

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA
FARMACÉUTICA

**ESTUDIO COMPARATIVO DE
LA ELABORACIÓN DE
FÓRMULAS MAGISTRALES
SEMISÓLIDAS OBTENIDAS
POR AGITACIÓN MANUAL Y
MEDIANTE UN SISTEMA DE
AGITACIÓN MECÁNICA**

Memoria presentada para optar
al grado de Doctor por:

ENRIQUE ALÍA FERNÁNDEZ-MONTES

Directora :

Dra. M^a PALOMA BALLESTEROS PAPANTONAKIS

Madrid, Junio-2007

AGRADECIMIENTOS

Tengo que manifestar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que durante todo este tiempo me han apoyado en el desarrollo del presente trabajo:

En primer lugar a mi directora de tesis, Dra. Dña. M^a Paloma Ballesteros Papantonakis, por su dedicación, sus buenas ideas y su gran paciencia a la hora de las correcciones.

Al Dr. D. José Luís Lastres, director del departamento durante la primera parte de esta tesis, por darme todas las facilidades para el desarrollo de la misma.

A la Dra. Dña. Irene Molina Martínez, directora del departamento actual por permitirme la lectura de esta tesis.

A los profesores que he tenido en los distintos cursos de doctorado por su gran nivel docente y por inducirme a tener espíritu investigador.

A todos los demás profesores y compañeros del departamento por su constante apoyo.

A mi mujer, a mi hijo y a mis padres por el constante apoyo moral que me han dado en todo momento, sin ellos no hubiera empezado a desarrollar este trabajo.

DEDICATORIA

A mi padre, que desgraciadamente ya no está entre nosotros. Unos días antes de fallecer me decía: “ánimo, hijo, pronto serás el Dr. Alía...” Recuerdo con sumo agrado que siempre que llegaba de la Facultad me llamaba por teléfono y se interesaba por mis investigaciones. Siempre estuvo a mi lado animándome constantemente para sacar adelante esta tesis. Ya es nuestra, papá.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	8
OBJETIVO Y PLANTEAMIENTO	20
PARTE TEÓRICA	23
CAPÍTULO I. ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA AGITACIÓN MANUAL EN LA ELABORACIÓN DE FÓRMULAS MAGISTRALES SEMISÓLIDAS	24
Uillaje empleado	25
Velocidad de agitación	26
Incorporación de principios activos	27
CAPÍTULO II. ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA AGITACIÓN MEDIANTE MÉTODOS MECÁNICOS EN LA ELABORACIÓN DE FÓRMULAS MAGISTRALES SEMISÓLIDAS	32
Razones del uso de los agitadores mecánicos	33
Factores a tener en cuenta en la elaboración de fórmulas magistrales semisólidas empleando métodos mecánicos de agitación	33
Velocidad de agitación	33
Tipo de varilla utilizada	34
Introducción de aire: formación de microburbujas de aire ..	34
Volumen de formulación	35
Sistemas de agitación mecánica en la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales semisólidos	35

Batidoras manuales domésticas	35
Agitador magnético	35
Agitador HeildolpH®	36
Agitador Silverson®	37
Agitador Unguator®	39
Descripción del sistema agitador Unguator®	39
Fases de la elaboración de semisólidos	44
Incorporación de los distintos componentes del semisólido a elaborar en el recipiente	47
Ventajas e inconvenientes del sistema agitador Unguator®	50
PARTE EXPERIMENTAL	52
CAPÍTULO III. MATERIAL Y MÉTODOS	53
Material	54
Relación de los principios activos y excipientes empleados	54
Formulaciones propuestas	61
Utillaje	63
Metodología general	64
Procedimientos generales de elaboración	64
Elaboración mediante método de agitación manual	64
Elaboración mediante el sistema agitador Unguator®	69
Métodos analíticos	69

Análisis de los caracteres físicos y organolépticos de las distintas formulaciones recién elaboradas	69
Observación microscópica	69
Determinación del pH	70
Determinación del signo en emulsiones	70
Determinación de la consistencia	71
Determinación de la extensibilidad	73
Distribución del tamaño de los glóbulos de la fase interna en emulsiones	74
Aspecto externo de los semisólidos conservados a 40 °C durante un mes	75
Aspecto externo de los semisólidos a temperatura ambiente al cabo de 2 años	75
CAPÍTULO IV. RESULTADOS	77
Emulsión base de Beeler obtenida por agitación manual y mecánica	78
Incorporación de principio activo a la formulación (ácido salicílico)	88
Emulsión A/O no iónica obtenida por agitación manual y mecánica	100
Incorporación de principio activo a la formulación (ictiol)	110
Emulsión utilizando una base comercial (base I-200®) obtenida por agitación manual y mecánica	113

Incorporación de principios activos a la formulación (mentol y alcanfor)	120
Emulsión A/O con lanolina y vaselina obtenida por agitación manual y mecánica	127
Incorporación de principio activo a la formulación (urea) ..	138
Gel de Carbopol® obtenido por agitación manual y mecánica	141
Incorporación de un principio activo de carácter ácido a la formulación (ácido láctico)	147
Incorporación de un aceite a la formulación: obtención de oleohidrogeles	152
Gel de Jaguar hp8® obtenido por agitación manual y mecánica	157
Incorporación de principio activo a la formulación (aluminio clorhidróxido)	163
CONCLUSIONES	166
BIBLIOGRAFÍA	169

INTRODUCCIÓN

A pesar de la decadencia de la formulación magistral en la década de los 50 debido al gran auge de la industria farmacéutica, se intuye su resurgir en los 70 y se consolida en los 90 teniendo un gran protagonismo en el presente siglo. Varios son los factores que han influido en dicha consolidación:

1. Especialización y rigor científico del farmacéutico en dicho campo. Del “hágase según arte” o “mézclese y hágase” de antaño tan socorrido para todo farmacéutico, se pasa a una total especialización del mismo en la elaboración de fórmulas magistrales. Prácticamente hoy en día sólo los farmacéuticos con los conocimientos suficientes elaboran fórmulas magistrales con una óptima calidad.
2. Apoyo e interés docente por parte de las Universidades y Colegios Oficiales de farmacéuticos. Desde hace algunos años la formulación magistral entra a formar parte como asignatura cuatrimestral en la carrera de farmacia, denominándose: Formulación magistral y oficial. También otra nueva asignatura cuatrimestral denominada Dermofarmacia, complementa en algunos de sus temas ciertos conocimientos sobre formulación magistral. Lo mismo ocurre con la asignatura clásica, Farmacia galénica.
3. Abundante bibliografía. Es a partir de la década de los 80 en donde hay un aumento bastante considerable de publicaciones sobre formulación magistral (libros, revistas científicas, tesis, páginas web, etc.). Dicho incremento bibliográfico estimula y forma al farmacéutico. También hay que señalar la existencia cada vez mayor de publicaciones destinadas al médico prescriptor

(manuales dermatológicos, libros de atención primaria, pediatría, etc.) en donde se indican fórmulas magistrales específicas, consideraciones galénicas de los excipientes y principios activos prescritos, formas de prescripción, etc.

4. Necesidad de tratamientos individualizados por falta de especialidades farmacéuticas o adecuación de dosis. En algunas ocasiones el médico prescriptor opta por vehicular un principio activo a una concentración inexistente en una especialidad farmacéutica. Esto lo puede lograr exclusivamente mediante su formulación magistral. Un ejemplo ilustrativo se puede encontrar en la formulación magistral de ácido retinoico en emulsión O/A al 0,5 % para el tratamiento de la psoriasis. Comercialmente se puede encontrar al 0,025 y 0,05 % pero no al 0,5 %.

5. Empleo de principios activos con precaria estabilidad para ser comercializados en medicamentos industrializados. A la industria farmacéutica no le es rentable la formulación de un principio activo cuyo periodo de validez sea de unos pocos meses. La única alternativa es su formulación magistral extemporánea. Un claro ejemplo puede encontrarse en la formulación de ciclosporina en aceite de oliva en forma de suspensión extemporánea para el tratamiento del liquen erosivo de la mucosa bucal.

6. Investigación de nuevos vehículos y excipientes. En varias ocasiones es el farmacéutico de oficina el que investiga nuevos excipientes o vehículos para ser comunicados al médico prescriptor de forma directa o mediante publicaciones, cursos o conferencias. Un ejemplo lo constituye la formulación de cremigeles

como excelentes vehículos transcutáneos, que están formados por una emulsión O/A en donde la fase acuosa se gelifica mediante el agente gelificante adecuado antes de proceder a elaborar la emulsión¹.

7. El gran interés mostrado por el médico prescriptor debido al éxito experimentado en los distintos tratamientos mediante formulación magistral. Por ejemplo, un tratamiento queratolítico clásico de la psoriasis y dermatitis seborrética del cuero cabelludo es el logrado simplemente por la formulación magistral de ácido salicílico al 5-10 % en aceite de oliva (aceite salicilado²). En la mayoría de los casos el éxito terapéutico está asegurado en tan solo 4-7 días de tratamiento.

8. Aparición de nuevos excipientes y utillaje para formulación magistral. En muchas ocasiones los proveedores de dichos productos proporcionan una buena y completa información técnica sobre novedades en materias primas, excipientes y utillaje para formulación magistral. Un ejemplo lo constituye el diseño por parte de dichos proveedores de las denominadas bases autoemulsionables, compuestas por los excipientes grasos y emulsionantes necesarios para que a una concentración dada y a cierta temperatura formen emulsiones estables al ser añadida el agua correspondiente por parte del farmacéutico.

¹ Alía Fernández-Montes, E: Manual de formulación magistral dermatológica (en consultas sobre formulación magistral dermatológica, página 241).

² Formulario Nacional. 1ª edición, 2003 (en preparados oficinales, página 423. Monografía: FN/2003/PO/004).

Las directrices legalmente establecidas en el Formulario Nacional (1ª edición 2003) establecen que las oficinas de farmacia que quieran elaborar fórmulas magistrales y preparados oficinales cumplan unos requisitos fundamentales con un único fin: lograr preparados con una óptima calidad para ser dispensados. Con este hecho se ha logrado aumentar más si cabe la especialización del farmacéutico en este campo pero por otro lado, ha disminuido el número de farmacias que elaboran fórmulas magistrales.

Dentro de lo que es la mera elaboración de fórmulas magistrales hay que centrarse en dos aspectos fundamentales que van a determinar la calidad del producto final como se verá a continuación: el método de agitación empleado y la forma de incorporación de los principios activos prescritos.

