apropiado dividir las en dos tipos: hidrófilas y lipófilas ambas son importantes pero quizá es de mayor importancia, conocer que propiedades manifestará la emulsión ya formada, fundamentalmente las presentadas por la fase externa o continua. Este es importante por que haciendo algunas pruebas a la emulsión podremos definir el tipo de emulsión obtenida. Esta importancia tomará más validéz si pensamos que de las propiedades físicas y químicas del producto final van a depender diversos aspectos, como por ejemplo, el tipo de recipiente contenedor de éste producto, el tapón, sus condiciones de manejo y transporte etcétera. Dichas propiedades, serán si no similares, si muy parecidas a las de la fase continua.

### Temperatura de emulsificación.

En muchos casos de emulsificación, es preferible tener las fases a temperatura ambiente, con la opción de que el calor generado por el equipo, provoque cambios en ellas. De tal forma, el calentamiento de los ingredientes en una fase solo se justifica, en los casos de formulaciones que contienen ceras o bien materiales de consistencia semisólida y en los de pausterización o esterilización del producto. En una emulsificación ordinaria, un cambio de temperatura, provoca un efecto indirecto sobre la misma, el cual trae como resultado la alteración de la tensión interfacial de la adsorción del emulsionante y de la viscosidad. Sin embargo se conoce que el aumento de temperatura, disminuye la viscosidad y la tensión interfacial, esto ayuda facilitando la emulsificación. Un factor importante y decisivo es el criterio de calentamiento de ambas fases, el cual es de influencia directa en las propiedades de la emulsión. Así para una fase oleosa que contenga ceras dentro de los componentes, se deberá incrementar la temperatura hasta en  $5^{\circ}\text{C}$  arriba de la temperatura de fusión para la cera que posea el valor más alto a ésta propiedad. Mientras que generalmente la fase acuosa se incrementa 5 u  $8^{\circ}\text{C}$  por encima de la temperatura designada para la fase oleosa.

### Método de enfriamiento e intervalos de enfriamiento.

Los métodos de enfriamiento llegan a provocar alteraciones en la estabilidad de las emulsiones, cuando no han sido aplicados con sumo cuidado. Ya que una gran disminución de temperatura tiende a coagular las partículas de manera que provoca el rompimiento en ocasiones de la emulsión; esto también llega a suceder con aumentos grandes de temperatura. El método de enfriamiento debe ser eficaz principalmente en la etapa final del proceso, donde

son homogenizadas al pasar por molinos coloidales o bien en homogenizadores, aunque también se llegan a utilizar en ciertas técnicas de agitación. Los métodos más comunes de empleo a nivel industrial: es ~~pasar~~ el producto a un tanque con un intercambiador de calor, o bien fabricarlo en tanques o pailas provistas de chaquetas, en las cuales se pasa agua con recirculación, otra forma de enfriamiento con menos uso que las anteriores, pero que si se pueden emplear en emulsiones tipo o/w, donde es más acelerado el enfriamiento, se logrará con un poco de agitación lenta. Por tanto es costumbre que todo equipo o maquinaria de uso en la emulsificación, tenga dispositivos de enfriamiento adecuados, con el objeto de prevenir el aumento excesivo de temperatura durante, la agitación vigorosa que sufran los líquidos.

Para seleccionar el intervalo de enfriamiento, todos los casos deberan ser estudiados como únicos, con el fin de calificar si el tiempo de enfriamiento debe ser lento o rápido. Ahora bien, los intervalos de enfriamiento en emulsiones que contengan ceras especialmente en su punto de fusión, se catalogan como críticos y deben ser aplicados con reserva.

Las emulsiones como vehiculos de los medicamentos.

En el campo farmacéutico las emulsiones, se conceptúan como vehículo o medio de transporte, de manejo y de administración de una droga o fármaco. Más que como un preambulo es buena la observación de que en las formulaciones farmacéuticas existen preparados que se utilizan como "bases", para elaborar, ungüentos y cremas de aplicación externa de las cuales se obtienen características o propiedades diversas, que determinan el uso final. Ahora bien observando la siguiente tabla (11), se profundizará en el conocimiento de dichas características.

TABLA . 11

Características del tipo de emulsión.

| emulsión                                           | tipo | características                                                        |
|----------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------|
| cold cream                                         | w/o  | son hidratadas, hidrofílicas, <u>insolubles</u> en agua y no lavables. |
| ungüentos hidro <u>filos</u> .                     | o/w  | son hidratadas, hidrofílicas, <u>insolubles</u> en agua y lavables.    |
| bases oleaginosas, ungüento blanco                 | o/w  | son anhidras, hidrofóbicas, <u>insolubles</u> en agua, no lavables.    |
| bases absorbentes petrolatum hidro <u>filico</u> . | o/w  | son anhidras, hidrofílicas, <u>insolubles</u> en agua, no lavables.    |
| soluble en agua                                    | o/w  | son anhidras, hidrofílicas, <u>soluble</u> en agua, lavable.           |

Una base absorbente o de absorción, es constituida por una mezcla de un aceite y un agente tensoactivo, debido a esto tienen la propiedad de absorber agua, en varias veces su peso, de donde se clasifican según la capacidad de absorción. Muchos fármacos se administran en cualquiera de los dos tipos de emulsiones o/w y/o bien w/o, esto es como ungüentos cremas o lociones, en este tipo de aplicaciones la ausencia de tóxicos y reactividades químicas son importantes entre otras necesidades. En general se ha encontrado que los emulsionantes poseen un valor en emulsionar y solubilizar vitaminas y hormonas, de manera tal que los medicamentos resultantes son mejor absorbidos. También se ha podido de

mostrar que la ingestión de algunos emulsificantes pueden incrementar la asimilación de grasa en el cuerpo humano (+) y que desde luego la absorción de los medicamentos puede aumentarse. La importancia siempre mantenida por esta forma de dosificación en el arte de prescribir, se ha reflejado en las investigaciones y estudios de formulaciones para ser utilizadas como vehículos de los diversos agentes terapéuticos más necesitados en medicina. Así se han investigado y determinado los efectos que se provocan al variar la formulación, específicamente sobre la liberación de los fármacos en bases de ungüentos, para ello se determino la difusión alcanzada por el sulfatiazol en una emulsión tipo agua en aceite (cold-cream), concluyendo que se absorbe mejor desde este tipo que de cualquier otro, así también se ha determinado en ungüentos antisépticos del tipo w/o, que la presencia de agua no es necesaria para el desarrollo de su acción, sin embargo el grado de acción si se ve influido por la concentración de agua. En estudios más recientes sobre liberación y biodisponibilidad desde bases de ungüentos, en donde se ha demostrado el efecto que provoca el HLB del emulsificante, empleado, llegandose a concluir que la liberación del medicamento es afectado definitivamente por el valor del número HLB del agente emulsificante, pero que el área superficial de la base se verá directamente influenciada, en función de la concentración del medicamento en la base. Dicho estudio se efectuó valorizando la inhibición del crecimiento de staphylococcus aureus sobre placas de agar y por el análisis colorimétrico de la liberación de un colorante hidrosoluble. Por otra parte y en otro tipo de investigación, se ha detectado que para fármacos solubles en agua, la concentración de emulsionante presenta un efecto relevante sobre la velocidad de liberación. Pero aunque las drogas o fármacos han sido administrados por muchos años en la forma de emulsiones, es hasta tiempos recientes que las ventajas completas de estas comenzaron a utilizarse en la medicina práctica. Dos técnicas importantes como ade

lentos de ésta disciplina se citan como: la alimentación terapéutica y la acumulación de fármacos en el organismo. La alimentación terapéutica útil en los casos de mal nutrución como auxiliar, es fundamental por el valor que mantiene el administrar emulsiones consistentes primeramente en un 40% de aceite de caca huate. Dichas emulsiones son administradas indistintamente por via oral e intravenosa. De tal forma es posible contrarestar la falta de vitaminas, proteínas, hormonas, etcétera, útiles para el mejor aprovechamiento de sustancias nutrientes.

#### Medicación por depósitos de fármacos en el organismo

En este tipo de prescripción se emplean las emulsiones (usualmente del tipo w/o) en la forma de inyectables con el agente terapéutico, llegando a ser administradas dosis altas, con lo cual el agente es lentamente absorbido por el organismo, según se degrade la emulsion. El medio más comunmente empleado para la elaboración de la emulsión es conocido como adyuvante de Freud, consistente de una mezcla de arlacel a en un aceite mineral ligero, en una proporción de 1:10. La designación del "adyuvante" surge por el hecho de que el tratamiento del fármaco, en la forma de emulsión da resultados superiores a los que se esperarían pura y numericamente desde largas dosis, lo cual hace posible su uso. Por ejemplo se ha visto en ciertas investigaciones que el uso de las emulsiones en algunas vacunas (como la de la influenza) exhiben niveles de anticuerpos aproximadamente 10 veces mayores a los presentados por el camino usual de administración, además estos niveles son mantenidos por periodos más largos a dos años. Existen aún más estudios de los cuales, se descubrirán más ventajas y aplicaciones de las emulsiones dentro de la medicina y de la química farmacéutica.

## CAPITULO VIII

## Estabilidad de emulsiones.

Hasta los últimos años los estudios de estabilidad han sido utilizados con mayor frecuencia, de ahí que su desarrollo ha comenzado a manifestarse en forma importante en las pruebas de laboratorio. En años anteriores, estas pruebas carecían de alguna importancia en la industria, ya que no eran practicables y la única forma en que se procedía a determinar la estabilidad de un producto era dejando en observación el tiempo necesario para establecer su vida en el anaquel. En la actualidad el producto o la sustancia activa se someten a diferentes pruebas de estabilidad acelerada y por extrapolación en los datos obtenidos, se determina a la temperatura ambiental el tiempo de caducidad para ellos. A los argumentos anteriores hay que agregar el interés de la industria químico-farmacéutica, por contar con departamentos de desarrollo de nuevas formas biodisponibles, que mantengan niveles plasmáticos del medicamento, teniendo como bases estudios de farmacocinética (LADME). En estos sitios se prueban las formulaciones más estables, con el menor número de componentes y en proporciones adecuadas, así también se determina el tiempo en que el fármaco pierde su actividad farmacológica (fecha de caducidad) llevando a efecto pruebas físicoquímicas completas, incluyendo las de estabilidad.

