

Estudio reológico de emulsiones semisólidas de aplicación cutánea

AMALIA M^a RODRIGUEZ BAYON e INES M^a PAÑOS PEREZ

*Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.*

RESUMEN

En la formulación de formas farmacéuticas de aplicación percutánea, una de las características más importantes a estudiar son las propiedades reológicas, ya que éstas tienen repercusión en la extensibilidad del preparado sobre la piel, su facilidad de aplicación y su adherencia sobre la misma. Todo ello contribuye a la aceptación por parte del paciente de la formulación empleada.

En este artículo se realiza el estudio reológico de tres formulaciones semisólidas (emulsiones A,B y C) para ver las posibles diferencias que existan entre ellas.

La composición de las mismas es similar, sólo difieren en el agente emulsificante, que en el caso de las emulsiones A y B es Tefosé 63® y en la emulsión C es Tween 80® y, en el componente de la fase oleosa, que en las emulsiones A y C es vaselina filante (sólida) y en la emulsión B es vaselina líquida. Todas las emulsiones llevan ácido salicílico (1%) como componente activo.

Para ver las posibles diferencias reológicas que presentan entre ellas se realiza, a temperatura ambiente, la determinación de la viscosidad del preparado utilizando, para ello, un viscosímetro Brookfield de cilindros concéntricos (modelo RTV), aplicando todas las velocidades de cizalla (G) al semisólido. En todos los casos, los resultados indican que el coeficiente de viscosidad depende de la velocidad de cizalla aplicada. Estas determinaciones se llevan a cabo en las emulsiones recién preparadas (tiempo 0), a la semana y al mes de su elaboración, con el fin de observar, no sólo la influencia de los componentes de la formulación en las propiedades reológicas, sino también, la posible influencia del almacenamiento en dichas propiedades.

Con los datos obtenidos se deduce que, de las tres emulsiones ensayadas, la A es la más estable.

Palabras clave: Emulsiones— Aplicación percutánea.— Reología.— Viscosidad.— Almacenamiento.

ABSTRACT

Rheological study of semisolid emulsions for percutaneous application

In the formulation of pharmaceutical forms of percutaneous application, rheological properties are amongst the most important characteristics to be studied, because of its influence upon extensibility, easiness of application, and adherence to the skin, all of which contribute best to patient compliance.

A rheological study on three semisolid formulations (emulsions A, B and C) is carried out in this paper to try to find out possible (rheological) differences between them.

The composition of all three emulsions being similar, they nevertheless differ on the surfactant agent, Tefose 63® in emulsion A and B and Tween 80® in emulsion C, and on the oil agent, white soft Vaseline in emulsions A and C and mineral oil in emulsion B. The active ingredient added to the formulations is salicylic acid (1%).

Viscosity determinations are implemented by using a concentric cylinder Brookfield-RTV viscosimeter and then applying at room temperature all shear rates (G) to the semisolide. In all cases, the results indicate that the coefficient of viscosity depends on the share rate applied.

Viscosity determinations are carried out at emulsion storage times 0 (fresh emulsion), 1 week and 1 month at room temperature in order to find out whether not only the composition of the emulsion, even the storage time has an influence on rheological properties.

From the data, emulsion A was found out to be the most stable of the three.

Key words: Semisolid emulsions.— Percutaneous application.— Rheology.— Viscosity.— Storage.

INTRODUCCIÓN

La absorción percutánea de fármacos depende no sólo de factores fisiológicos, sino también de otros factores inherentes a la propia formulación, como pueden ser la naturaleza y el tipo de excipientes, así como las características reológicas del mismo (1). De modo, que esas características influyen no sólo en la acción del preparado, sino también, en la aceptación del mismo por parte del paciente (2), en su facilidad de aplicación, extensibilidad y adherencia sobre la piel y además, también

influyen en el tiempo de permanencia de la formulación sobre el lugar de aplicación, para lograr que ejerza su acción farmacológica (3).

Por lo tanto, dada la importancia del papel de la reología, ésta debe estar presente en el desarrollo de la formulación del preparado, desde su comienzo hasta el final, así como, en el proceso de fabricación y acondicionamiento, en la evaluación de la estabilidad (4) y en la determinación de la calidad del producto terminado (5).

La reología también se puede aplicar al estudio del envejecimiento de esas formulaciones, comprobando como varían las características de las mismas en el transcurso del tiempo (6). Otra de las propiedades reológicas que puede ser útil para la determinación de la estabilidad de un preparado de aplicación percutánea es la tixotropía; además, esta propiedad nos proporciona información sobre la facilidad de manejo, acondicionamiento, estabilidad e incluso aceptación por parte del paciente (7).

Entre los preparados semisólidos que se utilizan como formas de aplicación percutánea se encuentran algunos tipos de emulsiones, por ejemplo, las cremas. En estos casos, puede ser útil ver el efecto que produce la consistencia del vehículo en la cesión del principio activo del preparado, para así poder predecir o estimar su posible absorción a través de la piel, lo cual nos daría una idea de su biodisponibilidad (7,8).