En la mayoría de las oficinas de farmacia españolas se han empleado métodos manuales de agitación de manera satisfactoria para la elaboración de fórmulas magistrales semisólidas (emulsiones, pomadas, hidrogeles y pastas). Los clásicos utensilios empleados para elaborar dichas fórmulas: mortero, pistilo, vaso de precipitados y varilla han sido imprescindibles y suficientes para lograr preparados con óptima calidad siempre y cuando, el farmacéutico preparador tuviera cierta práctica en el uso de dicho utillaje. En algunas ocasiones, las fórmulas elaboradas empleando métodos manuales de agitación no cumplen con las expectativas de calidad, debido a una agitación descuidada o a la incorporación inadecuada de principios activos. Los errores más comunes que suelen cometerse son los siguientes:

1. Formación de grumos en pomadas o emulsiones compuestos por principios activos pulverulentos. Aparte de su pésima estética, las fórmulas así obtenidas

incumplen la dosificación prescrita por el médico. Una agitación poco cuidada, la falta de pulverización de los principios activos prescritos y la falta de uso de coadyuvantes incorporadores, suelen ser los factores causantes de la formación de grumos en las distintas fórmulas magistrales semisólidas. Otro factor que merece comentario aparte por ser práctica relativamente habitual en farmacéuticos poco experimentados, es la formación de grumos debido a la falta de rigor en el orden de mezcla de los principios activos pulverulentos. Si estos se añaden sobre la pomada o emulsión previamente elaborada, la formación de grumos ya sean macro o microscópicos está asegurada. Siempre, por muy pequeño que sea el volumen de los principios activos a incorporar, debe añadirse la pomada o la emulsión sobre los mismos en pequeñas porciones, agitando hasta la perfecta interposición tras cada adición.

2. Emulsiones que sufren ruptura (separación de fases) a corto o a largo plazo.

Aparte del control de la temperatura, de la correcta elección de los emulgentes y del óptimo equilibrio cuali y cuantitativo tanto de la fase oleosa como de la acuosa, es fundamental elaborar las emulsiones bajo una correcta agitación. Debe ser constante y regular en todo momento, no excesivamente rápida y debe realizarse en el mismo sentido. Si se cuidan estos factores se logran emulsiones estables. Varios son los problemas que pueden surgir al dispensar una emulsión que al cabo del tiempo experimenta ruptura: nula o poca acción terapéutica del preparado, posibles reacciones adversas, disconformidad por parte del paciente que puede conducir a reclamación administrativa, etc.

3. Geles parcialmente gelificados. Aparte de factores, como: el tiempo de imbibición del agente gelificante en el agua o la incorrecta acidificación o neutralización dependiendo del tipo de agente gelificante manejado, es fundamental para obtener geles sin grumos de agente gelificante no gelificado, realizar una agitación enérgica dentro de las posibilidades del método manual que sea regular y constante y que en la medida de lo posible no incorpore burbujas de aire.

Las fórmulas dispensadas bajo la mala práctica farmacéutica comentada, puede traer las siguientes consecuencias:

1. Nula o escasa acción terapéutica de la fórmula dispensada. Por ejemplo, una emulsión O/A con una total separación de fases envasada en tubo y cuyos principios activos son solubles en la fase oleosa. Dada la menor viscosidad de la fase acuosa respecto a la oleosa, las primeras porciones que salgan del tubo al ser administrada la emulsión, serán de fase acuosa. Al no contener principios activos disueltos, no existirá acción terapéutica alguna.
2. Excesiva o baja acción terapéutica. Un claro ejemplo se puede encontrar en una pomada con ácido salicílico a dosis queratolítica dispensada con alta formación de grumos. Debido a éstos, la dosificación del ácido salicílico será totalmente irregular en las distintas porciones administradas por el paciente. Existirán porciones con una alta concentración de ácido salicílico, lo que se traduce en una acción queratolítica mayor que la indicada por el médico y cuya consecuencia puede ser la aparición de fenómenos de irritación. También pueden existir

porciones con baja concentración de ácido salicílico respecto a la indicada por el médico siendo la acción queratolítica prevista menor. En algunas porciones, generalmente las menos, la concentración será la indicada por el médico dándose la acción queratolítica prevista.

3. Desconfianza en el farmacéutico elaborador o en la farmacia como establecimiento sanitario, por parte del paciente avezado u observador. El paciente no es técnico del medicamento, pero sí puede apreciar en la fórmula dispensada un aspecto anormal o variaciones a corto o a largo plazo. Un claro ejemplo es la emulsión que se dispensa con consistencia media y que al cabo de unos días experimenta ruptura de fases pasando a ser un líquido grumoso.

Un aspecto a comentar de suma importancia en los tiempos que corren, pero que no afecta a la calidad del producto final, es el tiempo que se tarda en elaborar una formulación empleando métodos manuales de agitación. Por ejemplo, el tiempo que se suele tardar por término medio en elaborar una vaselina salicilada³ por métodos manuales de agitación, contando desde las distintas pesadas hasta el envasado en tarro, suele ser de unos 15-20 minutos. Empleando métodos mecánicos suele tardarse menos de 5 minutos. Aunque no es buena práctica dispensar una fórmula nada más ser elaborada (necesita un periodo de maduración de al menos 24 - 48 horas para observar posibles cambios galénicos u organolépticos), por medio de agitación mecánica se podría dispensar dicha vaselina salicilada en cuestión de minutos.

³ Formulario Nacional. 1ª edición, 2003 (en preparados oficinales, página 535. Monografía: FN/2003/PO/032).

La opción del empleo de métodos mecánicos de agitación a nivel oficial para la elaboración de fórmulas magistrales semisólidas, puede justificarse en base a los siguientes aspectos:

1. Obtención de preparados con una óptima calidad. Por ejemplo, los posibles grumos comentados anteriormente en la elaboración manual son prácticamente inexistentes empleando agitación mecánica.
2. Obtención de preparados con un aspecto equiparable a los ya comercializados. Por ejemplo, las emulsiones presentan un brillo y una textura similar a las presentadas por las distintas casas comerciales.
3. Siguiendo un protocolo adecuado una misma fórmula es fácilmente reproducible, hecho no tan frecuente si se elabora manualmente.
4. Comodidad en la elaboración. Por ejemplo, con el sistema mecánico que se va a describir a lo largo de esta tesis, no es necesario añadir coadyuvantes para la incorporación de principios activos pulverulentos; se añaden directamente junto al excipiente semisólido propuesto en el recipiente de mezcla. Otros sistemas de agitación más sofisticados, permiten obtener cualquier fórmula semisólida realizando una mezcla única de todos sus componentes en el recipiente destinado a la agitación, no haciendo falta realizar mezclas previas en función del estado físico de los mismos.

5. Versatilidad. La gran mayoría de los sistemas mecánicos de agitación hacen posible la elaboración de cualquier tipo de fórmulas semisólidas.
6. Rapidez. Aspecto ya comentado anteriormente.

También hay que tener muy presente que el empleo de sistemas de agitación mecánica a nivel oficinal puede tener ciertos inconvenientes:

1. Entrada de aire en forma de microburbujas en las distintas fórmulas semisólidas elaboradas. Como ya se pondrá de manifiesto en la presente tesis, la entrada de aire facilitada por una intensa y rápida agitación, puede comprometer tanto la estabilidad del semisólido elaborado como la actividad de los principios activos incorporados. Un claro ejemplo puede encontrarse en la ruptura a corto o a largo plazo de las emulsiones por inclusión de microburbujas de aire. Dichas microburbujas crean un importante déficit de emulgente para que éste siga emulsionando a las dos fases que componen la emulsión⁴. La pérdida de actividad de los principios activos formulados, se produce en aquellos que son fácilmente oxidables. El oxígeno existente en forma de microburbujas producto de la aireación del semisólido, oxida a los principios activos incorporados. Un ejemplo se puede encontrar en la formulación de un hidrogel de Carbopol® con hidroquinona con alta aireación. Al cabo de unos días el hidrogel que originalmente era incoloro pasa a tener un color parduzco. El cambio de coloración es debido a la oxidación de la hidroquinona por parte del oxígeno existente. Aparte de la ruptura de fases y la oxidación, también la aireación

⁴ Alía Fernández-Montes, E: Formulario magistral de medicamentos de uso dermatológico (en problemas de estabilidad en emulsiones, página 226).

indiscriminada puede producir un aumento del volumen de la fórmula. También es importante el comentar que la aireación de las distintas fórmulas semisólidas da un aspecto poco profesional a las mismas, dato a tener muy en cuenta desde el punto de vista de la psicología del paciente. Este siempre va a relacionar el buen aspecto de una formulación con su eficacia terapéutica y con el buen hacer del farmacéutico elaborador.

2. Estudio y Protocolización. Emplear un sistema mecánico por muy bueno que sea requiere un estudio previo respecto a la calidad de los productos elaborados. Una vez se llegue a encontrar la calidad óptima y deseada, conviene establecer protocolos de elaboración (tiempo, velocidad e intensidad de agitación, varillas y recipientes de mezcla adecuados, etc) para lograr que los distintas fórmulas semisólidas tengan la misma calidad y aspecto.
3. Alto coste. Muchos de los sistemas agitadores tienen un alto coste para la poca rentabilidad que supone la elaboración de fórmulas magistrales salvo que además de éstas, se realicen preparados oficinales y dermocosmética por propia iniciativa del farmacéutico.
4. Cantidad de producto a elaborar. Hay ciertos sistemas mecánicos que no admiten debido a su diseño, pequeñas cantidades de semisólido a elaborar. Generalmente, con cantidades menores a 100 g ya empiezan a existir problemas de elaboración con sistema de agitación que son más industriales que oficinales.

5. Limpieza. En algunos sistemas de agitación se pierde más tiempo en proceder a la limpieza de cabezales y varillas de agitación que en elaborar la propia fórmula semisólida.

Ya sea empleando métodos manuales o mecánicos de agitación, es fundamental lograr preparados con una óptima calidad en base a sus caracteres físicos y organolépticos. Seguramente, como se verá más adelante, dichos caracteres pueden variar según se emplee un método u otro, pero con apenas modificación de la calidad del preparado. Por ejemplo, en la elaboración de emulsiones pueden existir ligeras variaciones del brillo, color, consistencia y extensibilidad empleando un método u otro.

El uso cada vez más habitual de los sistemas de agitación mecánica para la elaboración de fórmulas magistrales semisólidas en las oficinas de farmacia, hacen inevitable el establecer una somera comparativa entre éstos y los métodos de agitación manuales. Una comparativa basada en una caracterización galénica de las distintas fórmulas semisólidas analizadas. Básicamente, este es el tema propuesto en la presente tesis.

OBJETIVO Y PLANTEAMIENTO

OBJETIVO

El objetivo de esta tesis es la comparación de distintos procedimientos de elaboración de fórmulas magistrales semisólidas estudiando distintos factores que intervienen en las mismas, tal como el método de agitación empleado (manual o mecánico), forma de incorporación de principios activos, etc.

PLANTEAMIENTO

Una vez elaborados los semisólidos propuestos por ambos métodos, se realiza una exhaustiva caracterización de los mismos recién preparados y al cabo de 48 horas (tiempo estimable de maduración). La caracterización se basa en las siguientes determinaciones:

1. SEMISÓLIDOS RECIÉN ELABORADOS

1.1. Caracteres físicos y organolépticos.

2. SEMISÓLIDOS AL CABO DE 48 HORAS DE SER ELABORADOS

2.1. Observación microscópica.

2.2. Determinación del pH.

2.3. Determinación del signo en la elaboración de emulsiones.

2.4. Determinación de la consistencia.

2.5. Determinación de la extensibilidad.

2.6. Distribución del tamaño de los glóbulos de la fase interna en la elaboración de emulsiones.

2.7. Aspecto externo de los semisólidos conservados a 40° C durante un mes.

2.8. Aspecto externo de los semisólidos a temperatura ambiente al cabo de 2 años.

También se realiza un estudio comparativo sobre los sistemas de incorporación de principios activos de frecuente prescripción en los distintos semisólidos, empleando métodos manuales y mediante un sistema de agitación mecánica. Dicho estudio se basa principalmente en la determinación de los caracteres organolépticos y en la observación microscópica.