El concepto de estabilidad está definido en la U.S.P. XIX como "el alargamiento en el tiempo para que un producto retenga sus límites específicos durante el período de almacenamiento y uso". El producto durante su vida de anaquel conservará las mismas propiedades y características que poseía en el momento de su manufactura. Cada uno de los ingredientes de la formulación sea terapéuticamente activo o inactivo, pueden afectar la estabilidad en

una preparación farmacéutica. Los factores ambientales antes mencionados (temperatura, radiaciones, luz, aire, específicamente oxígeno, dióxido de carbono, vapor de agua) también llegan a afectar la estabilidad. Así también, como factores de tamaño de partículas, pH, propiedades del agua y otros disolventes empleados, la naturaleza del recipiente y la presencia de otras sustancias resultantes de la contaminación o bien provenientes de un mezclado intencional de diferentes productos.

La estabilidad a que son sometidos casi siempre los productos farmacéuticos y sus drogas son de dos tipos (depende de la alteración ocasionada): 1) si las alteraciones son físicas la estabilidad es física; 2) si son químicas la estabilidad es química. Además de los dos tipos de estabilidad mencionados existen otros:

|                |                                                                                                                                                                                  |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| tipo           | condiciones mantenidas por el producto en almacenaje.                                                                                                                            |
| química        | cada ingrediente activo retiene su integridad química y nivel de potencia de acuerdo con límites específicos.                                                                    |
| física         | las propiedades físicas (incluso apariencia, sabor agradable y uniformidad).                                                                                                     |
| microbiológica | la estabilidad o resistencia al crecimiento microbiano es conservada de acuerdo con los requerimientos específicos. Los agentes antimicrobianos <u>retendrán</u> su efectividad. |

terapéutica

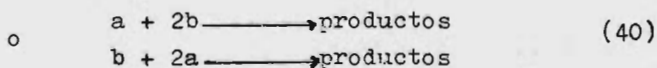
es consecuencia de la actividad química. El efecto terapéutico permanece sin cambio

toxicológica

no debe de haber ningún incremento en toxicidad. (puede ser relacionada con productos de la reacción).

#### Consideraciones teóricas.

Las reacciones degradativas en formulaciones farmacéuticas toman direcciones definidas dentro de la naturaleza química. Dichas reacciones dependen también de varias condiciones, como la concentración de los reactantes, la temperatura, el pH y la catálisis. Un efectivo y eficiente estudio de estas reacciones requiere las aplicaciones de ciertos principios cinéticos de química. La velocidad de una reacción química es la que se efectúa, cuando las concentraciones de las sustancias reaccionantes varían con el tiempo, es decir,  $-dc/dt$  (39), donde  $c$  es la concentración del reactivo y  $t$  es el tiempo. Esta dependencia de las sustancias reaccionantes viene dada por la ley de acción de masas, que expresa: la velocidad de una reacción en cada instante es proporcional a la concentración de los reactivos con cada concentración elevada a una potencia igual al número de moléculas de cada especie partícipe en la reacción. así, por ejemplo si designamos una reacción;



obtendremos según la ley de masas  $C_a C_b^2$  y  $C_b^2 C_a$ . De manera que estas proporcionalidades dan las diferentes funciones con la concentración a una temperatura constante para esas reacciones, y que para distinguirlas se emplea el término "orden de reacción" que significa la suma de todos los exponentes a que se encuen-

tran elevadas las concentraciones en la ecuación de velocidad.

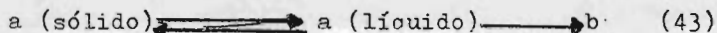
Si la velocidad de una reacción es dada por:

$$-\frac{dc}{dt} = K C_1^{n_1} C_2^{n_2} C_3^{n_3} \dots \quad (41)$$

donde K es una constante,  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ , las diferentes concentraciones de los reactivos, y los ordenes de reacción de estos constituyentes individuales son  $n_1$ ,  $n_2$ ,  $n_3$ , etcétera, el orden total n, es dado por:

$$n = n_1 + n_2 + n_3 \dots \quad (42)$$

cuando el rango u orden de la reacción es independiente de la concentración de la sustancia reactiva, es dependiente del poder cero de los reactivos. Por ello se considera que es una reacción de orden cero. En este tipo de reacciones, el factor a veces es otra concentración; por ejemplo: La solubilidad o la absorción de luz en ciertas reacciones fotoquímicas. Cuando la solubilidad es el factor, sólo la cantidad de droga que está en solución experimenta la degradación, lo anterior puede describirse mejor, así:



consecuentemente, la droga es consumida en la reacción de degradación, más la droga dentro de la solución que tiende hacia el sólido "a" como reactivo, y hasta que esto ocurra, la reacción de degradación no será dependiente de la concentración total de fármaco. (En cambio si la porción que ésta soluble es mayor, y es dependiente de su concentración el resultado es una reacción de orden cero).

El orden de descomposición del fármaco puede describirse matemáticamente como, una ecuación de disminución de la concentración.

$$n = - \frac{d C_a}{dt} \quad K = \quad (44)$$

donde:  $C_a$  es igual a la concentración de material reactivo ; K= factor de proporcionalidad; n= orden de reacción; t= tiempo.

Si consideramos  $C_a$  es igual a una constante y (x) es la cantidad de reactivo (a) entonces:

$$-\frac{dx}{dt} = K \quad (45)$$

integrando tenemos:

$$x = Kt + \text{constante} \quad (46)$$

si el dato de un estudio de estabilidad siguiera el tipo de una reacción de orden cero, en una gráfica de  $x$  contra  $t$ , resultan unas líneas rectas con pendientes iguales a  $K$ . El valor de  $K$  indicará la cantidad de droga que es degradada por unidad de tiempo, y el intercepto de la línea al tiempo cero, es igual a una constante.

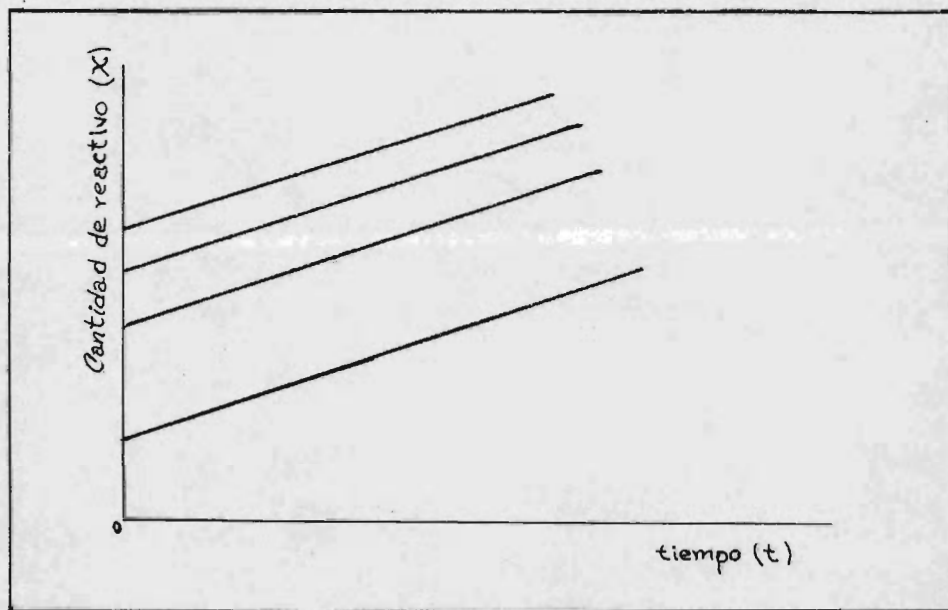


FIGURA 13

reacciones de orden 0

Reacciones de primer orden.

Cuando el rango de la reacción es dependiente de la primera potencia de concentración de un sólo reactivo (la proporción =  $K \text{ Ca}$ ), se considera que es de primer orden. En este tipo de reacción, se encuentra la descomposición directa en uno o más productos. El orden de reacción es directamente proporcional a la concentración de la sustancia, y puede expresarse matemáticamente así (para la expresión de disminución en la concentración):

$$= - \frac{d \text{ Ca}}{dt} = K \text{ Ca} \quad (47)$$

si integramos la ecuación (47) en la forma:

$$- \int d \text{ Ca} = K \int dt \quad (48)$$

obtendremos:

$$- \ln \text{ Ca} = Kt + i \quad (49)$$

convirtiendo el logaritmo natural ( $\ln$ ) a logaritmo base 10.- tenemos:

$$-\log. \text{ Ca} = \frac{K}{2.303} t + \text{constante} \quad (50)$$

empleando la ecuación (50) para una reacción de primer orden y graficar los valores como logaritmos de concentración ( $\text{Ca}$ ) contra el tiempo, como se aprecia en la figura (13), se obtendrá una línea recta para cada uno de los valores. La velocidad constante del orden de reacción  $K$ , puede calcularse multiplicando la pendiente ( $m$ ) de la línea por 2.303. Cuando se ve incrementada la temperatura, el valor de  $K$  es más grande, como se evidencia por las inclinaciones de las pendientes. Integrando, la ecuación No. (48) entre los límites  $C_1$  y  $C_2$   $t_1$  y  $t_2$ , obtenemos el siguiente resultado.

$$- \int_{C_1}^{C_2} \frac{dc}{C} = K \int_{t_1}^{t_2} dt \quad (51)$$

$$- (\ln C_2 - \ln C_1) = K \quad (52)$$

$$K = \frac{1}{t_2 - t_1} \ln \frac{C_1}{C_2} = \frac{2.303}{t_2 - t_1} \log. \frac{C_1}{C_2} \quad (53)$$