Por todo lo anteriormente expuesto, el objetivo del presente trabajo es el estudio reológico de tres formulaciones semisólidas de aplicación cutánea. En todos los casos se trata de emulsiones (cremas) óleo-acuosas (O/A).

MATERIALES Y METODOS

Todos los productos empleados son de grado analítico y se utilizan tal y como se reciben, sin posterior purificación. Estos productos son:

Vaselina filante (Montplet & Esteban, Barcelona)

Vaselina líquida y Tween 80[®] (Panreac Química, S.A., Barcelona)

Labrafil M-2130-CS[®], Tefosé 63[®], y Labrafil M-1944-CS[®] (Gatefossé España, S.A., Madrid)

Ácido salicílico (Merck , Darmstadt, Alemania)

Agua destilada, calidad Milli-Q (Waters, Madrid)

Labrafil M-2130-CS[®]: glicéridos saturados poliglicosolados de aceite de palma hidrogenado.

Labrafil M-1944-CS[®]: ésteres PEG-6 de aceites de la semilla del albaricoque.

Tefosé 63[®]: estearato de PEG-6, glicol cetoestearato y estearato de PEG-32.

Tween 80[®]: monooleato de polioxietilen (20) sorbitan. Atlas Chemical.

1.- Formulaciones

La composición de las distintas emulsiones empleadas en el estudio se recoge en la tabla 1.

TABLA 1. *Composición de las emulsiones*

	<i>Emulsión A</i>	<i>Emulsión B</i>	<i>Emulsión C</i>
1. Vaselina filante	40 %	-	40 %
1. Vaselina líquida	-	40 %	-
2. Labrafil M-2130-CS [®]	10 %	-	10 %
2. Labrafil M-1944-CS [®]	-	10 %	-
3. Tefosé 63 [®]	5 %	5 %	-
3. Tween 80 [®]	-	-	5 %
4. Agua destilada c.s.p.	100 %	100 %	100 %
5. Acido salicílico	1 %	1 %	1 %

Modus operandi:

Para obtener las distintas emulsiones se sigue un protocolo estandarizado (9) en el que se han introducido ligeras modificaciones. En general, el procedimiento que se sigue es:

- 1. Emulsión A:** Fundir en un vaso de precipitados, que se encuentra en un baño termostatzado a 80°C, los componentes 1, 2 y 3. Una vez fundidos disolver, en esa mezcla líquida, el ácido salicílico. Añadir el agua destilada calentada a 80°C. Emulsionar y homogeneizar a 20.000 r.p.m. durante un minuto, y a 6.000 r.p.m. durante los dos minutos siguientes (Polytron PT-3000). Dejar reposar durante 30 minutos a temperatura ambiente y volver a homogeneizar a 6.000 r.p.m. durante dos minutos. De este modo se obtiene una emulsión semisólida, cremosa, de aspecto agradable.
- 2. Emulsión B:** Se sigue el mismo procedimiento anterior, pero en este caso, la emulsión se obtiene agitando a 3.000 r.p.m. durante 8 minutos; a continuación, se introduce en un baño de agua fría y se agita a 2.000 r.p.m. durante 5 minutos y, a 1.000 r.p.m. durante 2 minutos más; así se obtiene una emulsión cremosa de menor consistencia que la anterior.
- 3. Emulsión C:** Se prepara de la misma forma que la emulsión A, pero en el presente caso los componentes sólidos de la fase oleosa (vaselina filante y Labrafil M-2130-CS) se funden juntos, en el mismo vaso, a 72°C. La emulsión que se obtiene es semisólida, cremosa, de consistencia semejante a la primera, pero de aspecto no tan blanco, ni brillante.

De cada formulación se preparan 200 g., que se almacenan a temperatura ambiente y en la oscuridad, en los mismos vasos de vidrio en los que se obtiene cada emulsión.

2.- Ensayos

1. Caracteres organolépticos

Los caracteres organolépticos se determinan mediante observaciones visuales.

2. Determinación del signo de la emulsión

La determinación del signo de cada emulsión preparada, se realiza por los métodos del colorante y de la gota (10).

3. Determinación de las propiedades reológicas

La determinación de las propiedades reológicas se realiza, a temperatura ambiente, utilizando un viscosímetro de cilindros concéntricos (Brookfield-RTV), aplicando todas las velocidades de cizalla (G) que puede imprimir el aparato: 0,5 - 1,0 - 2,5 - 5,0 - 10,0 20,0 - 50,0 y 100,0 r.p.m.

Con objeto de no introducir modificaciones en ese sistema, y al igual que hacen otros autores (5,11), las determinaciones reológicas se llevan a cabo sin transvasar el semisólido, sino directamente en los mismos vasos en que se obtiene cada emulsión, siguiendo un protocolo estandarizado (12) que, básicamente, consiste en colocar en el viscosímetro la varilla adecuada a la viscosidad de cada emulsión y una vez acoplada la aguja, someter al semisólido, durante dos minutos, a cada una de las velocidades de cizalla, comenzando por la velocidad más baja (G = 0,5 r.p.m.) y finalizando por la más alta (G = 100 r.p.m.).