PARTE TEÓRICA

CAPÍTULO I

ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA AGITACIÓN MANUAL EN LA ELABORACIÓN DE FÓRMULAS MAGISTRALES SEMISÓLIDAS

UTILLAJE EMPLEADO

Los elementos empleados para llevar a cabo este tipo de agitación suelen ser el pistilo o la varilla agitadora. En el primer caso se emplea como recipiente de elaboración un mortero y en el segundo, un vaso de precipitados. Las emulsiones, hidrogeles y champús suelen ser agitadas mediante varilla de vidrio y en las pomadas y pastas se utiliza mortero y pistilo. Esta diferenciación viene dada generalmente por la consistencia del semisólido a elaborar. Por ejemplo, un champú de muy alta consistencia debe elaborarse empleando mortero y pistilo, dado que la varilla de vidrio no tiene la suficiente resistencia para llevar a cabo una adecuada agitación, posiblemente se acabaría rompiendo dada la alta consistencia del champú. En algunas ocasiones, aunque la consistencia no sea alta, es preferible emplear mortero y pistilo. Un claro ejemplo se encuentra en la pasta al agua descrita en el Formulario Nacional (1ª edición, 2003):

Talco	25 g
Oxido de zinc	25 g
Glicerina	25 g
Agua purificada	25 g

Se podría elaborar agitando con varilla, dada su relativa baja consistencia, pero en la pasta obtenida pueden aparecer grumos debido a que la varilla agita el sistema pero no homogeniza el material pulverulento. En este caso el uso de mortero y pistilo garantiza una óptima homogeneización y mezcla.

VELOCIDAD DE AGITACIÓN

Es importante y en algunos casos crucial para conseguir fórmulas magistrales semisólidas estables y homogéneas, establecer una velocidad de agitación adecuada, la cual va a depender del tipo de semisólido a elaborar:

- **Emulsiones:** en el caso de las emulsiones de fase externa acuosa (O/A) se suele emplear una velocidad de agitación rápida y un tanto enérgica, teniendo cuidado de no introducir grandes cantidades de microburbujas de aire en el seno de la emulsión. En las emulsiones de fase externa oleosa (A/O) la velocidad no suele ser tan rápida ni tan enérgica debido a un posible riesgo de ruptura de las fases a corto o a largo plazo.
- **Pomadas:** la agitación suele ser bastante enérgica debido a la alta consistencia existente y la velocidad no suele ser excesivamente rápida. Una agitación poco intensa puede conducir a la obtención de pomadas poco homogéneas.
- **Pastas:** al igual que las pomadas, la agitación suele ser bastante enérgica más que por la consistencia en sí, por la homogeneización del material pulverulento existente. En este caso la velocidad de agitación debe ser rápida.
- **Hidrogeles:** el requisito fundamental para lograr una óptima gelificación, es una enérgica y rápida agitación del agente gelificante correspondiente en el seno del líquido dispersante cuidando de no introducir excesiva cantidad de aire.

- **Champús:** requieren una agitación a una velocidad más bien baja para evitar una alta formación de espuma.

INCORPORACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS

La forma de incorporar los principios activos prescritos en las distintas fórmulas magistrales semisólidas, es fundamental para lograr un preparado final adecuado tanto desde el punto de vista galénico como dermatológico. En muchas ocasiones, como se verá más adelante, la forma de incorporación está íntimamente relacionada con el modo de agitación. Se destacan las siguientes formas de incorporación en función del tipo de semisólido a elaborar y las características físicoquímicas de los principios activos:

1. EMULSIONES

1.1. Principios activos hidrosolubles sólidos o líquidos no termolábiles.

Se disuelven en la fase acuosa antes de proceder a la emulsificación.

1.2. Principios activos hidrosolubles termolábiles.

Si son sólidos, se disuelven en la mínima cantidad de agua y la solución obtenida se añade sobre la emulsión previamente elaborada y a temperatura ambiente, agitando mediante una varilla de vidrio rápida y enérgicamente. Si son líquidos, se añaden directamente sobre la emulsión previamente elaborada y a temperatura ambiente, agitando también mediante una varilla de vidrio rápida y enérgicamente.

1.3. Principios activos liposolubles sólidos o líquidos no termolábiles.

Se disuelven en la fase oleosa antes de proceder a la emulsificación.

1.4. Principios activos liposolubles termolábiles.

Si son sólidos, se disuelven en un solubilizante adecuado y la solución obtenida se añade sobre la emulsión previamente elaborada y a temperatura ambiente, agitando mediante una varilla de vidrio rápida y enérgicamente. Si son líquidos, se añaden directamente sobre la emulsión previamente elaborada y a temperatura ambiente, agitando mediante una varilla de vidrio también rápida y enérgicamente.

1.5. Principios activos pulverulentos.

Se reducen a polvo fino empleando mortero y pistilo y se añade la emulsión previamente elaborada y a temperatura ambiente en pequeñas porciones, agitando con el pistilo rápida y enérgicamente hasta lograr un producto homogéneo libre de grumos. Como ya se verá en la parte experimental de esta tesis, existen coadyuvantes como la vaselina líquida o distintos polioles que favorecen la incorporación. Por ejemplo, la incorporación de ácido salicílico en una emulsión O/A se ve favorecida (se forma un menor número de grumos) si previamente se forma en el mortero una pasta previa entre dicho ácido y unas gotas de vaselina líquida.

2. POMADAS ANHIDRAS

2.1. Principios activos liposolubles sean o no termolábiles.

Si son sólidos, se disuelven en un solubilizante adecuado y la solución obtenida se añade en pequeñas porciones sobre la pomada previamente elaborada, situada en un mortero y a temperatura ambiente, agitando mediante el pistilo rápida y enérgicamente. Si son líquidos, se añaden directamente sobre la pomada previamente elaborada, situada en un mortero y a temperatura ambiente, agitando mediante el pistilo también rápida y enérgicamente.

2.2. Principios activos pulverulentos.

Se reducen a polvo fino empleando mortero y pistilo y se añade la pomada previamente elaborada y a temperatura ambiente en pequeñas porciones, agitando con el pistilo rápida y enérgicamente hasta lograr un producto homogéneo libre de grumos. Como en el caso de las emulsiones, el empleo de coadyuvantes puede favorecer la incorporación del material pulverulento formando una pasta previa.

3. POMADAS ACUOSAS

Se añade el agua en pequeñas porciones sobre la pomada previamente elaborada, situada en un mortero y a temperatura ambiente, agitando mediante el pistilo rápida y enérgicamente. Los principios activos hidrosolubles sean o no termolábiles se disuelven previamente en el agua. Para los principios activos liposolubles y pulverulentos, se sigue el mismo procedimiento que el descrito en el caso de las pomadas anhidras.

4. PASTAS ACUOSAS

4.1. Principios activos hidrosolubles sean o no termolábiles.

Se disuelven previamente en el agua de la pasta.

4.2. Principios activos pulverulentos

En un mortero, se reducen a polvo fino junto con el material pulverulento del que esté constituida la pasta, se añade el humectante correspondiente y se agita rápida y enérgicamente con el pistilo hasta formar una pasta previa. Posteriormente se añade el agua en pequeñas porciones, agitando de forma moderada hasta la formación de una pasta homogénea, libre de grumos.

5. HIDROGELES

5.1. Principios activos hidrosolubles sean o no termolábiles.

Se disuelven en el agua del hidrogel procediendo posteriormente al proceso de gelificación. En el caso de que los principios activos interfieran en dicho proceso, se reserva la mínima cantidad de agua necesaria para proceder a su disolución, y la solución obtenida se añade sobre el hidrogel previamente elaborado y situado en un vaso de precipitados, agitando mediante una varilla rápidamente y teniendo cuidado de introducir la mínima cantidad posible de burbujas de aire. Dichas burbujas de aire no afectan a la estabilidad del hidrogel elaborado, pero sí pueden producir o acelerar procesos oxidativos en el caso de la existencia de principios activos susceptibles de oxidarse como por ejemplo la resorcina, hidroquinona, etc., o incluso proliferación microbiana por aerobios.

5.2. Principios activos liposolubles sean o no termolábiles.

Si son sólidos, se disuelven en un solubilizante adecuado y la solución obtenida se añade en pequeñas porciones sobre el hidrogel previamente elaborado, situado en un vaso de precipitados y a temperatura ambiente, agitando mediante una varilla rápidamente y teniendo cuidado de introducir la mínima cantidad posible de burbujas de aire. Si son líquidos, se añaden directamente sobre el hidrogel previamente elaborado, situado en un vaso de precipitados y a temperatura ambiente, agitando mediante una varilla rápidamente y teniendo cuidado de introducir la mínima cantidad posible de burbujas de aire.

5.3. Principios activos pulverulentos.

Se reducen a polvo fino empleando mortero y pistilo y se añade el hidrogel previamente elaborado y a temperatura ambiente en pequeñas porciones, agitando con el pistilo rápida y enérgicamente hasta lograr un producto homogéneo libre de grumos. Como en casos anteriores, el empleo de coadyuvantes puede favorecer la incorporación del material pulverulento formando una pasta previa.

CAPÍTULO II

ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA AGITACIÓN MEDIANTE MÉTODOS MECÁNICOS EN LA ELABORACIÓN DE FÓRMULAS MAGISTRALES SEMISÓLIDAS

RAZONES DEL USO DE LOS AGITADORES MECÁNICOS

El uso de agitadores mecánicos para la elaboración de fórmulas magistrales semisólidas se justifica por las siguientes razones:

1. Se obtienen preparados con mayor calidad y en ciertos casos, con mayor estabilidad que los obtenidos por agitación manual.
2. La elaboración es más rápida y cómoda que la manual.
3. Obtención de preparados más semejantes entre sí: hay mayor similitud en cuanto a los caracteres organolépticos y estabilidad de una misma fórmula preparada con un mismo agitador (siempre que se respete una adecuada velocidad de agitación) en dos farmacias distintas, respecto a esa misma fórmula preparada mediante agitación manual por parte de ambas farmacias.
4. Facilidad para la elaboración de grandes cantidades de semisólido, en comparación con las obtenidas mediante agitación manual.

FACTORES A TENER EN CUENTA EN LA ELABORACIÓN DE FÓRMULAS MAGISTRALES SEMISÓLIDAS EMPLEANDO MÉTODOS MECÁNICOS DE AGITACIÓN

1. VELOCIDAD DE AGITACIÓN

La velocidad de agitación puede ser fundamental en algunas ocasiones, dependiendo de la forma farmacéutica elaborada, para lograr un semisólido con óptima

estabilidad, por ejemplo: ciertos agentes gelificantes como el Jaguar HP8®, necesitan una velocidad de agitación alta para lograr una óptima gelificación; algunas emulsiones A/O pueden sufrir ruptura a corto o a largo plazo si se emplea una velocidad de agitación alta durante su elaboración; una alta velocidad de agitación es fundamental para la elaboración de emulsiones silicónicas (A/S) en frío⁵; a la hora de incorporar un principio activo pulverulento en una emulsión previamente elaborada, hay que tener muy en cuenta la velocidad y tiempo de agitación, dado que si se emplea una alta velocidad durante un tiempo relativamente largo, la emulsión tiende a desestabilizarse con la consiguiente separación de fases.