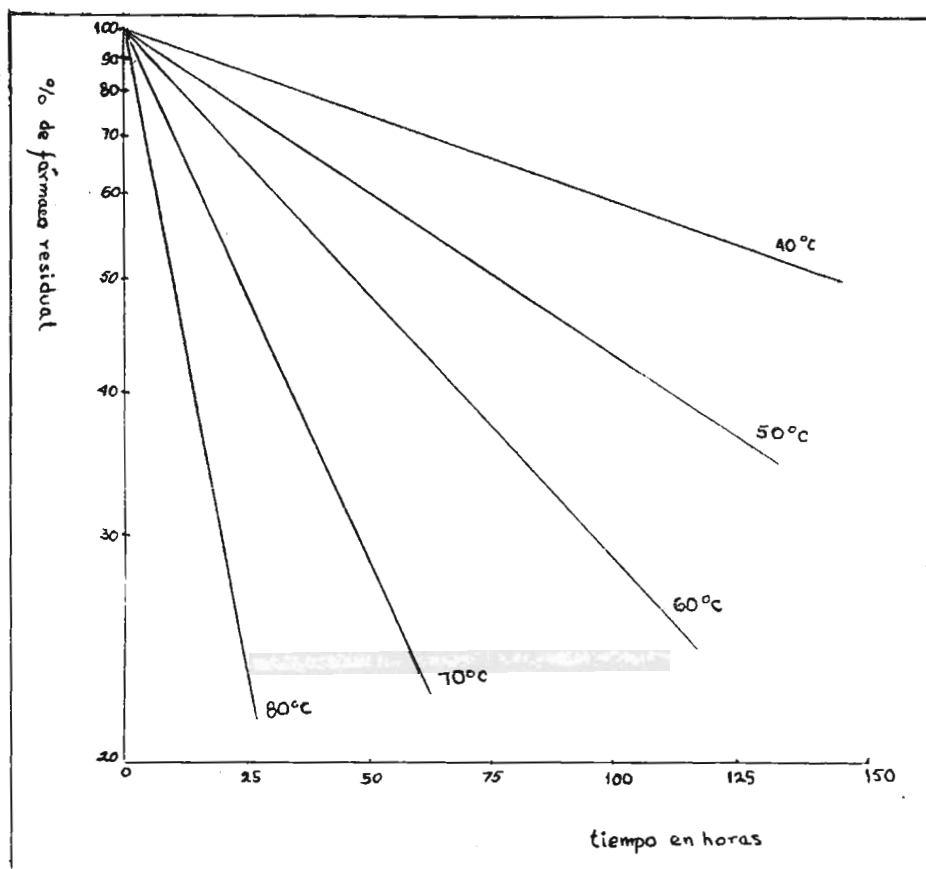


FIGURA 14

Degradación de un producto que sigue  
una reacción de primer orden

esta ecuación permite el cálculo del rango de descomposición de una sustancia entre un intervalo de tiempo ( $t_2 - t_1$ ) y si se conoce la concentración de fármaco a estos dos tiempos;  $t_1$  el tiempo al comenzar la reacción ( $t_0$ ) con una concentración  $C_0$  y  $t_2$  cualquier tiempo  $t$  a una concentración  $C_1$ , entonces la última ecuación (53) puede expresarse:

$$K = \frac{2.303}{t} \log \frac{C_0}{C} \quad (54)$$

el empleo de esta expresión permite calcular el orden de reacción  $K$ , para determinar la concentración de fármaco remanente en cualquier tiempo  $t$ . Las ecuaciones anteriores se pueden usar cuando las reacciones siguen una cinética de primer orden para determinar  $K$  en varios intervalos de tiempo y si sus valores son esencialmente constantes. La ecuación, por tanto, puede escribirse también como sigue:

$$K = \frac{2.303}{t} \log \frac{a}{(a-x)} \quad (55)$$

donde:  $a = C_0$ ,  $x$  = cantidad reaccionante en el tiempo  $t$ , y  $(a-x)$  la cantidad remanente después del tiempo  $t$ . La constante  $K$  es llamada constante de velocidad de reacción, o más frecuentemente, orden específico de reacción. Para una reacción de primer orden es un número que expresa la fracción del material reaccionante en la unidad de tiempo y puede ser expresada en recíprocos de segundos, minutos u horas. Por ejemplo, cuando  $K$  tiene un valor de  $0.001 \text{ segundo}^{-1}$ , el material se descompone en un orden de  $0.1\%$  por segundo. El tiempo necesario para una fracción del material por degradarse puede ser calculado rápidamente. La vida media,  $t_{1/2}$ , de una droga es el tiempo requerido para que  $50\%$  del fármaco se degrade. Se calcula de la siguiente forma:

$$t_{1/2} = \frac{2.303}{K} \log \frac{C_0}{\frac{C_0}{2}} = \frac{2.303}{K} \log \frac{100}{50} \quad (56)$$

$$= \frac{2.303}{K} \log 2 = \frac{0.603}{K} \quad (57)$$

en el campo farmacéutico, el tiempo requerido para que 10% de la droga se degrade es un valor importante por conocerse, por lo que esto representa un límite razonable de degradación de ingredientes activos. El valor de  $t_{10\%}$  puede ser calculado como sigue:

$$t_{10\%} = \frac{2.303}{K} \log \frac{100}{90} = \frac{0.104}{K} \quad (58)$$

$$t_{10\%} = 0.152 \ t_{1/2} \quad (59)$$

es importante notar que aquí el  $t_{1/2}$  o  $t_{10\%}$  es independiente de la concentración. En otras palabras, ésta tomará el mismo tiempo para reducir la concentración de fármaco desde 0.1 moles a 0.05 moles, como también desde 0.001 moles a 0.0005 moles. Como un resultado de lo anterior, es obvio que el conocimiento de la constante de orden específico  $K$ , permite una estimación de la cantidad de fármaco que se degradará dentro de un tiempo dado. La gráfica siguiente indica la interrelación existente entre  $K$  y el tiempo transcurrido hasta 10 o 50% del fármaco degradado.

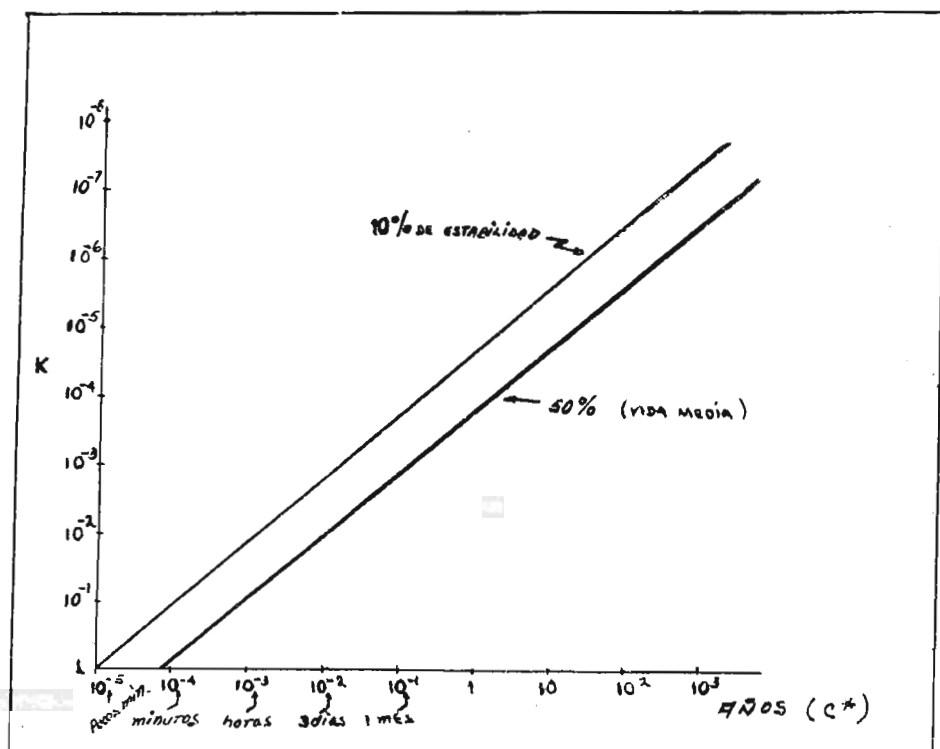


FIGURA 15

Determinación del  $t$  10% y de  $t$  50% para un producto

### Seudoprimer orden.

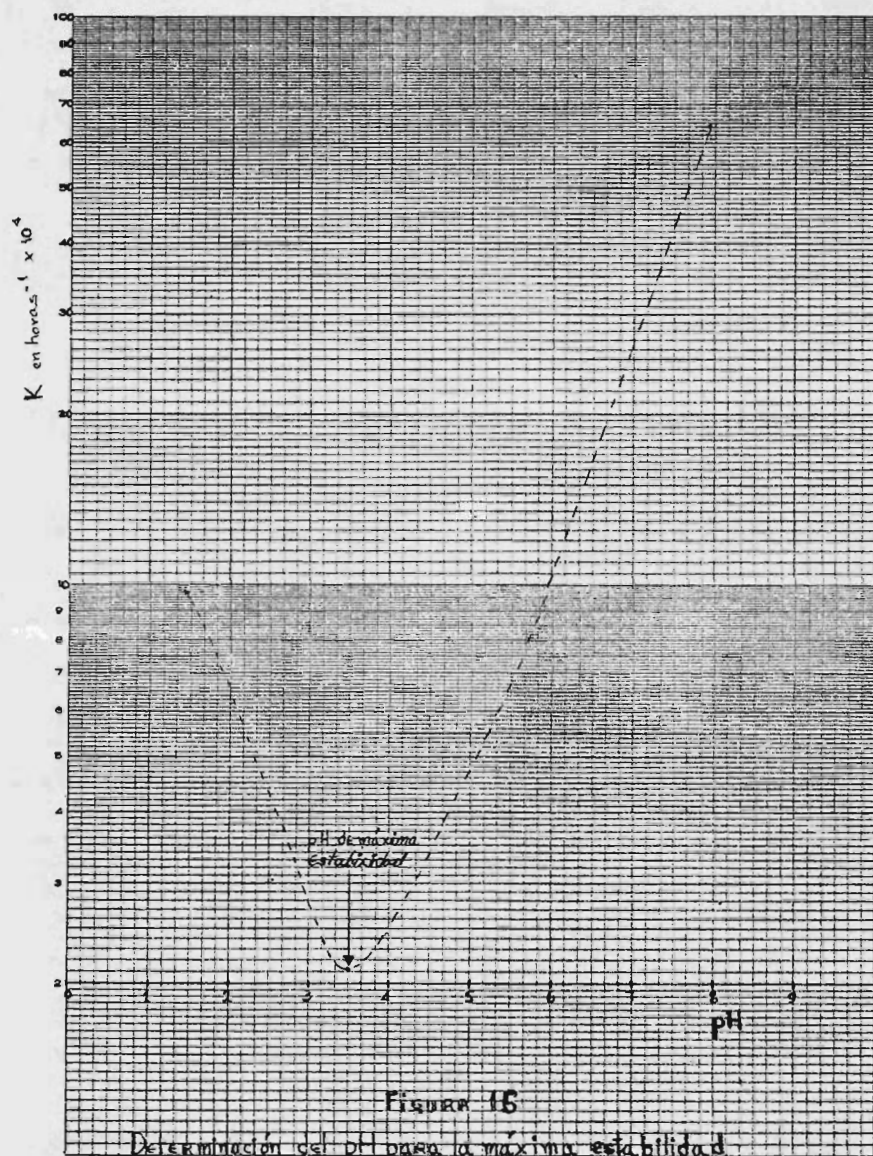
Si el orden de una reacción dependiente de la concentración de dos especies reactantes es ( $K = \frac{Ca}{Cb}$  o  $K = \frac{Ca}{Ca^2}$ ), ambas serían de segundo orden. Una reacción de pseudoprimer orden puede definirse como una de segundo orden o como una reacción bimolecular que puede hacerse o comportarse en forma parecida a una reacción de primer orden. Esto está fundamentado en el caso de que uno de los reactivos sea excesivo o esté mantenido en una concentración constante, en comparación con la otra sustancia.