Las viscosidades correspondientes a cada velocidad (G) se calculan a partir de las lecturas del dial del viscosímetro, utilizando los factores de transformación correspondientes a la aguja empleada en el ensayo, la n^o 6 para la emulsión A, la n^o 4 para la B y la n^o 7 para la C (13). Después, a partir de los datos de viscosidad, se realiza el cálculo de los valores correspondientes de fuerza de cizalla (F), simplemente, aplicando la ecuación $F = \eta \cdot G$.

Al representar esos valores de fuerza de cizalla (F) frente a sus correspondientes velocidades de cizalla (G), se obtiene la curva ascendente del reograma. Para calcular los valores del trazado

descendente, se opera del mismo modo que se acaba de describir, pero comenzando por la velocidad más alta ($G = 100$ r.p.m.) y finalizando por la más baja ($G = 0,5$ r.p.m.). De esta forma se obtiene el reograma completo, característico de cada una de las formulaciones elaboradas.

Estos reogramas se obtienen, no sólo para las emulsiones recién preparadas (tiempo 0), sino que también se realizan esas determinaciones, después de transcurrir una semana y un mes de almacenamiento a temperatura ambiente y en la oscuridad.

En nuestro caso, la primera determinación (tiempo 0) se realiza después de dejar 24 horas en reposo la emulsión recién preparada, con objeto de permitir que el sistema se estabilice; otros autores emplean también ese tiempo con el mismo fin (14,15); sin embargo, hay otros que dejan transcurrir 48 horas para que la emulsión se estabilice totalmente antes de realizar los ensayos reológicos (16).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Características organolépticas y tipo de emulsión.

Todas las preparaciones obtenidas son semisólidos, de textura cremosa y de aspecto más o menos brillante, muy agradable. Su color es blanquecino o ligeramente marfileño. Inodoras o con un ligero olor, típico de los componentes grasos de cada formulación y, en todos los casos, son emulsiones de fase externa acuosa (O/A).

Recién preparadas, las emulsiones A y C, tienen una consistencia similar, prácticamente iguales a simple vista, aunque la A tiene un color algo más blanco. Además, las características organolépticas observadas no se modifican a lo largo del período de almacenamiento estudiado. Sin embargo, la emulsión B se distingue de las dos anteriores por ser menos viscosa, lo que le confiere menor estabilidad. Al poco tiempo de su preparación se observa separación de fases pero, con una simple agitación, el sistema se recupera. En todos los casos el tipo de emulsión (O/A) se mantiene a lo largo del almacenamiento.

Estudios reológicos

Con objeto de caracterizar el tipo de flujo, el perfil estructural y la estabilidad de cada emulsión, se representan en ordenadas los valores de fuerza de cizalla (F) y las velocidades de cizalla (G) en abcisas, para obtener los correspondientes reogramas.

1. Emulsión A

Con los datos obtenidos a tiempo 0, a una semana, y a un mes de almacenamiento de esta emulsión a temperatura ambiente, se construyen los reogramas de la Figura 1.

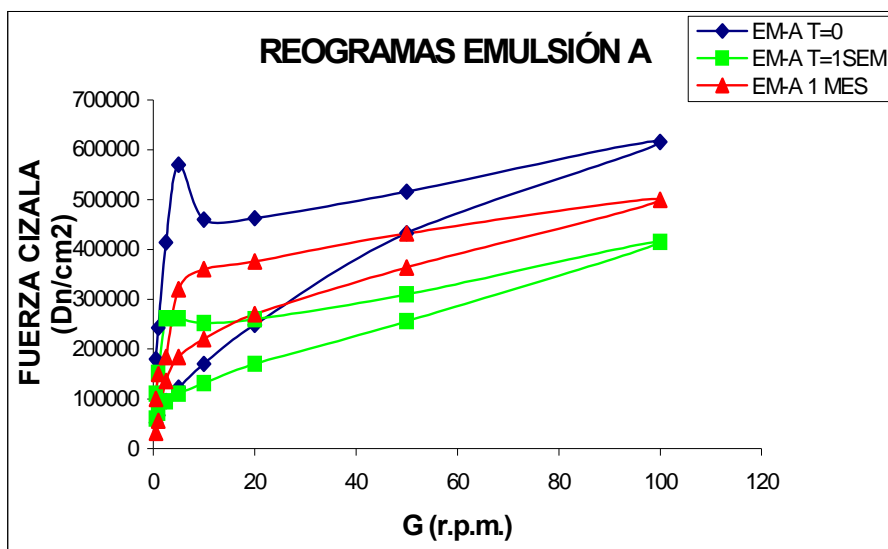


FIGURA 1.- Reogramas de la emulsión A a distintos tiempos de envejecimiento

Al observar estos reogramas, se deduce que la emulsión A es un sistema no-Newtoniano, que presenta un flujo plástico-pseudoplástico con tixotropía: las curvas ascendente y descendente no coinciden, describen un ciclo de histéresis que define el grado de tixotropía que presenta el sistema. Además, la curva ascendente de esos reogramas muestra un espolón, que indica la diferencia que existe entre la modificación lenta de

la estructura del sistema, y la desorganización de la misma. En la literatura también se pueden encontrar reogramas que presentan espolones como los de esta emulsión, característicos de muchos de estos sistemas semisólidos (14,16).