1. TIPO DE VARILLA UTILIZADA

El tipo de varilla usada para llevar a cabo la agitación también puede influir, por ejemplo: las varillas en forma de turbina son útiles para la elaboración de emulsiones, las de pala para champús de alta viscosidad, etc.

2. INTRODUCCIÓN DE AIRE: FORMACIÓN DE MICROBURBUJAS

Es fundamental evitar la formación de microburbujas de aire durante el proceso de agitación, dado que su formación puede producir fenómenos de inestabilidad, procesos oxidativos y proliferación microbiana por aerobios en los semisólidos elaborados. Un ejemplo claro de inestabilidad es el que se produce en la elaboración de emulsiones: al cabo de unas horas o varios días de haber sido elaboradas, se produce su ruptura, al quedar deficitario el sistema emulsionante para las fases oleosa y acuosa formuladas, debido a que, las burbujas de aire, también gastan emulgente. En la elaboración, por ejemplo, de hidrogeles con principios activos fácilmente oxidables

⁵ Alía Fernández-Montes, E: Manual de formulación magistral dermatológica (en bases y excipientes dermatológicos, página 36).

(ácido retinoico, ketoconazol, resorcina, etc.), las burbujas de aire puede aumentar la velocidad de oxidación de los mismos.

3. VOLUMEN DE FORMULACIÓN

Una gran mayoría de los agitadores existentes impiden la elaboración de pequeñas cantidades de semisólido, al no superar el volumen mínimo para ser agitados de forma correcta en el recipiente de agitación.

SISTEMAS DE AGITACIÓN MECÁNICA EN LA ELABORACIÓN DE FÓRMULAS MAGISTRALES Y PREPARADOS OFICINALES SEMISÓLIDOS

A continuación se describen brevemente los agitadores más empleados en las oficinas de farmacia con sus ventajas e inconvenientes.

BATIDORAS MANUALES DOMÉSTICAS

Tienen serios inconvenientes: la velocidad de agitación no suele tener una adecuada regulación, se introduce una gran cantidad de aire por la alta turbulencia creada, generalmente la fuerza de agitación es insuficiente para semisólidos de alta consistencia y como mínimo se pueden llegar a elaborar 150-200 g de semisólido.

AGITADOR MAGNÉTICO

Su uso es exclusivo para elaborar formas semifluidas (emulsiones, hidrogeles y champús semifluidos), dado que la velocidad de agitación empleada debe ser bastante baja, para evitar la formación de turbulencia que permita la aireación del semisólido. Se puede aumentar la velocidad de agitación sin peligro de introducir aire, situando una

espátula de goma de ancha superficie en vertical respecto el vaso de precipitados que contiene al semisólido; esto consigue romper la turbulencia formada (figura 1). Aún aumentando la velocidad de agitación, los semisólidos con alta consistencia no pueden ser elaborados adecuadamente. Con el agitador magnético se puede llegar a elaborar como mínimo unos 25 g de semisólido.



Figura 1. Situación de la espátula para evitar la formación de turbulencia, empleando el agitador magnético.

AGITADOR HEILDOLPH®

Es uno de los más empleados en pequeños laboratorios y oficinas de farmacia. Consta de un soporte en cuya parte superior se sitúa un motor que imprime una velocidad de giro (280-2.200 revoluciones por minuto) regulada mediante un potenciómetro variable. En la parte inferior de dicho motor se sitúa la varilla agitadora a modo de broca. Existen varios tipos de varillas agitadoras en función del tipo de semisólido a elaborar. Al igual que los anteriores agitadores, tiene el inconveniente de producir entrada de aire al semisólido elaborado, al formar turbulencia. Para evitar

dicho fenómeno, basta con situar la varilla agitadora en diagonal respecto al recipiente donde se va a elaborar el semisólido (figura 2) y trabajar a velocidades moderadas o bajas. Se emplea para la elaboración de semisólidos de consistencia media-baja y también para formas semifluidas y líquidas. Se puede llegar a elaborar como mínimo 200-250 g. En el mercado existen agitadores semejantes a éste pero que llevan una bomba de vacío para evitar la aireación del semisólido a elaborar. En este caso no haría falta situar inclinado el eje del agitador.



Figura 2. Agitador Heildolph® con la varilla situada en forma inclinada respecto al recipiente de elaboración, para evitar la formación de turbulencia.

AGITADOR SILVERSON®

Debido a su alto coste y especialización apenas se emplea en oficinas de farmacia. Al igual que el anterior, consta de un motor superior del cual parte un vástago que lleva en su parte inferior un cabezal intercambiable compuesto por un sistema rotor-

estator de alto cizallamiento⁶ (figura 3). En el proceso de elaboración dicho cabezal se sitúa en el seno de los distintos componentes del semisólido. Gracias al sistema de succión y alto cizallamiento del cabezal, se logra una circulación de entrada y salida de las distintas partículas del semisólido a través del mismo, que evita la entrada de aire al no formarse turbulencia. El agitador permite elaborar semisólidos de cualquier consistencia tanto semifluidos como líquidos. Se puede preparar desde 1 ml hasta 12 litros. El aspecto externo de los productos elaborados es excelente, no existen diferencias con respecto a los comercializados.



Figura 3. Agitador Silverson®.

⁶ Página Web del fabricante Silverson: <http://www.silverson.com/languages/spanish/labmxr2.htm>

AGITADOR UNGUATOR®

Como se verá a lo largo de esta tesis, es un agitador cómodo, práctico y de coste accesible (figura 4). No produce aireación gracias al diseño del recipiente de elaboración. Permite elaborar semisólidos de cualquier consistencia, y también es capaz de mezclar polvos. Es posible preparar desde 10-15 ml hasta 500 ml.



Figura 4. Agitador Unguator®.

Descripción del sistema agitador Unguator®.

Entre los años 1972 y 1991, un farmacéutico alemán llamado Albrecht Konietzko, estudió y desarrolló un agitador cómodo y práctico para su utilización a pequeña escala denominado, agitador Unguator®. Según se cita en la página web de los laboratorios Gako (compañía que desarrolló dicho agitador), la idea del diseño del agitador Unguator®, se fundamenta, según Konietzko, “en los inconstantes resultados en

la elaboración de semisólidos por métodos de mezcla primitivos”⁷. En 1992 se patenta un prototipo llamado Unguator B®. En 1995 es comercializado el agitador junto con sus accesorios (varillas agitadoras y recipientes de agitación) en Alemania, con gran aceptación por parte de las oficinas de farmacia. El éxito hace que en 1996 la tecnología Unguator® llegue a toda Europa, Norteamérica y Japón. En 1998 se lanza al mercado el Unguator E®, modelo totalmente automatizado; y en 2000 el Unguator 2000®, también automatizado, con mayor rango de velocidad que los anteriores, capacidad para elaborar hasta 1000 ml de semisólido, microprocesador integrado, etc.

En el desarrollo de esta tesis se estudia el Unguator B®, y dado que las varillas agitadoras y recipientes de agitación son partes activas del mismo, se va a denominar a lo largo de este trabajo, sistema agitador Unguator®. A continuación se describen los tres elementos de que consta este sistema agitador: aparato agitador, varillas agitadoras y recipientes.

1. Aparato agitador.

Tal cómo se muestra en la figura 5, consta de una base horizontal de la cual parte un soporte fijo vertical. En dicho soporte se sitúa el botón de bloqueo de la varilla agitadora (a), el potenciómetro variable de puesta en marcha y regulador de la velocidad de giro de la varilla (b), el orificio de entrada de la varilla agitadora (c) y la varilla agitadora (d). La velocidad de giro del motor del agitador, situado en la parte superior del soporte vertical, oscila desde un mínimo de 500 revoluciones por minuto hasta un máximo de 2.100.

⁷ Página Web Laboratorios Gako: <http://www.unguator.com/Labs/LaboratoryHome.htm>



Figura 5. Aparato agitador Unguator®.

2. Varillas agitadoras.

El vástago de las varillas es de acero inoxidable y la hélice es de material plástico (polioximetileno). Ambos resisten la acción de sustancias fuertemente ácidas o básicas, oxidantes, etc. La varilla se acopla en el agitador por medio de un orificio situado en la parte superior (figura 6). Una vez introducida, se realiza un pequeño

empuje vertical de la misma hacia arriba hasta alcanzar la total fijación. Para quitar la varilla se acciona el botón de bloqueo. Existen 6 tamaños de varillas para ser ajustadas al recipiente de elaboración correspondiente.



Figura 6. Acoplamiento de la varilla en el aparato agitador.

3. Recipientes.

Se emplean como contenedores para realizar el proceso de elaboración o



Figura 7. Recipientes, varillas y tapones dosificadores del sistema agitador Unguator®.

mezcla y como material de acondicionamiento final del semisólido elaborado. Además de semisólidos, también se pueden emplear para la mezcla de polvos. Existen diversos tamaños de recipientes (figura 7) en función de su volumen (de 25 hasta 600 ml). Están compuestos por polipropileno siendo resistentes al agua, los ácidos y las bases. Son sensibles a los oxidantes y se deforman a temperaturas superiores a 85° C. Son totalmente desmontables y están formados por los siguientes

elementos (figura 8): cuerpo (a), tapa superior con orificio central para la salida del semisólido (b), tapa inferior (c) y tapón (d). Sobre la parte superior del cuerpo se encaja de forma precisa la tapa inferior y se desliza hasta constituir la superficie inferior del recipiente. La tapa superior se enrosca a la parte superior del cuerpo procediendo a su cierre y el tapón se enrosca finalmente en el orificio central de dicha tapa. Además del agitador en sí, el recipiente es la clave de la funcionalidad y éxito de este sistema, ya que, una vez montado y sin todavía poner la tapa superior, permite eliminar el aire una vez añadidos los componentes antes de proceder a su agitación, debido a su deslizamiento a lo largo del cuerpo. Dicha eliminación del aire es fundamental para evitar procesos oxidativos y de contaminación microbiana, e incluso, se garantiza la estabilidad de las emulsiones elaboradas dado que las burbujas de aire formadas, al también emulsificarse, hacen deficitario el sistema emulgente llegando a la ruptura a corto o a largo plazo.



Figura 8. Partes del recipiente del sistema agitador Unguator®.

Fases de la elaboración

1. Preparación y llenado del recipiente.

Una vez quitada la tapa superior del cuerpo y colocada la tapa inferior (figura 9), tal como se explicó anteriormente, se pesan e incorporan los distintos componentes del semisólido. La forma de incorporación puede variar en función del estado físico de los componentes del mismo, como se verá posteriormente.