En tales circunstancias, el orden de reacción está determinado por un reactivo, sin importar que estén presentes dos; después el segundo reactivo no exhibe ningún cambio significativo en la concentración durante la reacción degradativa.

#### Influencia del pH en la degradación.

La magnitud del orden de reacciones hidrolíticas catalizadas por iones, hidrógeno e hidróxido puede variar considerablemente con el pH. La catálisis de iones hidrógeno son predominantes a rangos de pH bajos, mientras que la catálisis de iones hidróxido opera a rangos de pH altos. En el rango medio de pH, el orden puede ser independiente del pH o catalizada por ambos iones. La constante de orden en estos rangos de pH son de cualquier forma, menores que aquellas a grandes o bajos valores de pH.

Para determinar la influencia del pH en la reacción degradativa, la descomposición se mide en varias concentraciones de ión hidrógeno. El pH óptimo de estabilidad puede determinarse por la gráfica del logaritmo de la constante contra pH, como se ilustra en la curva de la siguiente figura:



en el punto de inflexión de esta gráfica, estará el pH óptimo de estabilidad. El conocimiento de este punto es extremadamente usado en el desarrollo de una forma desifcada estable, provisto de un pH con limites de seguridad fisiológica. Estudios de este tipo se pueden realizar a temperaturas elevadas, de manera que los datos pueden obtenerse en un corto lapso, el cambio en el punto de inflexión causado por el aumento de temperatura, generalmente no es de suficiente magnitud para afectar seriamente las conclusiones provenientes de tales datos.

#### Influencia de la temperatura.

El orden en la constante de reacción o velocidad de reacción tiene empleo en la formulación de productos, siendo necesario para evaluar de dependencia de la reacción con respecto a la temperatura, permitiendo así la predicción de la estabilidad del producto en intervalos comunes de temperatura, esto es con datos obtenidos en condiciones extremas de la prueba. Conforme a los métodos empíricos, el orden de reacción antes mencionado sube al doble por cada  $10^{\circ}\text{C}$  de temperatura; también esta regla puede servir como estimación exacta para ciertas preparaciones farmacéuticas, por tanto, asignar un factor global de la influencia de la temperatura en la aceleración de las reacciones es sumamente difícil, ya que en algunas reacciones de deterioro no es medible la influencia por arriba de intervalos de temperatura de  $10^{\circ}\text{C}$ ; en otros intervalos estas llegar a sufrir cambios rápidos no apreciables. El procedimiento recomendado consiste en desarrollar un programa de pruebas aceleradas para cada una de las formulaciones en orden, relacionando la independencia de la temperatura en los cambios químicos cuando se evalúan.

El método más satisfactoria para expresar la influencia de la temperatura en la velocidad de reacción, es la expresión cuantitativa enunciada por Arrhenius:

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

(58)

donde: A es el factor de frecuencia, K es el orden específico de degradación, R la constante de los gases = 1.987 calorías, grado  $\text{mol}^{-1}$  T es la temperatura absoluta en  $^{\circ}\text{K}$ ,  $E_a$  es la energía de activación.

El valor de A es una medida de la frecuencia de colisiones que puede ser esperada entre moléculas reaccionantes para una reacción dada. Logarítmicamente, esto puede ser expresado así:

$$\ln K = \frac{E_a}{RT} + \ln A \quad (59)$$

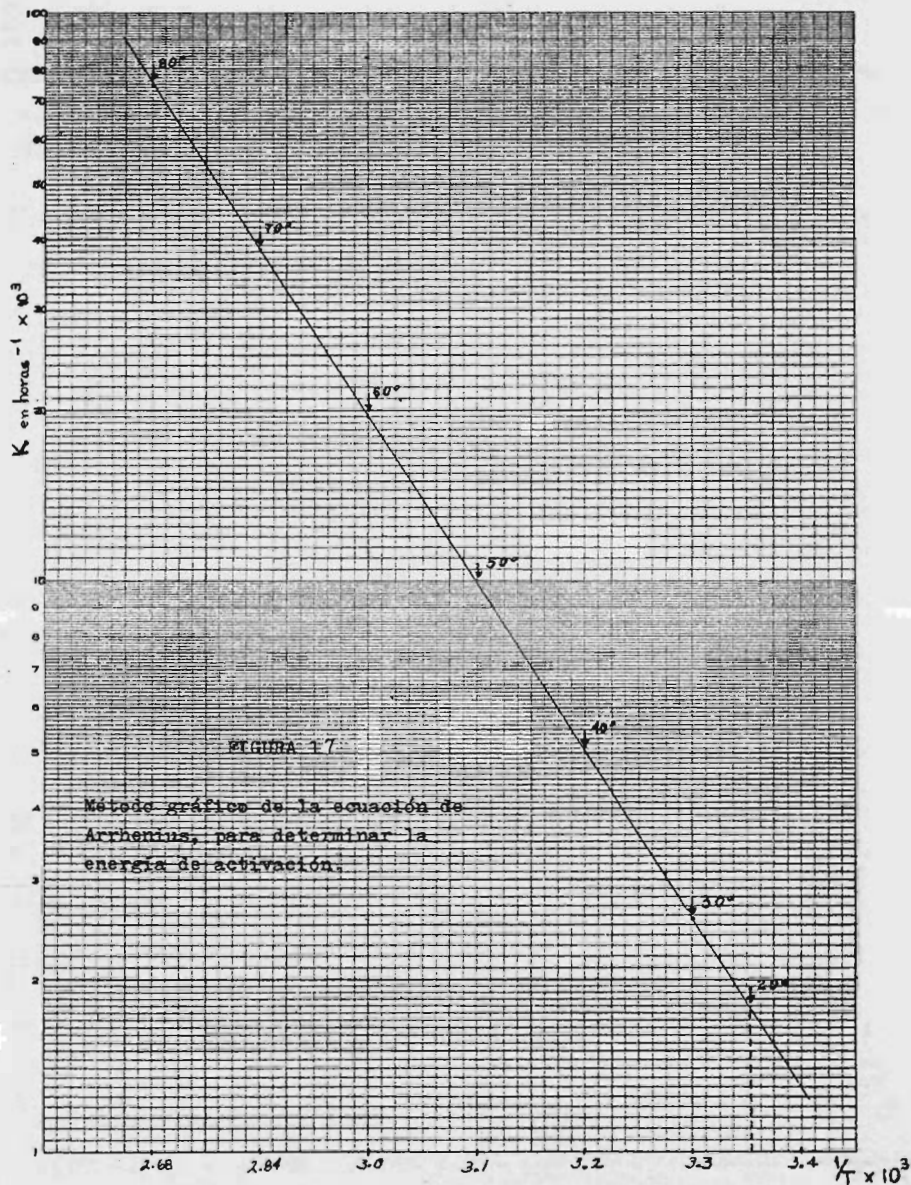
si se emplea logaritmos base 10:

$$\log K = \log A - \frac{E_a}{2.303R} \frac{1}{T} \quad (60)$$

donde:  $\log A$  se considera como constante para la ecuación anterior (60) y una gráfica de  $\log K$  contra  $1/T$  produce una recta de pendiente (m) igual a  $-E_a/2.303R$  a partir de la cual se puede calcular la energía de activación. La energía de activación ( $E_a$ ) representa la energía que las moléculas reaccionantes deben adquirir para que se suscite la reacción, por tanto si el valor es grande para la energía de activación, es indicativo de que la temperatura más alta produce la estabilidad química de la reacción. La siguiente gráfica representa los valores obtenidos de K a varias temperaturas elevadas, obteniéndose una línea recta; el pronóstico de la estabilidad a diferentes temperaturas es posible por extrapolación en dicha línea, obteniéndose por consiguiente los valores de K a esas temperaturas.

Una vez obtenido el valor de K, este es empleado para estimar el tiempo en que se degrada el 10%, con el auxilio de la siguiente ecuación (61):

$$t_{10\%} = \frac{0.104}{K} \quad (61)$$



En el resultado, el dato determinable es más limitado. Por ejemplo; si se conoce la  $K$  (constante de orden) a dos temperaturas elevadas o a una temperatura, y también el calor de activación, es posible determinar la constante de orden a una temperatura baja y por empleo de la ecuación (60), dando la siguiente ecuación (62), cuando se emplea en su forma diferencial:

$$\frac{d \ln K}{dt} = \frac{E_a}{RT^2} \quad (62)$$

que, integrandola entre los límites  $K_1$  y  $K_2$  y  $T_1$  y  $T_2$  resulta la siguiente ecuación:

$$\log \frac{K_2}{K_1} = \frac{E_a}{2.303 R} \frac{(T_2 - T_1)}{T_2 \cdot T_1} \quad (63)$$

La utilidad de la relación de la dependencia de la temperatura de el control sobre los mecanismos de degradación. Así preparaciones que se degradan a través de procesos como solvolísis, tal es el caso de reacciones en solución, generalmente tienen calores de activación en intervalos de 10 a 30 K cal/mol. Por otro lado, si hay difusión o fotolísis, el orden de reacción se determina por el calor de activación, que es sólo de una magnitud que va de 2 a 3 K cal mol<sup>-1</sup>, con una pequeña ventaja la de obtenerse por los pronósticos encontrados en estudios acelerados de estabilidad. Sin embargo, el efecto de la temperatura en el orden de la reacción es mínimo. En otras reacciones como pirólsis de materiales polihidroxilados, en los que el calor de activación llega a ser de 50 a 70 K cal/mol, el orden degradativo se eleva cuando las temperaturas de tratamiento son altas, es bueno hacer notar esto, aunque no llegue a tener significado práctico para el almacenamiento de productos farmacéuticos a temperatura ambiente. Con el fin de predecir el tipo de alteraciones, que pudieran ocurrir a través de prolongados periodos de almacenaje en diversas condiciones ambientales, se llegan a emplear técnicas de graficos; tal es el caso de la descomposición en líquidos que vaya de acuerdo con las leyes generales de cinética química, este caso

es similar al representado en la siguiente figura (17), mostrando una reacción de primer orden. Así mismo el tiempo para reducir las líneas de las diferentes temperaturas, a fin de alcanzar un 90% de la potencia teórica se representa por las flechas sobre la curva. Esos valores de tiempo a diferentes temperaturas se ilustran en otra figura (18). Donde el tiempo para la pérdida del 10% de potencia a temperatura ambiente llega a obtenerse de la línea recta resultante por extrapolación a 25°C.