Al estudiar el reograma obtenido a tiempo 0 (Figura 1), se observa la presencia de un espolón de flujo (*spur*) que se corresponde con un valor de fuerza de cizalla de 57×10^2 dinas/cm². Sin embargo, al cabo de una semana, ese espolón disminuye hasta un valor de $26,2 \times 10^2$ dinas/cm² y, prácticamente, desaparece al mes de almacenamiento a temperatura ambiente y en la oscuridad.

En cuanto al valor de cesión (*yield value*) que presenta esta formulación, se observa, que también disminuye durante el almacenamiento, desde un valor de 18×10^2 dinas/cm², obtenido a tiempo 0, hasta los 10×10^2 dinas/cm², correspondientes a los ensayos de la formulación al cabo del mes de su almacenamiento.

2. Emulsión B

Los resultados obtenidos al realizar los mismos ensayos anteriores con la emulsión B se muestran en la Figura 2, donde se representan los reogramas correspondientes a los tiempos de: 0 días, una semana y un mes de almacenamiento de la emulsión B a temperatura ambiente.

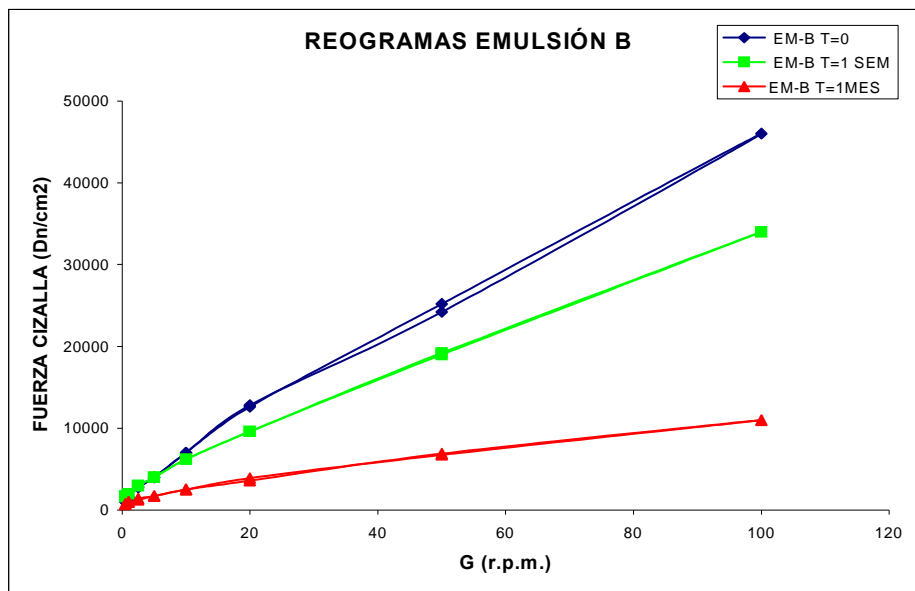


FIGURA 2.- Reogramas de la emulsión B a distintos tiempos de envejecimiento.

Al observar esos reogramas se deduce, que la emulsión B, al igual que ocurría en el caso de la emulsión A, es un fluido no Newtoniano que presenta un flujo pseudoplástico con una ligera tixotropía en la emulsión recién preparada ($T = 0$), que se hace mínima con el transcurso del tiempo de almacenamiento; pero a diferencia de lo que ocurre con la emulsión A, el tipo de reograma que se obtiene es mucho más sencillo, no muestra espolones, ni modificaciones con el almacenamiento (Figura 2).

En cuanto a la fuerza de cizalla que se necesita aplicar para que el sistema comience a fluir (*yield value*), los valores que se obtienen no disminuyen con el almacenamiento, como en el caso de la emulsión A, sino que, al principio aumentan, desde un valor de 10 dinas/cm² ($T = 0$) hasta 17,5 dinas/cm² ($T = 1$ semana) y, luego, después de transcurrir un mes de almacenamiento, disminuye hasta un valor de 7 dinas/cm².

3) Emulsión C

Los resultados obtenidos al realizar los ensayos reológicos con la emulsión C se muestran en la Figura 3, donde se representan los reogramas obtenidos a los tiempos de almacenamiento de: 0 días, 1 semana o un mes.