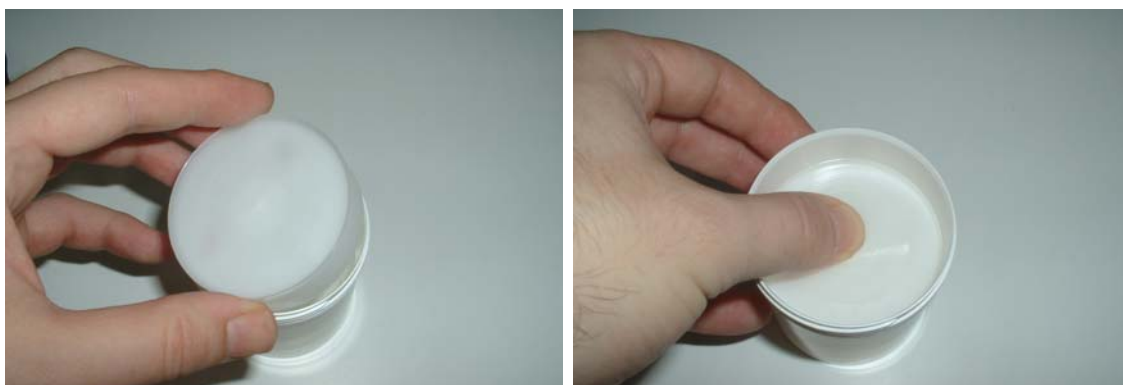


Figura 9. Colocación de la tapa inferior deslizante.

2. Eliminación del aire existente en el recipiente.

Se desliza la tapa inferior hacia arriba suavemente hasta que los distintos componentes del semisólido, queden al ras de la parte superior del cuerpo del recipiente (figura 10). Con este procedimiento, se elimina la cámara de aire existente entre la superficie formada entre los componentes del semisólido y la parte superior del cuerpo.



Figura 10. Eliminación del aire del recipiente una vez añadidos los distintos componentes del semisólido.

3. Acoplamiento de la varilla y proceso de agitación.

Una vez escogida la varilla adecuada en función de la capacidad del recipiente, se sitúa ésta en el orificio existente en la tapa superior, deslizándose hasta acoplarla en la hélice (figura 11). Se enrosca la tapa superior en el cuerpo del recipiente, procediendo a su cierre (figura 12). Se acopla el extremo de la varilla en el agitador, tal como se explicó anteriormente (figura 13). Se acciona el potenciómetro de puesta en marcha y se regula la velocidad del agitador en función de las características físicas de los componentes y del tipo de semisólido a elaborar.

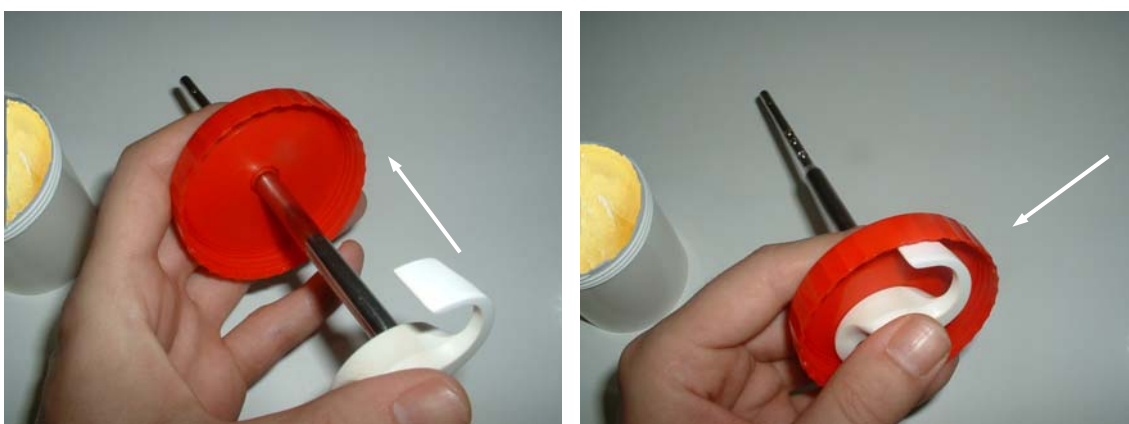


Figura 11. Colocación de la varilla en la tapa superior.

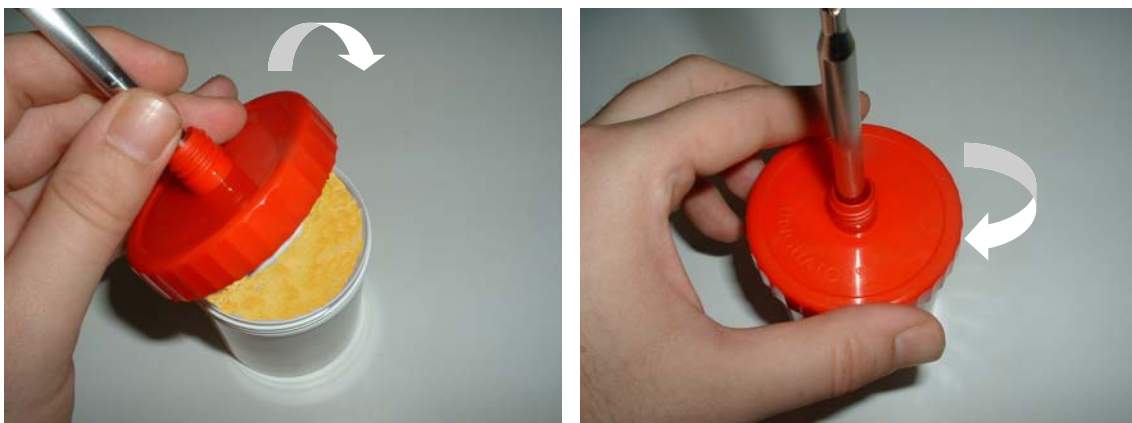


Figura 12. Cierre del cuerpo del recipiente.



Figura 13. Acoplamiento de la varilla en el agitador.

Para que la agitación por parte de la hélice se realice de forma homogénea en todo el contenido del recipiente, se desliza éste de forma suave y continua de arriba abajo durante todo el tiempo que dure la agitación (figura 14). Dicho tiempo varía en función del tipo de semisólido a elaborar.



Figura 14. Movimiento del envase durante la agitación.



Figura 15. Cuerpo del envase con el semisólido ya elaborado.

4. Cierre final del recipiente.

Una vez terminado el proceso de agitación, se desenrosca la tapa superior del cuerpo (figura 15), se quita la varilla de la tapa superior, se enrosca ésta última al cuerpo y, finalmente, se enrosca el tapón al orificio central de la tapa superior (figura 16).

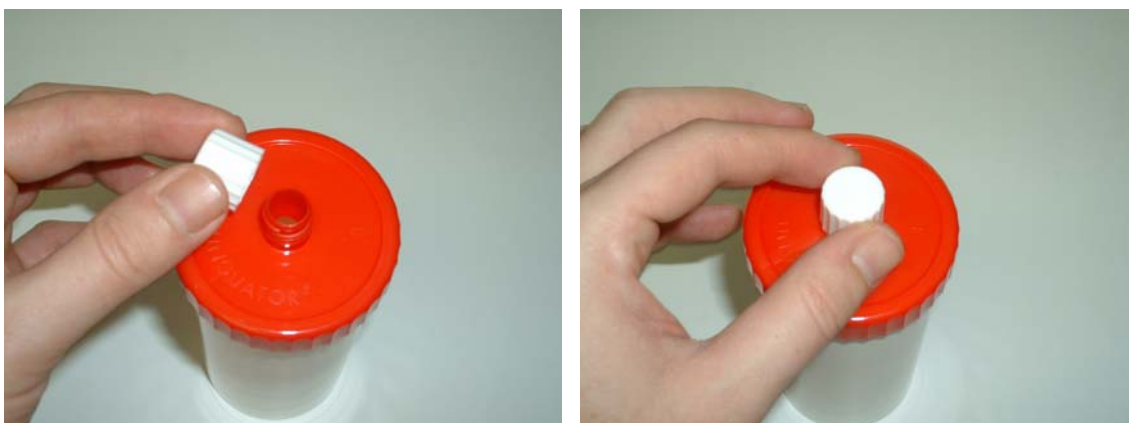


Figura 16. Cierre final del recipiente mediante la colocación a rosca del tapón en la tapa superior.

Incorporación de los distintos componentes del semisólido a elaborar en el recipiente

Para lograr un semisólido con óptima estabilidad, es fundamental añadir de forma adecuada los distintos componentes del semisólido en el recipiente y controlar el tiempo y velocidad de agitación. A rasgos generales, se pueden dar las siguientes directrices en función de la formas farmacéuticas más empleadas en formulación magistral dermatológica:

1. Pomadas.

1.1. Anhidras.

Los excipientes de consistencia semisólida como vaselina filante, lanolina, Plastibase®, Orabase®, etc., se añaden al recipiente directamente y sin mezcla previa. Si existen aceites líquidos, también se añaden directamente, después de las grasas citadas. Si existen sustancias grasas sólidas (ceras, alcoholes grasos, ácidos grasos sólidos, etc), se calientan en un baño de agua junto a las demás sustancias citadas, una vez que la mezcla tenga consistencia blanda, se pasa al recipiente, procediendo a su agitación. La velocidad de agitación de las pomadas anhidras suele ser la máxima y el tiempo de agitación depende de la cantidad de producto a elaborar.

1.2. Acuosas.

Una vez elaborada la pomada se añade el agua al recipiente habiendo disuelto previamente en la misma las sustancias solubles. A continuación se agita a elevada velocidad. El tiempo de agitación dependerá de la cantidad de producto a elaborar.

1.3. Incorporación de principios activos pulverulentos insolubles.

Una vez elaborada la pomada (acuosa o no) se añaden los principios activos reducidos a polvo fino al recipiente, agitando a elevada velocidad.

2. Emulsiones.

Se calienta en un baño de agua la fase acuosa junto con la oleosa, a la temperatura de fusión de la fase oleosa (generalmente, entre 70-75° C). Fundida la fase oleosa, se vierte la mezcla en el recipiente y se agita a elevada velocidad durante el

tiempo que sea necesario en función de la cantidad de producto a elaborar. Pasado dicho tiempo, se deja en reposo hasta alcanzar la temperatura ambiente y se vuelve a agitar durante 15-30 segundos para homogeneizar la emulsión. Si existen sustancias pulverulentas insolubles, se reducen a polvo fino y se añaden al recipiente que contiene la emulsión una vez elaborada y a temperatura ambiente, agitando a elevada velocidad durante 15 segundos.

3. Hidrogeles.

Se añade al recipiente el agente gelificante correspondiente, el agua y la sustancia facilitadora de la gelificación, si existiera, y se agita. Se deja en reposo la mezcla durante 12-24 horas y se vuelve a agitar a elevada velocidad durante al menos, 1 minuto.

Hay que puntualizar que en las distintas elaboraciones, los principios activos hidrosolubles deben disolverse previamente en el agua purificada, y los no hidrosolubles difícilmente pulverizables, en el solubilizante correspondiente, antes de incorporarse al recipiente.

4. Polvos.

Se añaden al recipiente previamente pulverizados y se agita a elevada velocidad durante un tiempo que variará en función de la cantidad de producto a elaborar.