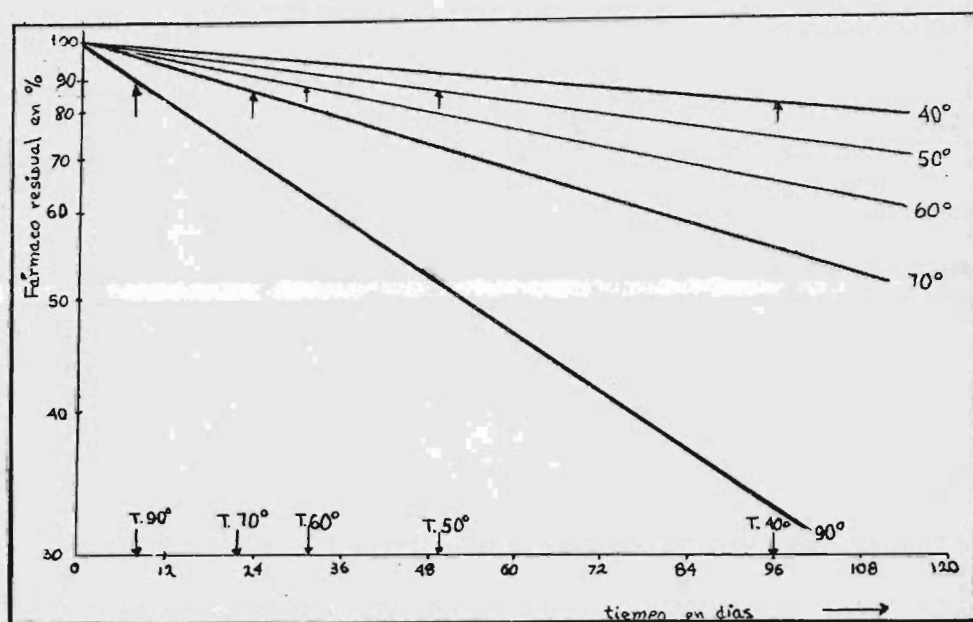


FIGURA 18

Determinación de activo residual para  $t_{10}$  a varias Temperaturas

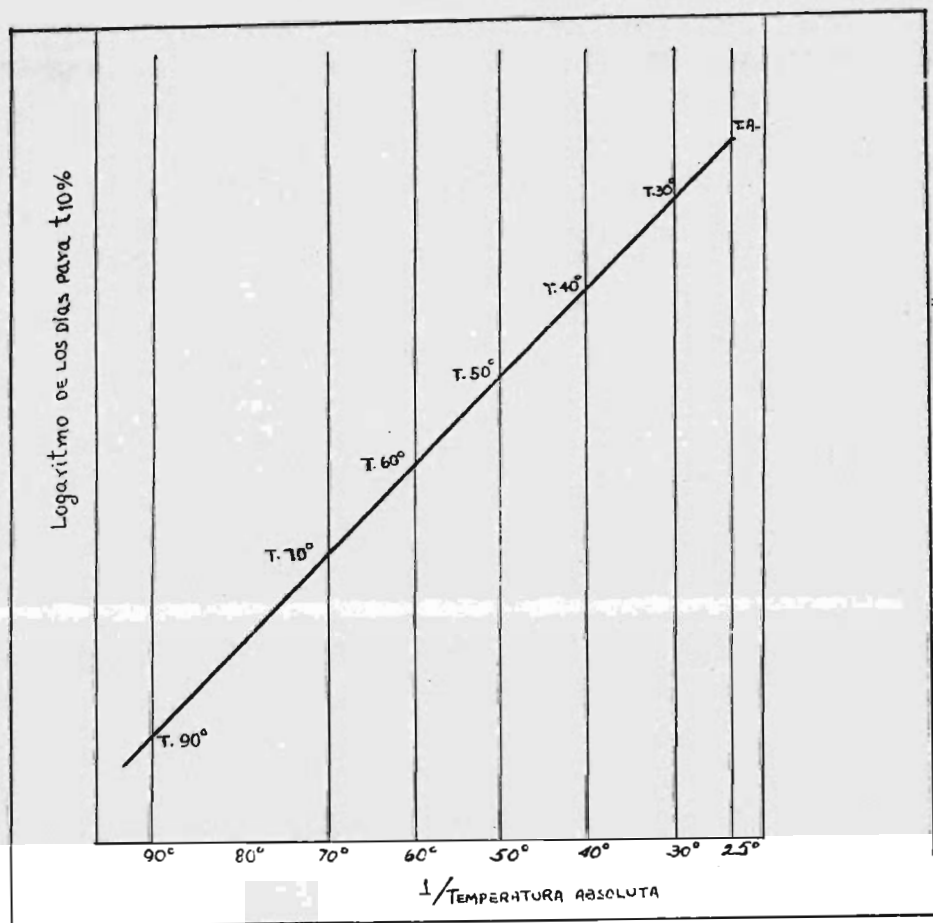


FIGURA 19

Determinación del  $t_{10\%}$  a diferentes temperaturas absolutas

si los datos extrapolados en la gráfica anterior, muestran que el tiempo para alcanzar 90 % de potencia, en una temperatura ambiente, es también mínimo para proveer una adecuada "vida de anaquel" del producto en observación, es posible determinar el tiempo transcurrido para que el producto permanezca inalterable a fin de mantener un mínimo de 90% de potencia para un tiempo dado. Esto se realiza al trazar la línea con los diferentes valores para el 90% de Potencia a temperatura ambiental, como se muestra en la gráfica (20)

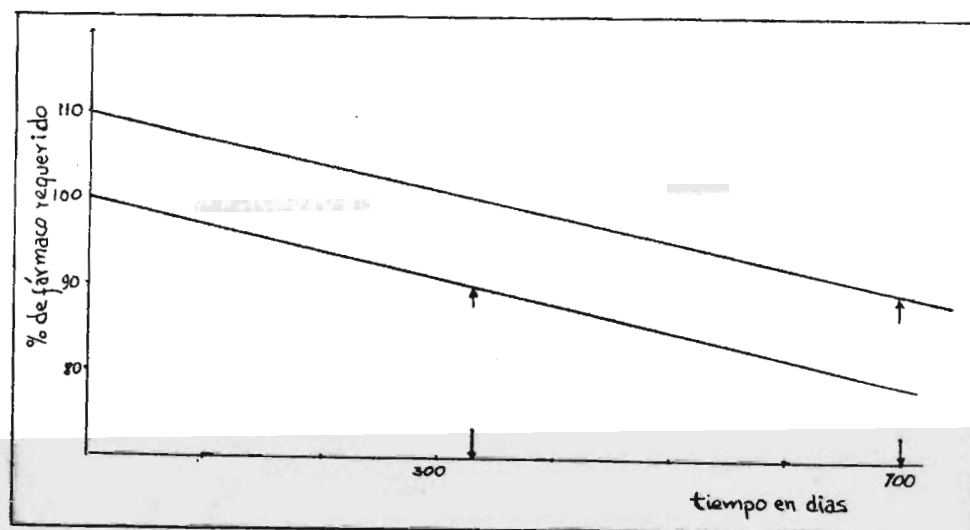


FIGURA 20

Determinación del tiempo de seguridad para tener un mínimo de 90 %

cuando se dibuja una línea paralela a la anterior se conocerá la vida de anaquel posterior a "cero" días de almacenaje. Es evidente por esto que la información considerable puede ser obtenida con las características de estabilidad de una droga, empleando varios principios fisicoquímicos.

Puesto que muchas preparaciones son complejas, la degradación de una emulsión puede verse muy complicada debido a la posible interacción de los diferentes componentes que la integren, pero no sucede así ya que generalmente no es necesario realizar pruebas cuidadosas y profundas de cinética química sobre el producto, con objeto de determinar el tiempo de vida media en su almacenaje, sólo es suficiente seguir en su lugar la degradación o bien alguna propiedad de la degradación como una función del tiempo a varias temperaturas elevadas, auxiliándose de las expresiones cinéticas antes mencionadas, para después extrapolar a temperatura ambiente el dato, obteniéndose un valor de la "vida" de anaquel del producto. Esto será demostrado por ejemplos prácticos más adelante, en las aplicaciones a emulsiones farmacéuticas.

#### Análisis de estabilidad acelerada.

Los análisis de estabilidad acelerada a temperaturas elevadas deberían ser de uso continuo como ya se expuso anteriormente, sin embargo, en la industria farmacéutica nacional este tipo de pruebas se emplean sólo en casos aislados, debido más que a otro motivo, a lo costoso del equipo especializado para su realización, también es necesario un personal debidamente capacitado. La razón más importante para la limitación de estas pruebas es que su utilidad práctica a nivel industrial está supeditada por el desarrollo de nuevos productos; y si consideramos que después de todas las etapas o fases por las que pasa un medicamento, de las cuales por decir algo 1,000 formulaciones, son consideradas, sólo 1 ó 2 alcanzan la etapa de análisis de estabilidad acelerada. El desarrollo práctico con mayor posibilidad, a estos ensayos de

estabilidad ésta en las casas subsidiarias de firmas extranjeras aunque se dan también los casos en que dichas pruebas son realizadas en esos países de los cuales aún se depende tecnológicamente. El criterio al realizar los estudios de estabilidad es a menudo de carácter arbitrario y llega ha no fundamentarse en los principios de cinética. También se ha dicho que la predicción de la vida media en gran parte, ocurre o depende de cambios en análisis cuidadosamente designados, para varios ingredientes y en cada uno de los productos, si los resultados llegasen ha ser significativos. Sin embargo la finalidad es el observar los aspectos aplicativos industrialmente del curso teórico-práctico de físicoquímica farmacéutica, por lo que conviene recordar que existe un capítulo de cinética y que es conveniente la relación con métodos de pruebas aceleradas en productos farmacéuticos basados sobre principios cinéticos de química.