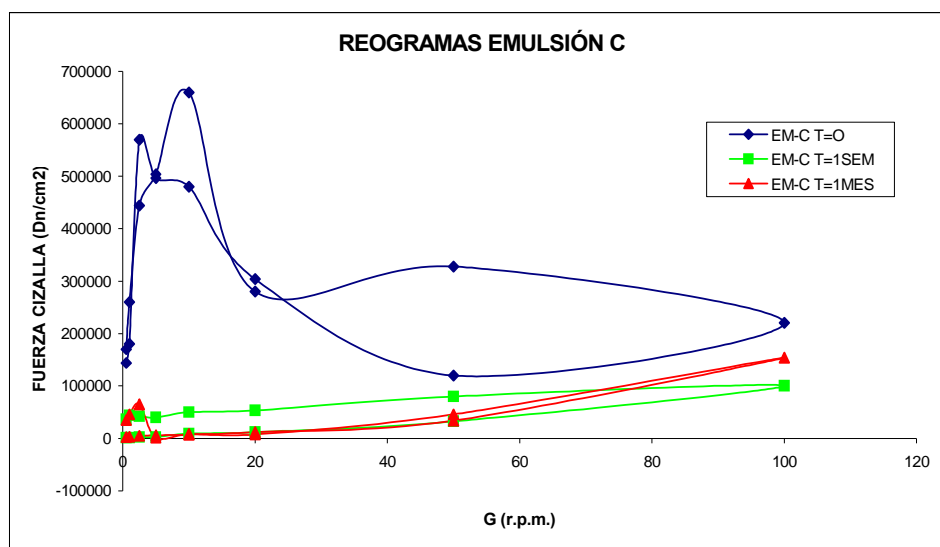


FIGURA 3. Reogramas de la emulsión C a distintos tiempos de envejecimiento.

Al observar estos reogramas se deduce que, como en los dos casos precedentes, la emulsión C, es un fluido no Newtoniano que presenta flujo plástico-pseudoplástico, con tixotropía, mucho más acusada en la emulsión recién preparada y mínima al cabo del mes de almacenamiento.

Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con la emulsión A, y sobre todo con la emulsión B, el tipo de reograma que se obtiene con la emulsión C recién preparada es más complicado e inusual que todos los anteriores; aparecen entrecruzamientos de las curvas ascendente y descendente del reograma, en sentido inverso a las agujas del reloj. No obstante y a pesar de todo lo expuesto, en la literatura también aparecen descritos reogramas de estas características (14,15,17).

Al estudiar detenidamente ese reograma, se observa que, en esas curvas, aparecen dos espolones. El primero, espolón de flujo (*spur*), se produce en el trazado ascendente, a una velocidad de cizalla $G = 10$ r.p.m. y un valor de fuerza de cizalla de $F=66 \times 10^2$ dinas/cm². El segundo, se produce en el trazado descendente, a una velocidad de cizalla de 2,5 r.p.m. y una fuerza de cizalla de 57×10^2 dinas/cm².

Al ser el primer espolón (*spur*) tan acusado, indica que se produce una gran desorganización en la estructura del sistema al aplicar la velocidad de cizalla de 10 r.p.m. Al comparar los valores con los de la emulsión A, que es la única de las dos comentadas que presenta espolones en sus reogramas, se observa que, para el mismo tiempo de envejecimiento ($T=0$, recién preparada la emulsión), los valores correspondientes son: $G = 5$ r.p.m y $F= 57 \times 10^2$ dinas/cm², ambos inferiores a los de la emulsión C.

Sin embargo, ese sistema evoluciona de tal forma que, con el paso del tiempo, la emulsión C presenta reogramas mucho más sencillos, sin entrecruzamiento de las curvas ascendente y descendente, aunque en todos los casos se mantiene el espolón de flujo (*spur*); aún así, su valor disminuye hasta 44×10^2 dinas/cm² o 40×10^2 dinas/cm², al cabo de, respectivamente, una semana o un mes de almacenamiento. La emulsión A evoluciona de una forma similar a la C: con una disminución, e incluso desaparición del espolón de flujo al mes del almacenamiento. La magnitud de éste (26×10^2 dinas/cm² a $T=1$ semana) es prácticamente la mitad del correspondiente valor de C (44×10^2 dinas/cm²).

Con respecto al valor de cesión (*yield value*) que presenta la emulsión C, se observa que, al igual que sucede con la emulsión A, disminuye con el almacenamiento, siendo sus valores: 17×10^2 dinas/cm² para la emulsión recién preparada; $3,6 \times 10^2$ dinas/cm² al cabo de la semana y 3×10^2 dinas/cm² al mes de envejecimiento. Además, también se aprecia que, a partir de la semana de almacenamiento, de todas las emulsiones ensayadas, la C es la que presenta los valores de cesión más bajos.

Asimismo, se puede apreciar que el tipo de flujo que presentan las tres emulsiones no se modifica durante su envejecimiento; en todos los casos presentan un comportamiento de fluido no-Newtoniano y al aplicar

la ley de Ostwald (18) a los datos correspondientes a los distintos tiempos de almacenamiento, se obtienen valores de índice de flujo inferiores a uno, que confirman el comportamiento pseudoplástico de estas emulsiones (Tabla 2).

TABLA 2. *Índices de flujo, en función del tiempo de almacenamiento, obtenidos al aplicar la ley de Ostwald.*

<i>Tiempo (días)</i>	Emulsión A	Emulsión B	Emulsión C
0	0,46926	0,71526	-
7	0,34393	0,57629	0,82681
30	0,48651	0,51267	0,45774

Con la emulsión B se aprecia, al igual que ocurre con la emulsión A, que el tipo de flujo no se modifica durante el almacenamiento ya que, en todos los casos, presenta un comportamiento de fluido no-Newtoniano; además, la aplicación de la ley de Ostwald a los datos correspondientes a los distintos tiempos de almacenamiento, proporciona valores de índice de flujo (Tabla 2), que aunque mayores a los obtenidos con la emulsión A, son inferiores a uno, lo que confirma la característica de pseudoplasticidad de la emulsión B. No obstante, al contrario de lo que sucede con la emulsión A, en que el índice de flujo sufre poca variación con el almacenamiento, en la B, se aprecia una disminución de ese índice en el transcurso del tiempo.