Ventajas e inconvenientes del sistema agitador Unguator®.

Ventajas:

- Rapidez y comodidad en la elaboración. Por ejemplo, el tiempo invertido en el batido en mortero en la elaboración de 100 g de una vaselina salicífica⁸ suele ser de unos 5-10 minutos, en cambio, con el sistema agitador Unguator® suele emplearse entre 1-2 minutos.
- Mayor calidad de la formulación. En general, en emulsiones se logra, como ya se verá a lo largo de este trabajo, menor tamaño de los glóbulos de la fase oleosa y generalmente, menor polidispersión. La incorporación de material pulverulento en los distintos semisólidos, es mucho más homogénea y no precisan de sustancias incorporadoras tan necesarias en los métodos manuales. Los caracteres organolépticos de las formulaciones mejoran sensiblemente respecto a los obtenidos por métodos manuales.
- Limpieza y apenas pérdida de producto durante el proceso de elaboración.
- Poca formación de burbujas de aire en los semisólidos elaborados, disminuyendo el riesgo de contaminación microbiana, posibles

⁸ Formulario Nacional. 1ª edición, 2003 (en preparados oficinales, página 535. Monografía: FN/2003/PO/032).

oxidaciones e inestabilidad. También ayuda a evitar los dos primeros riesgos citados, la pequeña superficie expuesta al medio exterior en el momento de la aplicación del semisólido por parte del paciente.

- Buena presentación del producto, facilidad de uso, siempre y cuando, se explique al paciente la forma de aplicación.

Inconvenientes:

- En algunas ocasiones y si no se extrema el cuidado, los componentes líquidos del semisólido pueden rebosar del recipiente, con la consiguiente pérdida irreparable, al ser deslizada la tapa inferior para desalojar la capa de aire antes del proceso de agitación.
- Algunos recipientes tienen cierta holgura que hace que se pierda líquido del semisólido al deslizar el recipiente durante el proceso de elaboración.
- Gran diferencia con respecto a la caracterización física de los distintos semisólidos elaborados manualmente, que no afecta a la estabilidad.
- Como se verá más adelante, en algunas ocasiones las emulsiones A/O elaboradas pueden no ser estables.

PARTE
EXPERIMENTAL

CAPÍTULO III

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL**RELACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES EMPLEADOS**

Relación de los principios activos y excipientes empleados en las distintas formulaciones de la presente tesis:

PRINCIPIOS ACTIVOS	PROVEEDOR
Acido láctico (solución al 80 %)	Panreac
Acido salicílico	Acofarma
Alcanfor	Merck
Aluminio clorhidróxido	Cofares
Ictiol	Cofares
Mentol	Merck
Urea	Panreac

EXCIPIENTES	PROVEEDOR
Alcohol cetílico	Panreac
Alcohol etílico (96°)	Panreac
Azul de metileno	Merck
Base L-200®	Derex
Carbopol 940®	Guinama
Cera blanca de abejas	Guinama
Isopropilo miristato	Merck
Jaguar HP8®	Roig farma

Lanolina anhidra	Panreac
Phenonip®	Guinama
Propilenglicol	Panreac
Sodio lauril sulfato	Panreac
Sorbitano oleato	Panreac
Tagat L®	Derex
Trietanolamina	Cofares
Polisorbato 20®	Panreac
Vaselina filante	Panreac
Vaselina líquida	Panreac

Se trabaja con agua purificada obtenida por medio de dos aparatos desionizadores: Milli-Q plus 185 y Milli-RO 8 plus.

La descripción físicoquímica de los principios activos y excipientes indicados según figuran en la Real Farmacopea Española y en el Fomulario Nacional es la siguiente:

1. Principios activos.

- Acido láctico (RFE 01/2002, 0458): líquido siruposo, incoloro o algo amarillo. Miscible con agua y con alcohol.
- Acido salicílico (RFE 01/2002, 0366): polvo cristalino blanco o cristales aciculares blancos o incoloros, poco soluble en agua,

fácilmente soluble en alcohol y en éter, bastante soluble en cloruro de metileno. Tiene un punto de fusión comprendido entre 158 °C y 161 °C.

- Alcanfor (RFE: 01/2002, 1400): polvo cristalino blanco o masas cristalinas friables, muy volátil incluso a temperatura ambiente, poco soluble en agua, muy soluble en alcohol y éter de petróleo, fácilmente soluble en aceites grasos y muy poco soluble en glicerol. Tiene un punto de fusión comprendido entre 175 °C y 179° C.

- Aluminio clorhidróxido: polvo blanco, liviano, inodoro o con ligerísimo olor a ácido clorhídrico siendo altamente hidrocópico. Es muy soluble en agua e insoluble en alcohol (96°) y propilenglicol.

- Ictiol (RFE: 01/2002, 0917): líquido denso, pardo negruzco, miscible con el agua y el glicerol, poco soluble en alcohol, en éter, aceites grasos y en parafina líquida. Forma mezclas homogéneas con la lanolina y las parafinas blandas.

- Mentol (RFE: 01/2002, 0623): polvo cristalino, suelto o aglomerado, o cristales prismáticos o aciculares, incoloros, brillantes, prácticamente insoluble en agua, muy soluble en alcohol, en éter y en éter de petróleo, fácilmente soluble en aceites grasos y en parafina líquida, muy poco soluble en glicerol. Funde aproximadamente a 34 °C.

- Urea (RFE: 01/2002, 0743): polvo cristalino, blanco o cristales transparentes. Ligeramente higroscópico, muy soluble en agua, soluble en alcohol y prácticamente insoluble en cloruro de metileno. Tiene un punto de fusión comprendido entre 132 °C y 135 °C.

2. Excipientes.

- Alcohol cetílico (RFE: 01/2002, 0540): polvo, masa, escamas o gránulos blancos, untuoso, prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble o bastante soluble en alcohol, fácilmente soluble en éter. Cuando funde es miscible con los aceites vegetales y animales, con parafina líquida y con lanolina fundida. Tiene un punto de fusión comprendido entre 46 °C y 52 °C.
- Alcohol etílico (96°) (RFE: 01/2002, 1317): líquido incoloro, límpido, volátil, inflamable, higroscópico. Miscible con agua y con cloruro de metileno. El punto de ebullición es de 78 °C aproximadamente.
- Azul de metileno (RFE: 01/2002, 1132): polvo cristalino, azul oscuro, con reflejos de color cobre o cristales verdes con reflejos de color bronce, soluble en agua y poco soluble en alcohol.
- Base L-200®: base autoemulsionable compuesta según la ficha técnica del fabricante (laboratorio Derex), por: alcohol estearílico-stareth 7 (emulgente no iónico), éter isoctadecílico, triglicéridos y

vaselina. Forma emulsiones de fase externa acuosa no iónicas de consistencia variable en función de la concentración de base utilizada (al 15 % son fluidas, al 20 % semifluidas y al 25 % cremosas). Son evanescentes, hipoalérgicas y de excelente apariencia dermatocósmica. Admite la inclusión de hasta un 10 % de grasas y aceites de forma estable siendo compatible con la mayoría de los principios activos empleados en formulación magistral y dermatocósmica.

- Carbopol 940® (RFE: 01/2002, 1299): polvo blanco, ligero, higroscópico, aumenta de tamaño en agua y en otros disolventes polares tras dispersarse y neutralizarse con disolución de hidróxido de sodio o trietanolamina.

- Cera blanca de abejas (RFE: 01/2002, 0069): trozos o láminas blancos o blanco amarillentos, translúcidos cuando son finos, con una fractura finamente granulosa, mate y no cristalina; cuando se calienta en la mano se vuelve blanda y maleable. Tiene un olor similar al de la cera amarilla de abeja, aunque más débil y nunca rancio. Es insípida y no se pega a los dientes. Prácticamente insoluble en agua, parcialmente soluble en alcohol caliente al 90 por ciento V/V y completamente soluble en aceites grasos y esenciales. El punto de fusión se sitúa entre 61 °C y 65 °C.

- Isopropilo miristato (RFE: 01/2002, 0725): líquido transparente, oleoso, incoloro, inmiscible en agua, miscible en alcohol, en éter, en cloruro de metileno, en ácidos grasos y en parafina líquida.

- Jaguar HP8® (hidroxipropil goma guar): polvo amarillento liviano, con ligero olor, dispersable en agua e insoluble en alcohol. Tiene la propiedad de formar hidrogeles al ser dispersado en agua previamente acidificada a pH 4-6 con un ácido débil.

- Lanolina anhidra (RFE: 01/2002, 0134): sustancia untuosa, de color amarillo pálido con un olor característico. Cuando funde, es un líquido amarillo, límpido o casi límpido. Es prácticamente insoluble en agua, soluble en éter y poco soluble en etanol a ebullición. Una disolución en éter de petróleo es opalescente.

- Phenonip® (mezcla de parahidroxibenzoatos en 2-fenoxietanol): Líquido viscoso, incoloro, con ligerísimo olor aromático. Muy poco soluble en agua y soluble en alcohol (96°), propilenglicol, acetona, cloroformo y éter.

- Propilenglicol (RFE: 01/2002, 0430): líquido viscoso, transparente, incoloro, higroscópico, miscible en agua y alcohol. Tiene un punto de ebullición comprendido entre 184 °C y 189 °C.

- Sodio lauril sulfato (RFE: 01/2002, 0098): polvo blanco o amarillo pálido o cristales, fácilmente soluble en agua dando una disolución opalescente. Parcialmente soluble en alcohol.

- Sorbitano oleato (Span 80®) (RFE: 01/2002, 1041): líquido viscoso, amarillo-parduzco. Prácticamente insoluble en agua, pero dispersable en ella, soluble en aceites grasos, originando una disolución algo turbia, y miscible con alcohol.

- Tagat L® (mono dilaurato de glicerina polietoxilado): líquido viscoso amarillento con olor céreo, que en algunas ocasiones se puede presentar en forma de semisólido. Libremente soluble en agua, alcohol y cloroformo⁹.

- Trietanolamina (RFE: 01/2002, 1577): Líquido viscoso límpido, incoloro o débilmente amarillento, muy higroscópico, miscible con agua y con alcohol, soluble en cloruro de metileno y poco soluble en éter.

- Polisorbato 20® (Tween 20®) (RFE: 01/2002, 0426): líquido oleoso, amarillento o amarillo-parduzco, transparente o ligeramente opalescente, miscible en agua, acetato de etilo, etanol y metanol, prácticamente insoluble en aceites grasos y en parafina líquida.

⁹ Información facilitada por el proveedor de productos químicos Acofarma en su página Web: <http://www.cofarma.com/home.htm>

- Vaselina filante (Farmacopea Británica: white soft paraffin): masa blanquecina, translúcida de aspecto graso, untuosa al tacto e incolora. Prácticamente insoluble en agua y alcohol, soluble en cloroformo y éter. El punto de gota está comprendido entre 42 °C y 60 °C de temperatura.

- Vaselina líquida (RFE: 01/2002, 0239): líquido oleoso, incoloro, límpido, desprovisto de fluorescencia a la luz del día. Prácticamente insoluble en agua, poco soluble en alcohol y miscible con hidrocarburos.