De ésta forma y confrontando con los conceptos de cinética de reacciones de primer orden y de influencia de la temperatura en la degradación; podemos determinar los valores de  $K$  para la descomposición de un fármaco a varias temperaturas, si graficamos algunos de estos datos en función de concentración (en las abscisas) contra tiempo (ordenadas). Posteriormente los logaritmos de los intervalos específicos ( $K$ ) de descomposición son graficados contra los recíprocos de las temperaturas absolutas, resultando una línea recta que se puede extrapolar a temperatura ambiente, regularmente se usa la  $K$   $25^{\circ}\text{C}$  para obtener el valor de estabilidad del fármaco en condiciones ordinarias. Se ha encontrado así también otra forma de valorar la estabilidad, por medio de una gráfica del periodo fraccional de vida (usualmente  $t_{10\%}$ ), contra el recíproco de las temperaturas. Dando de igual forma una línea recta, que se extrapola a temperatura ambiente, y el tiempo en días para la descomposición de una fracción de la droga es obtenido. Aunque los métodos cinéticos necesarios para estos casos no involucran estudios detallados de mecanismos degradativos

si demandan la aplicación de bases sólidas científicas, llegando a obtener mejoramientos en los estudios de estabilidad calculados para la temperatura ordinaria.

El conocimiento de la energía de activación y de una sola constante de orden en el estudio a temperatura elevada llegan a ser utilizados para predecir la estabilidad del compuesto a temperatura ordinaria.

Métodos de pruebas basados en la ley de Arrhenius son válidos sólo cuando el análisis, es un fenómeno térmico con una energía de activación aproximada a 10 ó 30 K cal/mol. Por tanto si el orden de reacción es determinado por reacciones fotoquímicas o por difusión, o bien si la descomposición es debida al congelamiento, contaminación por microorganismos, agitación excesiva durante el transporte, y así sucesivamente en casos que no eleven la temperatura servirán de muy poco en las pruebas de predicción de estabilidad. Ni lo serán en situaciones que no deba elevarse la temperatura, especialmente cuando se emplean productos que contengan agentes suspensores como la metil celulosa, ya que coagulan con el calentamiento; proteínas por que son desnaturalizadas, vitaminas por el mismo motivo, también si se tienen formas semi-sólidas como supositorios y ungüentos los cuales, fusionen durante las condiciones excesivas de temperatura. Para el caso de emulsiones en las cuales el rompimiento de las mismas implica una agregación y coalescencia de glóbulos; se sabe de algunas que son más estables a temperaturas moderadamente elevadas donde el movimiento Browniano es incrementado.

El investigador debiera estar consiente de que el orden de reacción puede cambiar durante el tiempo que dure el estudio. Así es posible que una degradación de orden "cero" llegue subsecuentemente a convertirse en una de primer orden, segundo orden o de un orden fraccionario y que la energía de activación puede cambiar si la descomposición procede por mecanismos diferentes. En ocasiones, la autocatálisis se llega a suscitar ya sea por que

un producto de la descomposición formado "in-situ", acelera aún más ésta, todo ello hace difícil e impráctica la predicción de estabilidad a temperatura ambiente, por medio de un estudio de estabilidad acelerada.

Aplicaciones prácticas de la estabilidad en emulsiones farmacéuticas.

Los estudios de estabilidad deben realizarse en el momento que se propone una nueva fórmula, es entonces cuando se debe de iniciar el estudio, ver si los componentes de esa fórmula son estables entre sí, para ello no bastará con los datos encontrados en la literatura sino que deberán seguirse pruebas prácticas necesarias que permitan conocer la verdadera estabilidad del producto. Enseguida se hará una selección del empaque o envase que va a ser usado, de acuerdo con la forma farmacéutica y más importante mente con los aspectos físicos y químicos que afectan la estabilidad de los medicamentos, Para lo cual deberá intensificarse la investigación observando en cada caso y según el material a usar se, en pruebas de estabilidad.

Por último, ya hecho el estudio de estabilidad de la nueva fórmula y de ésta con el material de empaque que va a ser usada, se hará el estudio de estabilidad del producto en la forma final que será presentado al público, indicando siempre en la etiqueta las condiciones de conservación, las cuales deberán respetarse tanto en el envío, como en las farmacias o almacenes de medicamentos. En la actualidad los métodos o programas de estabilidad acelerada son pre-establecidos por el departamento de desarrollo farmacéutico, de manera que estos estudios se lleven en forma coordinada con otros de carácter no cinético y que finalmente los resultados se confronten para ser aprobados o no; en el primer caso, en la forma de un nuevo medicamento. La programación de tales pruebas quedará sujeta a muchos factores, y al criterio del o (los) formulador (es) del producto.

Así en la programación de pruebas de estabilidad química, será conveniente tomar en cuenta:

- i) el pH de la emulsión (pH optimó del principio activo).
- ii) naturaleza química del principio activo e ingredientes.
- iii) tipo de envase, tapón etcétera.
- iv) condiciones de fabricación.
- v) condiciones de manejo y empaque.
- vi) condiciones ambientales de los lugares en que se distribuirá el producto.

como se ve existe una gran versatilidad para programar este tipo de estudios los cuales pueden ser aplicativos a la industria. De esta forma se recopilaron dos métodos diferentes para, conseguir datos útiles en la evaluación de estabilidad en productos farmacéuticos.

#### Método de ciclajes.

Este método también se aplica en cremas y ungüentos tipo o/w. Un ciclaje es una secuencia del manejo de muestras por analizar en dos pasos que son mejor explicados en forma gráfica:

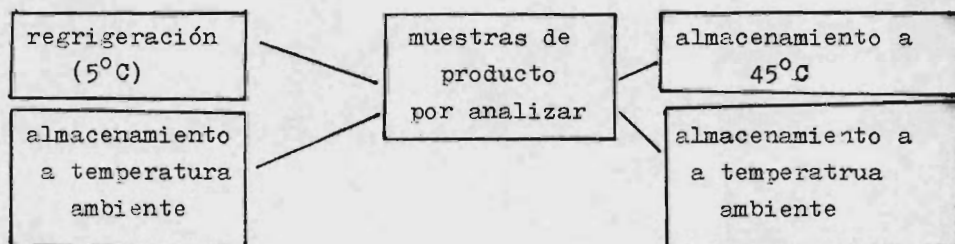


FIGURA 21

análisis de estabilidad por el método de ciclajes

todos los procesos de refrigeración a  $5^{\circ}\text{C}$  y de almacenamiento a temperatura ambiente y a  $45^{\circ}\text{C}$ , se dejan por periodos de 12 horas. Así si por ejemplo dos muestras se refrigeran y dos más se almacenan a  $45^{\circ}\text{C}$  por 12 horas, otras tantas muestras se dejarán a temperatura ambiente. Al mismo tiempo se colocan muestras del mismo producto, a una temperatura constante de  $45^{\circ}\text{C}$  por un lapso de 10 días; esto se hace intermitentemente tres veces.

La interpretación de los resultados puede ser la siguiente:

- a) si el producto presenta alteraciones físicas (como coalescencia, formación de nata, etcétera) cuando se ha sometido a los tres primeros ciclos el producto se rechaza automáticamente.
- b) en cambio si el producto al someterse a la serie de ciclajes no sufre ninguna alteración, pero cuando se le ha dejado a una temperatura constante de  $45^{\circ}\text{C}$  por 10 días, presenta ligeras alteraciones físicas, el producto puede reformularse o corregirse, adicionando un sistema tensoactivo más adecuado, también un cosolvente, en el caso de ser una emulsión del tipo w/o servirá una cantidad mayor de agua, pero sin llegar a provocar la inversión del sistema. Si en los ciclos pasa la prueba pero a la temperatura constante de  $45^{\circ}\text{C}$  por diez días, son apreciadas alteraciones de importancia el producto se analizará y de la información obtenida se tomará la decisión para practicar pruebas con otros agentes emulsificantes, o bien se corregirá la concentración de estos y de otros constituyentes de la fórmula.

#### Análisis de estabilidad periódico

Fundamentalmente en este método se hace un análisis del principio activo como en otros métodos, pero en el presente las muestras son tratadas de la siguiente forma:

- a) tres muestras del producto se someten a una temperatura de  $35^{\circ}\text{C}$

b) otras 3 muestras se someten a una temperatura de  $45^{\circ}\text{C}$  .

c) finalmente 3 más son sometidas o almacenadas a  $60^{\circ}\text{C}$ .

A cada una de las muestras se le determina la concentración de fármaco remanente, su pH, viscosidad y propiedades físicas, de uno a tres meses, con intervalos de horas, días o semanas según el caso. Los datos así obtenidos, en por ciento de activo a diferentes temperaturas y tiempos, son utilizados en la construcción de gráficas, de las cuales se determina la vida media del producto, por extrapolación a la temperatura ordinaria.

Como es observable en el primero se toma un criterio relativamente arbitrario, en el segundo sí existe fundamento en los conceptos de cinética ya estudiados. La estabilidad de emulsiones es un asunto de interés desde cualquier punto de vista, sea teórico o práctico, ya que en ella se efectúan en las formas farmacéuticas estudios detallados, los cuales revelan claramente lo complicado en la naturaleza de algún problema detectado. Las pruebas de estabilidad, deberán por supuesto, efectuarse en condiciones normales de almacenamiento, puesto que éste es el único camino de obtener resultados confiables, sin embargo se usan más a menudo pruebas de estabilidad acelerada, pero no obstante, debe recordarse que las emulsiones varían en su sensibilidad a la temperatura y que algunos emulsificantes precipitan a bajas o altas temperaturas.

Recientemente se han hecho y se recomiendan pruebas de estabilidad utilizando métodos de ultracentrifugación. Así mismo métodos de control muy avanzados se siguen descubriendo y aplicando actualmente, tal es el caso de la dispersión en emulsiones y suspensiones de partículas radiactivas (rastreadores) para ser estudiadas con auxilio de un contador apropiado, sugerido en el estudio y análisis del fenómeno de cremado.