A diferencia de lo que ocurre con las emulsiones A y B, en la C, los resultados obtenidos a tiempo 0 al aplicar la ley de Ostwald, no se ajustan a esa ley, por lo que en la Tabla 2, no aparece recogido el valor de índice de flujo correspondiente a la emulsión C recién preparada. No obstante, al evolucionar ese sistema con el tiempo se obtienen reogramas más sencillos que permiten aplicar la ley de Ostwald y obtener los índices de flujo correspondientes a la semana y al mes de almacenamiento de la

emulsión C (Tabla 2). En ambos casos, por ser esos índices inferiores a uno, se confirma el carácter pseudoplástico de esta emulsión.

Del mismo modo, al aplicar la mencionada ley de Ostwald a los datos experimentales obtenidos con las tres emulsiones, se tienen valores de consistencia comprendidos entre, aproximadamente, 2 y 3 Poises, cuando se ensaya la emulsión A; el valor mayor (2,8 Poises) corresponde a la emulsión recién preparada ($T=0$) y el menor (2,2 Poises) a la misma después de una semana de almacenamiento. Esa consistencia se mantiene, prácticamente constante, a lo largo del resto del tiempo, ya que, al cabo del mes el valor de consistencia es de 2,3 Poises que, aunque ligeramente superior al anterior, no difiere mucho de él.

Asimismo, si se sigue el mismo procedimiento con los datos experimentales de la emulsión B representados en los reogramas de la Figura 2, se obtienen valores de consistencia inferiores a los obtenidos con la emulsión A y, a diferencia de lo que ocurre con aquélla, no se mantienen constante a lo largo del almacenamiento, sino que, también, disminuyen al envejecer el sistema, aunque esa disminución sea mínima en la primera semana de almacenamiento de la emulsión B.

Los valores de consistencia que se obtienen al ensayar esta emulsión son: 0,89 Poises ($T=0$); 0,87 Poises ($T=1$ semana) y 0,47 Poises ($T=1$ mes), que comparados con los correspondientes a la emulsión A para esos mismos tiempos (2,8 - 2,2 y 2,3 Poises, respectivamente), nos indican que la emulsión B es 3 veces menos consistente que la A recién preparada, y 5 veces menos, después de un mes de almacenamiento de ambas emulsiones a temperatura ambiente.

También, mediante la aplicación de la ley de Ostwald, se determinan los valores de consistencia de la emulsión C durante el almacenamiento; esos valores son: 0,95 Po, a la semana y 1,09 Po al mes de preparada. Al compararlos con los obtenidos, a esos mismos periodos de almacenamiento, con la emulsión A (2,2-2,3 Po) y con la B (0,87-0,47 Po), se ve que, aunque los de la C son inferiores a los de la emulsión A y superiores a los de la B, a diferencia de lo que ocurre con esas dos emulsiones, el valor de consistencia de la emulsión C aumenta claramente durante el almacenamiento.

Las tres emulsiones estudiadas presentan tixotropía, definida por el bucle de histéresis que describen las curvas ascendentes y descendentes de los reogramas de todos los casos ensayados.

Como se puede observar en esos reogramas, la tixotropía es máxima en el inicio del almacenamiento, por ello a ese valor se le asigna el 100%, pero decrece rápidamente con el tiempo (Tabla 3); así, por ejemplo, la emulsión A, a la semana de preparada, sufre un brusco descenso en el valor de tixotropía (51%), para al cabo del mes de almacenada, recuperarla hasta alcanzar un valor de 56% con respecto al inicial.

TABLA 3. *Comparación de la Tixotropía de las emulsiones ensayadas.*

Tiempo (días)	Emulsión A	Emulsión B	Emulsión C
0	0,14754 (100%)	0,01448 (100%)	0,15203 (100%)
7	0,07579 (51%)	0,00999 (68%)	0,04706 (31%)
30	0,08345 (56%)	0,00871 (61%)	0,03248 (21%)

Igualmente, si se compara la emulsión A con la B, y se observan los valores de tixotropía que aparecen recogidos en la Tabla 3, al ser los correspondientes a la emulsión B tan bajos nos indican que esa emulsión apenas presenta tixotropía, hecho que se puede también constatar al observar los reogramas de la Figura 2. Sin embargo, aunque la escasa tixotropía que presenta la emulsión B disminuye durante el almacenamiento, no lo hace de una forma tan brusca como en la emulsión A, ya que la B al mes de almacenada aún conserva más de un 60% de la tixotropía inicial, valor superior al correspondiente a la emulsión A (56%) para el mismo periodo de almacenamiento.

De las tres emulsiones ensayadas la C es la que presenta el mayor valor de tixotropía en el inicio del almacenamiento (0,15203), pero también es la que sufre un descenso más brusco de éste durante el

envejecimiento; así, a la semana de preparada el valor de tixotropía es 0,04706, que representa un 31% con respecto al valor inicial y, desciende hasta un 21% (0,03248) después de un mes de almacenada a temperatura ambiente y en la oscuridad (Tabla 3).