FORMULACIONES PROPUESTAS

Las formulaciones propuestas son las siguientes:

1. Crema base de Beeler (FN/2003/EX/002)¹⁰.

Alcohol cetílico	15 g
Cera blanca	1 g
Propilenglicol	10 g
Lauril sulfato sódico	2 g
Agua purificada	72 g

¹⁰ Formulario Nacional. 1ª edición, 2003 (en excipientes, página 288. Monografía: FN/2003/EX/002).

2. Emulsión A/O.¹¹

Vaselina filante	15 g
Miristato de isopropilo	5 g
Span 80®	10 g
Propilenglicol	5 g
Agua purificada c.s.p.	100 g

3. Emulsión base L-200®.¹²

Base L-200®	20 g
Propilenglicol	5 g
Phenonip	0,4 g
Agua purificada c.s.p.	100 g

4. Pomada de lanolina y vaselina.

Lanolina anhidra	20 g
Vaselina filante c.s.p.	100 g

¹¹ Alía Fernández-Montes, E: Formulación de preparados dermocosméticos. (en características de los excipientes, página 212).

¹² Alía Fernández-Montes, E: Manual de formulación magistral dermatológica. (en bases y excipientes dermatológicos, página 34).

5. Emulsión A/O con lanolina anhidra y vaselina.

Lanolina anhidra	6,8 g
Vaselina filante	27,5 g
Agua purificada	65,5 g

6. Hidrogel de Carbopol 940® obtenido por neutralización.

Carbopol 940®	2,5 g
Trietanolamina	cs (pH 7)
Agua purificada c.s.p.	100 g

7. Hidrogel Jaguar HP8®.

Jaguar HP8®	2,5 g
Acido láctico	cs (pH 4-6)
Agua purificada c.s.p.	100 g

UTILLAJE

Además de los diversos utensilios típicos de laboratorio: morteros, vasos de precipitados, probetas, varillas agitadoras, espátulas, termómetro, pipetas, portaobjetos, tubos de ensayos, envases para semisólidos, etc; se emplean los siguientes aparatos:

- Balanza de precisión marca Mettler Toledo® con precisión de 1 mg.

- Sistema de baño de agua.

- Estufa y nevera.

- Microscopio óptico binocular marca Olympus® modelo CH40, con objetivos de: 10, 40 y 100 aumentos, ocular de 10 aumentos y ocular micrométrico de 6,3 aumentos.

- Medidor de pH digital marca Mettler Toledo®.

- Penetrómetro automático marca E. Schiltknecht®.

- Sistema agitador Unguator®.

METODOLOGÍA GENERAL

PROCEDIMIENTOS GENERALES DE ELABORACIÓN

1. Elaboración mediante método de agitación manual.

Se han seguido los siguientes procedimientos normalizados de trabajo descritos en el Formulario Nacional (1ª edición 2003):

1.1. Emulsiones (PN/L/FF/002/00).

- Pesar (PN/L/OF/001/00) los componentes de la fase oleosa, incluidos los emulgentes, y reunirlos en un mismo recipiente o reactor en función del tamaño del lote a preparar.

- Si la totalidad de los componentes de la fórmula son fluidos a temperatura ambiente y las características del sistema emulgente lo permiten, se puede proceder a la emulsificación a temperatura ambiente según lo descrito en el punto 5 del presente procedimiento. Si se precisa calentar, los componentes termolábiles o volátiles (principios activos y excipientes) tanto de la fase acuosa como de la oleosa, deberán adicionarse a la emulsión al final del proceso de enfriamiento.

- Calentar la fase oleosa como mínimo a la temperatura de fusión del componente con punto de fusión más elevado, bajo agitación moderada para asegurar su homogeneidad.

- Calentar la fase acuosa a la misma temperatura que la fase oleosa, bajo agitación moderada para garantizar su homogeneidad.

- Emulsificar por adición de la fase acuosa sobre la oleosa. La velocidad de adición, duración, velocidad de agitación y tipo de agitación empleada dependerá de las características de cada formulación.

- En los procesos de emulsificación en caliente, proceder a estabilizar el sistema mediante agitación moderada durante toda la fase de enfriamiento.

Incorporación del principio activo:

- Principios activos termolábiles o insolubles en la fase externa: disolverlos o dispersarlos en el mínimo volumen posible de un solvente con la polaridad adecuada (glicerina, propilenglicol, vaselina líquida, etc.), incorporándolos cuando la temperatura de la emulsión haya descendido a unos 30 - 35 °C, en el caso de una emulsión en caliente.
- Principios activos hidrosolubles no termolábiles: disolverlos en la fase acuosa.
- Principios activos liposolubles no termolábiles: disolverlos en la fase grasa.
- Proceder a la limpieza del material y equipo según se especifique en los procedimientos de limpieza correspondientes.

1.2.Pomadas (PN/L/FF/006/00).

- Pesar (PN/L/OF/001/00) todos los componentes.

- Fundir conjuntamente todos los componentes (excepto el principio activo), calentando como mínimo a la temperatura del componente con mayor punto de fusión, bajo agitación moderada para asegurar la homogeneidad.
- Adicionar bajo agitación el principio activo hasta conseguir su correcta dispersión en la mezcla obtenida en el punto anterior. Si el principio activo es termolábil la incorporación se debe hacer en frío.
- Aquellos principios activos que por sus características, no sea posible la incorporación directa a la fase 2, deberán solubilizarse en solventes de polaridad adecuada y dispersarlos posteriormente.
- Incorporación de principios activos pulverulentos: reducirlos a polvo fino en un mortero y empastar con un excipiente lipófilo adecuado (vaselina líquida). Añadir la pomada previamente elaborada y a temperatura ambiente, agitando hasta obtener una pomada homogénea, libre de grumos.
- Proceder a la limpieza del material y equipo según se especifique en los procedimientos de limpieza correspondientes.

1.3.Hidrogeles (PN/L/FF/003/00).

- Pesar (PN/L/OF/001/00) todos los componentes.

- Dispersar el gelificante en parte del diluyente por toda la superficie, evitando la formación de grumos.

- Dejar reposar el tiempo suficiente hasta la total imbibición del diluyente.

- Agitar evitando la incorporación de aire, hasta obtener un gel uniforme.

- Incorporación del principio activo: siempre que sea posible se incorporará disuelto en el diluyente antes de elaborar el gel. Si no es así, una vez formado el gel, incorporar el resto de diluyente con los principios activos solubles. Si son insolubles en el diluyente, disolverlos o dispersarlos en el mínimo volumen posible de un solvente con la polaridad adecuada.

- En caso de que sea necesario para la gelificación, agregar la sustancia reguladora del pH si procede, ajustando al pH deseado y controlándolo según procedimiento de medición de pH (PN/L/CP/001/00).

- La velocidad, tiempo de agitación, temperatura se especificarán en cada formulación en concreto.

- Proceder a la limpieza del material y equipo según se especifique en los procedimientos de limpieza correspondientes.

2. Elaboración mediante el sistema de agitación mecánica.

Se sigue el procedimiento indicado en el capítulo II en el cual se describe el funcionamiento del sistema agitador Unguator® (página 44).

MÉTODOS ANALÍTICOS

1. Análisis de los caracteres físicos y organolépticos de las distintas formulaciones recién elaboradas.

En todas las fórmulas magistrales elaboradas se evalúan, al menos, el color, el olor, el brillo, la extensibilidad y viscosidad aparente, la sensación al tacto, y además en función de la fórmula magistral, se pueden evaluar otras propiedades específicas como las siguientes:

- Emulsiones O/A: evanescencia y poder refrescante.
- Emulsiones A/O: oclusividad.
- Hidrogeles: transparencia y existencia de burbujas de aire.

2. Observación microscópica.

Se emplea un microscopio óptico binocular marca Olympus® modelo CH40, con objetivos de: 10, 40 y 100 aumentos y ocular de 10 aumentos. Se realizan frotis de las distintas formulaciones propuestas observando en las emulsiones O/A y A/O el grado de polidispersión y la posible existencia de fenómenos de agregación, coalescencia, grumos y microburbujas de aire. En los hidrogeles se observa la posible

existencia de grumos de agente gelificante sin gelificar o parcialmente gelificados y microburbujas de aire.

3. Determinación del pH.

Se emplea un medidor de pH digital marca Mettler Toledo®. El procedimiento para la medición del pH varía en función de la forma farmacéutica analizada:

- Emulsiones O/A: Se pesan 2 g de emulsión aproximadamente, se dispersan mediante suave agitación en 30 ml de agua purificada y se procede a realizar la medición.

- Emulsiones A/O: Se sitúan 2 g de emulsión aproximadamente en un mortero, se tritura de forma enérgica con 20 ml de agua purificada y se procede a realizar la medición.

- Hidrogeles: Se pesan 2 g de emulsión aproximadamente, se dispersan mediante suave agitación en 30 ml de agua purificada y se procede a realizar la medición.

4. Determinación del signo de la emulsión.

Se emplea el método de la gota, siguiendo el procedimiento descrito en el Formulario Nacional¹³. Se pesan 1-2 g de emulsión y se sitúan mediante una varilla en un vaso de precipitados que contiene 30 ml de agua purificada. Si después de una ligera

¹³ Formulario Nacional. 1ª edición, 2003 (en procedimientos normalizados de trabajo, página 203. Monografía: FN/L/CP/002/00).

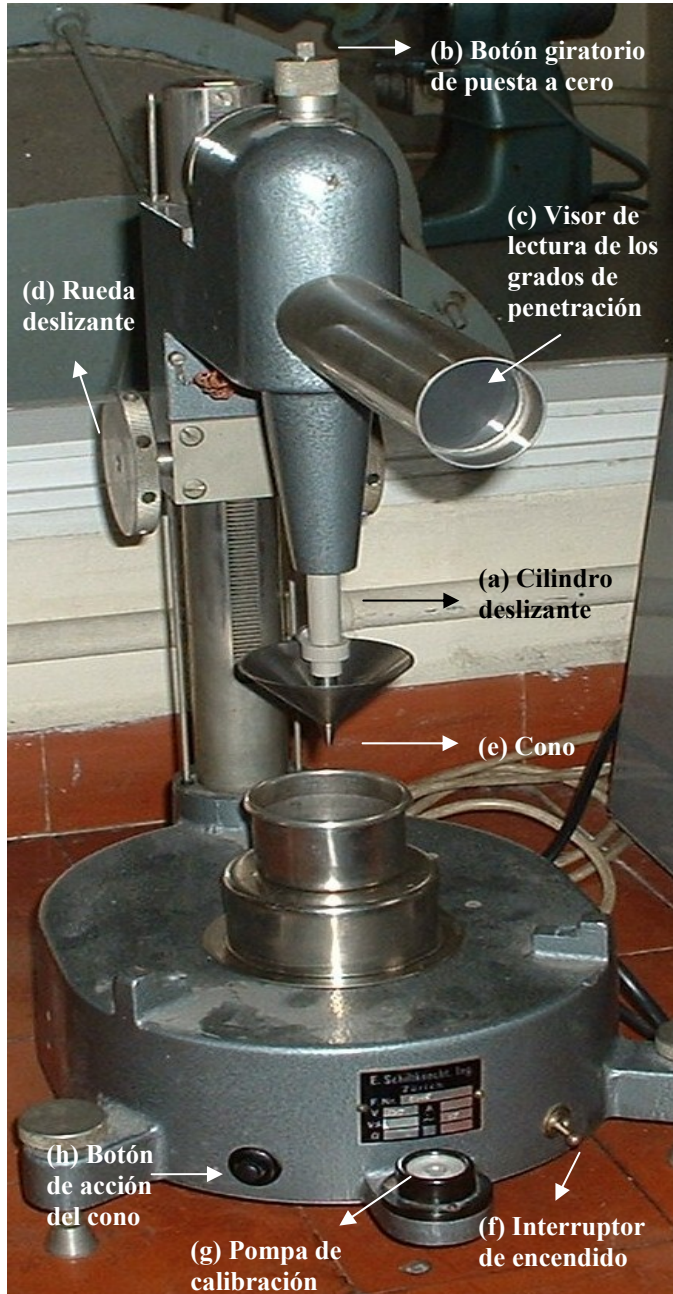
agitación la porción añadida se dispersa o difunde en el agua, la emulsión es de fase externa acuosa (O/A). Si la porción añadida no se dispersa ni se difunde en el agua, la emulsión es de fase externa oleosa (A/O).