También es apropiado mencionar algunos métodos en que se desea

rompimiento de la emulsión con el fin de estudiar a fondo las interacciones entre partículas y solventes. Para ello se recurre con frecuencia a los métodos generalizados de calentamiento, congelamiento y adición de electrolitos o ácidos en emulsiones del tipo o/w donde provocan su coagulación.

La aplicación de ciertos principios físicoquímicos en el desarrollo y en la interpretación de los estudios de estabilidad, permiten una mejor comprensión del orden degradativo de las emulsiones, en diversas condiciones de manejo y de almacenaje. Condiciones ambientales controladas que nos guían en la obtención del 10% y del tiempo de vida media para el producto.

Através del aprovechamiento y aplicación de los conceptos adquiridos en el curso de físicoquímica farmacéutica (292), sobre los estudios de estabilidad en medicamentos, aumentando la posibilidad de un mejor manejo de los resultados obtenidos en ellos, por una interpretación más adecuada y una aplicación en condiciones que determinen el buen crédito de esos resultados. Todo esto y la importante determinación "a priori" de los efectos provocados en el producto, por el aumento o exceso de ciertos factores ambientales hacen importante el estudio de la estabilidad, con conocimientos de gran valor para el farmacéutico formulador.

En la actualidad, los libros oficiales de cada país (como fármacopeas, Foods and Drugs Administration, Codex, etcétera) hacen una valorización, indicándolas como pruebas de rutina, a fin de conferirles una mayor importancia, según disposiciones enunciadas por la ley de aplicación a drogas nuevas (New Drugs Application Law).

#### Influencia de los materiales de empaque en la estabilidad de emulsiones

Los empaques defectuosos de formas farmacéuticas como una suspen

sión o una emulsión, pueden invalidar la formulación más estable. Consecuentemente, es esencial que la selección de los materiales de envase para algún producto se haga sólo después de una evaluación cuidadosa de la influencia de esos materiales sobre la estabilidad del producto, y la efectividad del envase para proteger el producto durante un almacenamiento prolongado y bajo variaciones de las condiciones ambientales. La variedad de los productos farmacéuticos es tan grande que resultaría imposible tratar con detalle todos los tipos de empaque en el mercado, por lo que sólo consideraremos aspectos generales, esperando que estos puedan aplicarse y proyectarse a problemas encontrados en la práctica industrial.

Antes de considerarse los factores a tomar en cuenta para la selección de un empaque, es útil recordar las diferentes situaciones por las que atraviesa:

Transporte o manejo: dentro de esto se incluye todo tipo de manejo desde manual hasta mecánico.

Almacenamiento: a corto y a largo plazo y también en los casos de uso intermitente.

Exposición: durante sus múltiples etapas de manejo, almacenamiento, exhibición y uso.

Uso: comodidad de abertura, extracción del contenido y en ciertos casos recubrimiento del empaque nuevamente.

De acuerdo con ello, un empaque adecuado reunirá las siguientes propiedades.

- i) proporcionará, protección adecuada contra riesgos mecánicos (golpes, picaduras, vibraciones, machucones, etcétera) así como contra condiciones ambientales (humedad, luz, calor, gases, contaminación, etcétera)
- ii) identificación clara del producto. Presentará un volumen o área adecuada para incluir cualquier tipo de instrucción en su manejo, almacenamiento y uso.
- iii) comodidad, tanto en el acondicionamiento del producto, en su manejo y almacenamiento.

- iv) ser "inerte" o no reactivo con el producto que contendrá, así mismo no será tóxico, ni desprender sustancias contaminantes ya que pueden deteriorar el producto. Así también no tendrá reacción alguna con otro componente de acondicionamiento (tapón, retapa, casquillo o aún con la caja o empaque externo).
- v) será económico, es quizá el de mayor importancia, sin embargo, no debe escatimarse el costo de un empaque si esto va en detrimento de su calidad.
- vi) presentación, si el primer contacto del producto con el paciente es comúnmente a través del empaque, una buena presentación lo traerá en su compra y le dará confianza al usarlo.

Entre los materiales más comúnmente empleados como componentes de envases para preparación de farmacéuticas se prefiere el uso de los siguientes para emulsiones:

Vidrio.- De todos los tipos de material, el vidrio es el componente ideal, para envases de casi todo producto farmacéutico, por su resistencia a la descomposición debida a las condiciones atmosféricas o también a la producida por componentes químicos de líquidos y sólidos. Además de ser un material sujeto a variaciones de composición química, lo cual es muy adecuado para corregir el comportamiento y la propiedad de radiación del vidrio. Aunque el vidrio exhibe muchas ventajas sobre otros materiales de empaque, presenta dos inconvenientes o fallas importantes: como la liberación de alcalis y la de escamas insolubles en los líquidos contenidos. De manera que reduciendo el contenido de álcali en el vidrio o bien reemplazando el óxido de sodio por otros tipos de óxidos, se llega a superar la propiedad indeseable de la liberación de cationes alcalinos provenientes del vidrio dentro de la misma solución. Tenemos un ejemplo en el vidrio de boro-silicato, cuando se compara con el vidrio de sodio-óxido de calcio, para propósitos generales (como se observa en la tabla, con el vidrio de óxido de calcio-alcalino).

Diversas proposiciones se emplean para incrementar la resistencia del vidrio y liberar álcali, por el tratamiento de la superficie. Uno de estos metodos consiste en un tratamiento a la superficie del vidrio alcalino-óxido de calcio con óxido de silicio, para conferirle una cubierta brillante de sílice, que es más resistente en la capa interior del vidrio; (la superficie tratada de vidrio se ejemplifica en la tabla (12), por el tipo II de vidrio.

Otra forma es la de tratar la superficie del vidrio con dióxido de azufre ( $\text{SO}_2$ ), en presencia de vapor de agua y a una temperatura muy alta, esto da como resultado que la superficie alcalina reaccione con el dióxido de azufre y se torne mucho más resistente. A este tipo de tratamiento se le denomina "extracción del álcali", como se muestra en la tabla (11), donde el tratamiento seguido para vidrio tratado y no tratado fue similar, ebulviendo durante horas dentro de un recipiente.

TABLA 11

Extracción de álcali al vidrio para  
el empleo de farmaceuticos

| (1)<br>tratamiento            | (2)<br>extracción (como $\text{Na}_2\text{O}$ en mg) |
|-------------------------------|------------------------------------------------------|
| en ausencia de $\text{SO}_2$  | 0.9                                                  |
| en presencia de $\text{SO}_2$ | 2.9                                                  |

La razón por la cual aumenta la resistencia de este tipo de vidrio es que se forma una capa de iones hidrógeno cargados positivamente, que causa el desarrollo de una capa en seco y la exulsión de agua. La difusión de sodio a través de cada una de las capas es ampliamente retardada; de ahí que la extracción con agua puede ser reducida en forma considerable. Sin embargo la parte importante del tratamiento es la etapa de enfriamiento en la cual se aplica una recirculación de  $\text{SO}_2$ . Otros métodos también empleados son el cubrir o incluir en los componentes del vidrio el dióxido de titanio.

Como un factor de seguridad, siempre que la forma farmacéutica sea líquida, se pueden adicionar amortiguadores de pH en prevención para eliminar cualquier efecto debido a posibles cambios en el pH de ella, si algún tipo de álcali se libera proveniente del vidrio del envase. En cuanto a las escamas o pedazos insolubles en soluciones almacenadas en envases de vidrio, son debidas de igual manera al tipo de vidrio empleado, por ejemplo, llegan a ocurrir formaciones de rebabas en vidrios que no contienen boro-silicatos, inmediatamente después de autoclavar (ampollitas y viales); mientras que en los vidrios con boro-silicato, llegan a ocurrir a temperaturas superiores, en buena parte y que normalmente sucede en las autoclaves. Las partículas son formadas en soluciones de fosfatos, citratos, tartratos y otras sales de tipo alcalino. Aunque con pre-tratamientos hechos con soluciones diluidas de ácidos se logró un retardo en la formación de cristales insolubles. Por otra parte muchas preparaciones farmacéuticas exhiben cambios físicos y/o químicos debido a la energía radiante. Las radiaciones de la luz pueden causar desarrollo de color indeseable o también decoloración y así mismo potenciar una reacción de óxido-reducción, de donde se origina la probable degradación del medicamento o bien causar la "rancidez" del producto debido a la presencia de materiales grasos en la formulación, también se suceden una disminución de sabor y olor. Los produc-

# TABLA 12

## TIPOS DE VIDRIOS Y LIMITES DE ALCALINIDAD

| TIPO | DESCRIPCIÓN GENERAL                                              | TIPO DE PRUEBA                            | TAMAÑO ml.                        | ml. DE ÁCIDO |
|------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------|--------------|
| I    | Vidrio de boro-silicato alta resistencia.                        | Polvo de vidrio                           | Todo                              | 1.0          |
| II   | Vidrio tratado de <del>So</del> dio-óxido de calcio.             | Ataque por el - $H_2O$ a $121^{\circ} C.$ | <u>100 (ó) menos</u><br>Sobre 100 | 0.1<br>0.2   |
| III  | Vidrio de sodio-óxido de calcio.                                 | Polvo del vi---<br>drio.                  | Todo                              | 8.5          |
| IV   | Vidrio de sodio-óxido de calcio para ---<br>propósitos generales | Polvo del vi---<br>drio.                  | Todo                              | 15.0         |

tos que exhiben cambios físicos y químicos, como resultado de los efectos de energía radiante, llegan a ser protegidos en forma adecuada por el uso de envases especiales de vidrio.

El vidrio pedernal, el más ampliamente usado como material de envase, con varios propósitos tiene la desventaja de ser transparente a radiaciones cercanas a 300 nm. Como un resultado, el vidrio ámbar que tiene la propiedad de absorber o dejar fuera ciertas porciones del espectro de luz es empleado extensivamente en la industria farmacéutica.