Para comparar las propiedades reológicas de las tres emulsiones estudiadas se realizan distintas representaciones gráficas.

En la Figura 4, se representan en forma de histogramas los valores de tixotropía que aparecen recogidos en la Tabla 3 y que corresponden a los resultados obtenidos al ensayar las emulsiones A, B y C a los distintos tiempos de almacenamiento: recién preparada la emulsión (T=0 días), a la semana o después de transcurrido un mes de almacenamiento a temperatura ambiente y al abrigo de la luz.

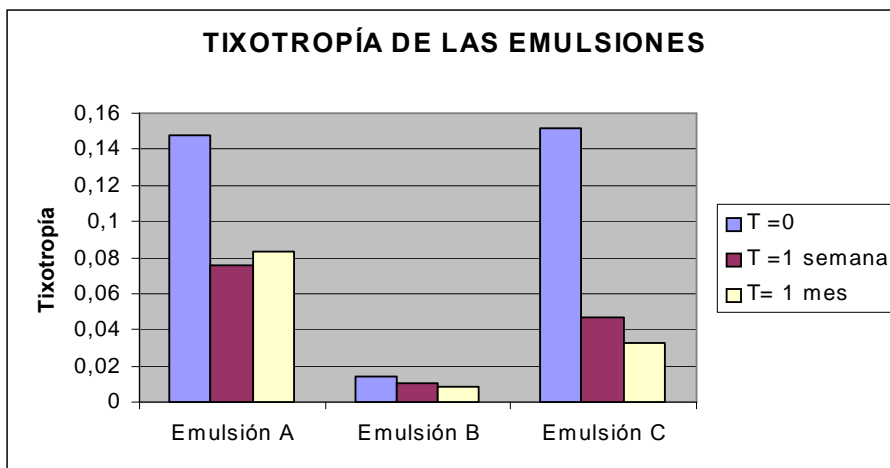


FIGURA 4.- *Tixotropía de las distintas emulsiones ensayadas a los distintos tiempos de envejecimiento.*

Como se aprecia en esa figura 4, y se acaba de comentar, la máxima tixotropía la muestra la emulsión C y la mínima la B, ambas recién preparadas y, aunque en las dos emulsiones se observa una disminución de la tixotropía con el almacenamiento, en la C, que llega a perder más de un tercio del valor inicial, ese descenso de tixotropía es mucho más brusco que en la B. Sin embargo, eso no ocurre con la

emulsión A ya que, después del descenso de tixotropía de la primera semana, el sistema se recupera y mantiene su tixotropía durante el resto del tiempo de almacenamiento estudiado.

Por otro lado, al ser las emulsiones estudiadas fluidos no-Newtoniano la viscosidad no es constante, sino que es una viscosidad aparente (η_{ap}), que depende de la velocidad de cizalla que aplique el viscosímetro, en cada momento, a la formulación: $\eta_{ap} = f(G)$.

En todos los casos estudiados, la viscosidad disminuye al aumentar la velocidad de cizalla aplicada sobre cada una de las emulsiones. Luego, si se quieren comparar valores de viscosidad, para los distintos tiempos de almacenamiento o, para distintas emulsiones o formulaciones, habrá que especificar las condiciones de temperatura de trabajo y velocidad de cizalla aplicada por el viscosímetro y utilizadas en el cálculo de esa viscosidad aparente.

En la Figura 5 se representa la evolución de la viscosidad aparente de cada una de las emulsiones estudiadas a lo largo del tiempo de almacenamiento.

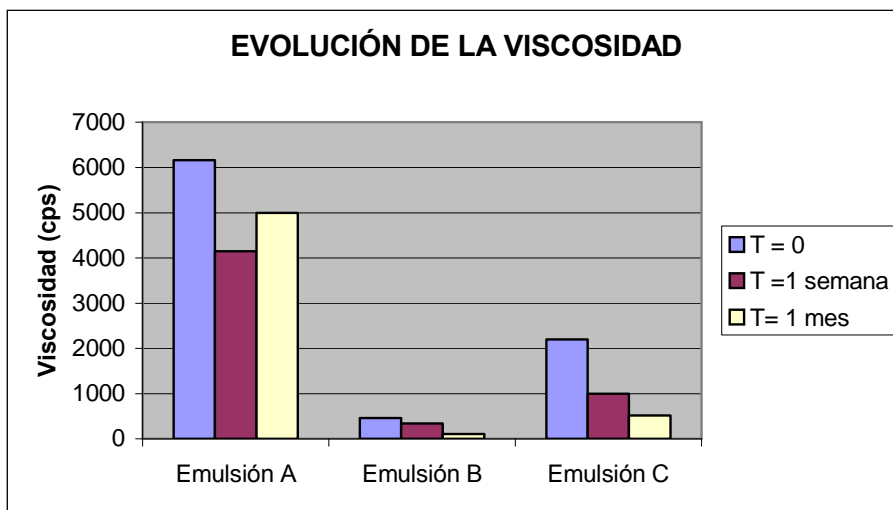


FIGURA 5.- Comparación de la evolución de la viscosidad (cps) de las emulsiones ensayadas, a los distintos tiempos de almacenamiento, cuando son sometidas a una velocidad de cizalla $G = 100$ r.p.m.