Envases de plástico.- Aunque el vidrio tiene muchas propiedades deseables, en años recientes se usan con más frecuencia envases que contienen compuestos plásticos, para el resguardo de preparaciones farmacéuticas. Esto es sólo posible por la forma estructural que denota a los plásticos como un gran grupo de polímeros de alto peso molecular, con cada uno de sus integrantes poseyendo diferentes propiedades físicas y químicas. Entre los cuales se encuentra al polietileno, el polipropileno, el poliestireno, el cloruro de polivinilo y otros. Cualquier plástico en particular puede ser eficiente como envase, ya sea a diferentes densidades o por modificación de las propiedades antes mencionadas, para ello se agregan ciertos aditivos al plástico. Una desventaja de los envases de plástico en comparación al vidrio, es el problema de penetración en dos direcciones: desde la solución a través del plástico hacia el medio ambiente y desde el medio ambiente a través del plástico hacia la preparación. En suma, los materiales, gases, humos del medio ambiente pueden adsorberse por los poros o "retículas" del plástico y llegar a ser leixivados desde el envase de plástico hacia la preparación líquida, inversamente también componentes o materiales que desde la preparación pueden ser absorbidos o adsorbidos por el envase. De tal forma, en ocasiones los contenidos de los envases pueden reaccionar química o físicamente con el envase (específicamente con algún componente del plástico) causando la deformación total o par

cial del envase. El grado de penetración, lexivación, sorción, difusión y reactividad química varía considerablemente de un material a otro. El oxígeno y dióxido de carbono presentes en el aire, pueden penetrar a través de los envases de plástico, catalizando la degradación de drogas que tienden a la oxidación o a la hidrólisis. Una suspensión de tetraciclina experimenta cambios en el color y el sabor, debido a la penetración de aire a través de las paredes de un envase de polietileno. Cuando se emplean en preparaciones como las emulsiones, los recipientes de plástico pueden evaluarse por los cambios físicos o químicos de dichas emulsiones, así como por los cambios físicos del envase.

Se ha informado que ciertos materiales o ingredientes en una emulsión tienen tendencia para migrar a la vecindad de la pared de polietileno, con lo cual llegan a suscitarse cualquiera de los dos cambios ya antes mencionados en la emulsión, o bien causar deterioros en el recipiente. Se ha determinado por otra parte, en el polietileno una mayor tendencia al recobro elástico; de manera tal que el aire es inducido continuamente al interior del envase, con lo cual se incrementa el cambio de oxidación y secado fuera de la preparación. En el caso de una emulsión el aire puede causar el rompimiento atribuido a la deshidratación de la fase acuosa o bien a la oxidación de la fase oleosa. Este fenómeno de "respiración" durante el almacenaje es una de las causas frecuentes de inestabilidad en productos farmacéuticos contenidos en envases de plástico. La estabilidad de un producto almacenado en un envase de plástico puede verse afectada en varias formas, debido a la permeabilidad que presente el envase, por tanto sólo a través de estudios de estabilidad del envase de plástico con el producto, se tendrá la certeza de que al ser empleado no se alteraran las propiedades de la preparación o de alguno de los componentes. También los recipientes de plástico son capaces de adsorber sustancias consideradas inertes dentro de la formulación (saborizantes, conservadores, colorantes, etcétera).

**Metales.**— Tres han sido los metales más usados en empaques en la industria farmacéutica: acero inoxidable, hojalata y aluminio. Sin embargo el alto costo del primero y los problemas en resistencia y corrosión del segundo, han incrementado la popularidad del aluminio. El aluminio posee las cualidades de maleabilidad y resistencia a deformaciones mecánicas graves. Por otra parte tiene propiedades como barrera a la luz (ya que refleja una gran parte de ella), a la humedad, al calor ambiental, los gases, etcétera, que han hecho que aumente su uso, día con día, aunque presenta buena resistencia a la corrosión en terminos generales, algunas sustancias como ácidos minerales, álcalis cáusticos, el mercurio y sus sales lo corroen. Aunque algunos de estos casos llegan a ser controlados por medio de aleaciones o recubrimientos especiales, el aluminio y en general otros metales son usados para empacar o contener diversas formas farmacéuticas. El uso de metal en el caso de emulsiones queda sueditado al criterio del farmacéutico quién en base a pruebas de estabilidad prolongada determinará el uso adecuado o la eliminación de estos materiales.

**Hule y caucho.**— La aplicación principal es en la manufactura de tapones para frascos, (es más usado en viales). Debe de ponerse bastante cuidado en comprobar, bajo condiciones normales de uso (o durante el proceso) no se deformen, desintegren o deterioren. Además son necesarias las pruebas de estabilidad antes y después de procedimientos drásticos como una esterilización. Es muy importante, también el hecho comprobado de que algunos conservadores son absorbidos por el hule y por tanto disminuye la concentración útil al producto, esto es mucho más importante en los casos de medicación intermitente.

**Papel y cartón.**— Su uso se limita solamente al empaque externo del producto y no a otro tipo debido a que son más permeables a la humedad, gases y otros.

Pruebas que se realizan a los empaques

Nuevamente es apropiado mencionar que la extensa variedad de productos y formas farmacéuticas hace imposible catalogar en detalle cada una de las pruebas para cada uno de los tipos de envases. Sin embargo se pueden clasificar de la siguiente forma generalizada.

químicas y físicas: pH de los materiales, alcalinidad, del vidrio, contenido de Fe por el vidrio ámbar, absorción, adsorción de materiales del producto al empaque y viceversa, además de reacciones químicas entre producto y empaque, etcétera.

mecánicas: principalmente, pruebas de impacto o caída, vibraciones y compresión.

Ambientales: aquí es bueno mencionar los estudios de los efectos del medio ambiente al cual se dejará el producto dentro de estas las más comunes son: absorción de agua, permeabilidad al vapor de agua, gases, olores, aceites, exposición a la luz, aire, calor, etcétera.

Por último es adecuado practicar pruebas de estabilidad acelerada, en contacto con el medicamento de acuerdo con las teorías cinéticas.

## CAPITULO IX

## Conclusiones

Es útil y necesario hacer notar que el fundamento de la forma aplicativa del tema en la industria, encausada en la fabricación y control de una emulsión es simplemente sugestiva al estudiante. Por este motivo las conclusiones son relativas al buen empleo que se le de al breve informe, en los problemas industriales del campo farmacéutico.

En igual forma son enjuiciables las bases motivacionales de querer contribuir a la formación completa del estudiante de farmacia y de otras afines<sup>(†)</sup>. Debido a ello ésta monografía no se limita al campo farmacéutico, e inclusive se estima la posibilidad de extender a otros procesos de fabricación para diversas formas dosificadas (ejemplo: formas orales sólidas, soluciones, formas inyectables, etcétera).

Por otra parte se ha tratado de llegar a una crítica sómera de los fenómenos que intervienen durante el proceso de fabricación de emulsiones y de la importancia de los estudios de estabilidad que son practicados en este tipo de productos, como un método real de aplicación industrial.

Como conclusión a ésta parte, es importante darle prioridad a los problemas que requieren solución, tal es el caso de un buen método experimental para determinar el valor HLB, según las necesidades del formulador. Así mismo se propone a desarrollo un programa de prácticas con carácter inductivo hacia la industria, conjuntada con una motivación a la aplicación práctica de los conceptos teóricos y de ser posible instaurar visitas a las industrias apropiadas.

Finalmente los dos primeros ciclos del programa que constituye el curso deberían ser amplia e importantemente aplicados en la par-

(†) Bromatología y bioquímica microbiológica.

te inicial de fabricación de una emulsión, mientras que el tercer ciclo (cinética química) es de mayor aplicación cuando va a desarrollarse por primera vez, y en la práctica rutinaria de homogenidad y estabilidad del producto ya elaborado.

Por tanto el curso de Fisicoquímica Farmacéutica (292), esta ampliamente ligado a los procesos de fabricación industrial de manera tal que, las aplicaciones tratadas a través del tema adquieren importancia para el futuro farmacéutico, y así mismo para la propia industria químico-farmacéutica.

CAPITULO X  
BIBLIOGRAFIA

- 1.- Physical Chemistry for Promedical Students.- Amsdem John  
Page.- 2nd Edition, International Chemical Series.- Mc Graw-  
Hill Book Co., Inc. (1950).
- 2.- Emulsions Theory and Practice.- Becher Paul.- 5<sup>th</sup> Edition,  
Reinhold Publishing Corporation.- (American Chemical Society,  
Monograph Series), (1965).
- 3.- Pharmaceutical Technology.- Parrot L. Eugene.- 2nd Edition,  
Burgess 1970-1971
- 4.- Colloidal Dispersions.- Fischer E. K. .- 2nd Edition, Chapter  
5 .- John Wiley and Sons, New York. (1950).
- 5.- Pharmaceutical dispensing.- Husa J. W. .- 15th Edition,  
chapter 12.- Mc. Publishing, Co., Easton Pennsylvania. (1959)
- 6.- Physical Pharmacy.- Martin N. Alfred and Swarbrick S. James,  
2nd Edition.- Lea-Febeiger.- Philadelphia. (1973).
- 7.- The Theory and Practice of Industrial Pharmacy.- Lachman  
Leon, 2nd Edition.- Lea Febeiger. Philadelphia. (1971).
- 8.- Encyclopedia of chemical Technology.- Kirk-Othmer, 2nd Edi-  
tion, Volume 8.- John Wiley and Sons, Inc. (1965) 117-149.
- 9.- Emulsion Science.- Sherman Philip, 3th Edition Academic  
Press Inc. London L.T.D. (1968).
- 10.- Principles of Emulsion Formation.- Gopal E. S. R. ./ 2nd  
Edition.- Reinhold Publishing Corporation. (1962)
- 11.- Texbook of Biophysical Chemistry.- West E. S..- 2nd Edition  
The Mc Millan Co. New York. (1956).

- 12.- The Art of Compounding.- Jen Kings, Francke; Brecht.- Sperandill, 9th Edition. Mc Graw-Hill, New York, Toronto, London. (1959).
- 13.- Pharmaceutics.- Sandell Erick, 15th Edition.- Stocholm. (1968). (168, 169, 176).
- 14.- Ciencia de los Coloidales.- (Física, Química, y Técnica).- la Edición en español, Gustavo Gil S.A. (1956).
- 15.- Remington's Pharmaceutical Sciences.- Anderson, Bendush, Chase, Gennaro, Gibson, Gramberg, Harvey, King, Martin, Swinyard. 15th Edition. Mack Publishing Co. Easton Pennsylvania. (1975).
- 16.- Viscosity and Measurements of Flow. A Laboratory Handbook of Rheology.- Jan Wazer J. R. Lyons, Kim W.J. and Codwell, R. 4th Edition.- Interscience Publishers. New York. (1963).
- 17.- Torreblanca Senties Ma. Isabel.- Tesis U.N.A.M. Revaloración del curso Teórico-Practico de Físicoquímica Farmacéutica (292); 1973.