Esas viscosidades se obtienen como resultado de la aplicación, sobre cada una de las emulsiones estudiadas, de una velocidad de cizallamiento, $G=100$ r.p.m, que es la máxima velocidad que se puede aplicar con este tipo de viscosímetro. Como se ve, las formulaciones B y C evolucionan durante su almacenamiento hacia una disminución de su viscosidad, mientras que la emulsión A, por el contrario, experimenta un aumento de la misma con el almacenamiento.

CONCLUSIONES

La emulsión A es la que presenta una menor variación en los índices de consistencia y flujo durante el almacenamiento, seguida de la B y la C.

La emulsión B es la que menos modificaciones en el flujo presenta a lo largo del almacenamiento, seguida de la emulsión A y de la C, que es la que tiene los reogramas más complicados y dispares entre sí, ya que en la primera semana de almacenamiento sufre modificaciones profundas, pero transcurrido ese tiempo, se estabiliza y los reogramas obtenidos son más sencillos y semejantes entre sí.

A pesar de que la emulsión B es a simple vista la más inestable, y es la que presenta menores valores de viscosidad y tixotropía, la inestabilidad que posee es reversible, por lo que podría seguir utilizándose sin problemas. Además, aunque la tixotropía que presenta es muy baja, es la que muestra menos modificaciones de este parámetro reológico, seguida de la A y de la C.

No obstante todo lo expuesto, debido a su elevada viscosidad, la emulsión más estable al envejecimiento es la A.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a Gatefossé España, S.A. el suministro de los excipientes: Labrafil M-2130-CS y M-1944-CS, y Tefosé 63, de forma gratuita.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) ZATZZ, J.L. (1993) *Skin Permeation-Fundamentals and Application*. Allured Publishing Corp. Wheaton, IL (USA).
- (2) BLOCK, L.H. (1989) "Emulsions and Microemulsions" en *Pharmaceutical dosage forms: Disperse systems*. Vol 2. Editado por H.E. Lieberman, M.M. Rieger y G.S. Banker. Marcel Dekker. Nueva York, NY (USA).
- (3) WELIN- BERGER, K.; NEELISEN, J.A.M. Y BERGENSTAHL, B. (2001) *Eur. J. Pharm. Sci.* 13: 309- 318.
- (4) GONSALVES DOS SANTOS, D.F.; GUEDES BAHIA, M.F. Y LOPES SILVA, J.A. (2002) *Anal. Real Acad. Nac. Farm.* 68: 251-265.
- (5) JIMÉNEZ SORIANO, M.M.; FRESNO CONTRERAS, M.J. Y SELLES FLORES, E. (1996) *Boll. Chim. Farm.* 135 (6): 364-373.
- (6) MOES, A.J. (1983) "Propietes des emulsions: Rhéologie, granulométrie, influence de différents facteurs" en *Galenica 5: Les systèmes dispersées*. Editado por F. Puisieux y M. Séller. Técnica et documentation. Lavoisier. París (Francia).
- (7) TAKAMURA, A.; ISHII, F.; NORO, S. Y KOISHI, M. (1984) *J. Pharm. Sci.* 73: 676-681.
- (8) BARRY, B.W. (1983) *Dermatological Formulations*. Marcel Dekker. Nueva York, NY (USA).
- (9) FRANCO GIL, M.E. Y RODRÍGUEZ BAYÓN, A.M. (1994) *Eur. J. Pharm. Sci.* 2: 186.
- (10) RAWLINS, E.A. (1977) *Textbook of Pharmaceutics*. 8ª edición. Baillière Tindall. Londres (UK)
- (11) MARQUARDT, D.; PEDRUSIO, R.; HERZOG, B. Y SUCKER, H. (1997) *Pharm. Dev. Techn.*, 2 (2): 123- 133.
- (12) RODRÍGUEZ BAYÓN, A.M. (1989) *Difusión y envejecimiento de pomadas-emulsión*. Universidad Complutense de Madrid. Madrid.
- (13) BROOKFIELD. Engineering Laboratories. *Manual de instrucciones*. Stoughton, MA (USA).
- (14) DAVIS, S.S. (1969) I. *J. Pharm. Sci.* 58 (4): 412- 417 y II. *J. Pharm. Sci.* 58 (4): 418- 421.
- (15) BARRY, B.W. Y GRACE, A.J (1971) *J. Pharm. Sci.* 60 (6): 814-820.

- (16) FRESNO CONTRERAS, M.J.; JIMÉNEZ SORIANO M.M., Y SELLES FLORES, E. (1997) *Ann. Pharm. Fr.* 55 (4): 174-180.
- (17) CEREZO, A. Y EL HALABI, M.K. (1983) Actas II Congreso Internacional de Ciencias Farmacéuticas. Vol. 3: Farmacia Industrial. Barcelona, p. 1007.
- (18) PORÉ, J. (1992) Emulsions. Microemulsions. Emulsions Multiples. Editions Techniques des Industries des Corps Gras. Neuilly (Francia).