5. Determinación de la consistencia.

Este ensayo está destinado a medir, bajo condiciones determinadas y validadas, la penetración de un objeto en el producto a examinar contenido en un envase de dimensiones y forma definidas. Se determina mediante el penetrómetro automático marca E. Schiltknecht® siguiendo el mismo procedimiento descrito en la Real Farmacopea Española¹⁴. Tal como se muestra en la figura 17, consta de una plataforma circular con tornillos regulables para fijar el aparato a la superficie de trabajo y un soporte vertical. En la parte inferior de dicho soporte, se sitúa un cilindro deslizante (a) que sirve de anclaje al asa del cono (e) del penetrómetro, quedando fijado mediante un tornillo situado en la parte inferior del cilindro. En la parte superior del soporte vertical, hay un botón giratorio (b) que permite poner a cero los grados de penetración antes de realizar la determinación. La escala de los grados de penetración, se visualiza en una ventana a modo de cilindro situado en la parte superior del soporte vertical, visor de lectura de los grados de penetración (c). La rueda deslizante (d) situada en la parte media del soporte vertical, permite situar la punta del cono en contacto con la superficie del semisólido sujeto a ensayo, el cual se envasa hasta su totalidad enrasando con una espátula. El cono debe situarse justo en el centro del círculo formado por el semisólido. En la plataforma circular está el interruptor de encendido del aparato (f), el sistema de pompa de calibración de horizontabilidad (g) y el botón de acción del cono sobre el semisólido. Las distintas determinaciones se realizan de la siguiente forma: Una vez

¹⁴ Real Farmacopea Española 1ª edición. Medida de la consistencia por penetrometría (en métodos de farmacotecnia, página 140).

encendido el aparato, se llena completamente el envase con el semisólido sujeto a ensayo enrasando su superficie con una espátula, se regula a cero la escala de los grados de penetración y se coloca la punta del cono tal como se ha explicado anteriormente.

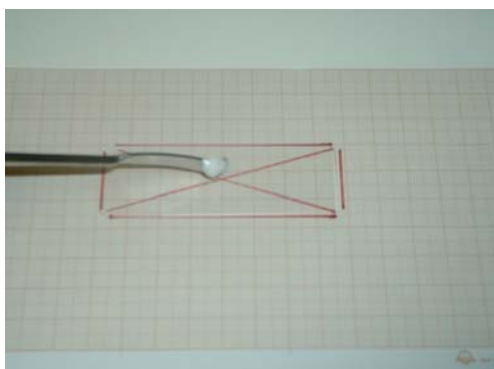


Se acciona el botón de acción del cono (h), penetrando éste sobre el semisólido. Al cabo de 5 segundos se para el proceso accionando nuevamente el botón de acción anterior y se anotan los grados de penetración obtenidos. Sin levantar el cono, se vuelve a repetir el mismo proceso, y así sucesivamente hasta lograr un total de 6 valores de grados de penetración, en intervalos de 5 segundos. Dicho proceso se realiza por triplicado para cada muestra, calculándose el valor medio de los grados de penetración en función de cada tiempo.

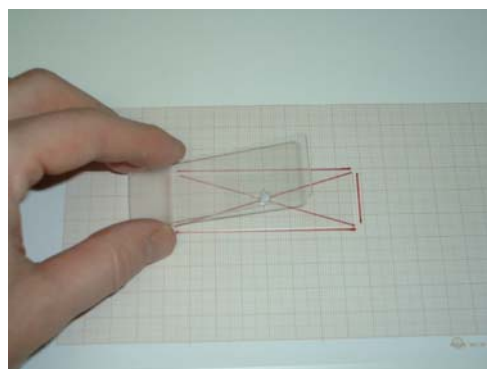
Figura 17. penetrómetro E. Schiltknecht®.

6. Determinación de la extensibilidad.

Se puede definir como el incremento de superficie que experimenta una cierta cantidad de semisólido cuando se la somete a la acción de pesos crecientes, en intervalos fijos de tiempo. Dicha determinación se realiza siguiendo el procedimiento descrito en el Formulario Nacional¹⁵ de la siguiente manera (figura 18): se sitúa un portaobjetos, conteniendo 25 mg de semisólido, encima de un papel milimetrado; sobre dicho portaobjetos se coloca otro suavemente y de peso conocido, se espera 1 minuto y se anota el diámetro del círculo formado. Se sigue el mismo procedimiento, siempre a intervalos de 1 minuto, utilizando una pesa de 2 g, dos pesas de 2 g y, finalmente dos pesas de 2 g y una pesa de 5 g. Con los diámetros obtenidos se calculan los radios y, con éstos, las superficies correspondientes. Al igual que en el caso de la consistencia, dichas determinaciones se realizan por triplicado para cada muestra, calculándose el valor medio en función del peso situado en el portaobjetos.

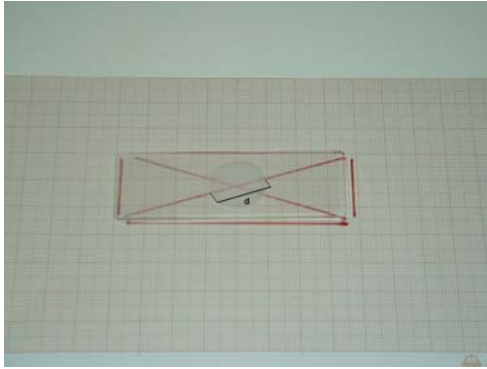


1. Se sitúan 25 mg de semisólido en un portaobjetos.

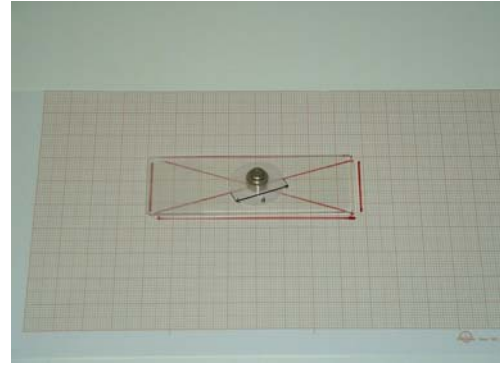


2. Sobre el portaobjetos anterior, se se sitúa otro de peso conocido.

¹⁵ Formulario Nacional 1ª edición, 2003. Determinación de la extensibilidad (en procedimientos normalizados de trabajo, página 209. Monografía: PN/1/CP/003/00).



3. Mediante el diámetro del círculo formado se obtiene su superficie.



4. El mismo procedimiento se sigue al colocar los distintos pesos.

Figura 18. Determinación de la extensibilidad.

7. Distribución del tamaño de los glóbulos de la fase interna de la emulsión.

Se determina por microscopía óptica empleando un microscopio óptico binocular marca Olympus® modelo CH40, con el objetivo de 40 aumentos y ocular micrométrico de 6,3 aumentos. El cálculo de la longitud de cada división del ocular micrométrico, necesario para el cálculo del diámetro de los glóbulos, se realiza de la siguiente forma: se adhiere una pequeña tira de papel milimetrado a la superficie de un portaobjetos, se sitúa en el microscopio y se contabiliza el número de divisiones del ocular micrométrico existentes en 1 mm del papel milimetrado. Con este dato y mediante una simple regla de tres, se calcula la longitud de una división:

280 divisiones del ocular micrométrico \longrightarrow 1 mm de papel milimetrado

1 división \longrightarrow X mm

Siendo X = 3,5 μ m

El procedimiento llevado a cabo para determinar la distribución del tamaño de los glóbulos de la fase interna de las distintas emulsiones ensayadas, es el siguiente: se realiza un frotis de la emulsión sobre un portaobjetos, se sitúa en el microscopio y se contabilizan el tamaño de 200 glóbulos. Con este dato se establece

una tabla de los tamaños de los glóbulos en función de su número, calculando el diámetro medio y el diámetro volumen / superficie de los mismos, mediante las siguientes expresiones:

$$d_a = \frac{\sum nd}{\sum n} \quad d_{v/s} = \frac{\sum nd^3}{\sum nd^2} \text{ (Fórmula de Perrot-Kiney)}$$

Siendo:

- d_a : el diámetro medio aritmético.
- $d_{v/s}$: el diámetro volumen / superficie.
- n : número total de glóbulos (200).
- nd : producto del número de glóbulos (n) que tienen el mismo diámetro (d).

8. Aspecto externo de los semisólidos conservados a 40 °C durante un mes.

Se envasan varias muestras de unos 15-20 g del semisólido sujeto a estudio en envases de polietileno provistos de doble tapa y se introducen en una estufa a 40° C durante un mes. Pasado dicho tiempo, se sacan las muestras de la estufa y se observa el aspecto externo de las mismas: variación de la consistencia, ruptura, fenómenos de cremado o sedimentación, formación de grumos, cambios de coloración, de olor, etc.

9. Aspecto externo de los semisólidos a temperatura ambiente al cabo de 2 años.

Se envasan varias muestras de unos 15-20 g del semisólido sujeto a estudio en envases de polietileno provistos de doble tapa y se almacenan a temperatura ambiente durante 2 años. Pasado dicho tiempo, se observa el aspecto

externo de las mismas: variación de la consistencia, ruptura, fenómenos de cremado o sedimentación, formación de grumos, cambios de coloración, de olor, etc.

Todas las determinaciones se realizan a temperatura ambiente, menos el análisis del aspecto externo de los semisólidos sometidos a 40° C durante un mes (punto 8). Exceptuando el análisis de los caracteres organolépticos (punto 1.), las demás determinaciones se realizan a las 48 horas de haber sido elaboradas las formulaciones correspondientes, debido a que transcurrido dicho tiempo, se alcanza una correcta maduración de las características fisicoquímicas de los distintos semisólidos elaborados.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

EMULSIÓN BASE DE BEELER OBTENIDA POR AGITACIÓN MANUAL Y MECÁNICA

La fórmula propuesta es la denominada base de Beeler¹⁶, que es una emulsión de fase externa acuosa (O/A) aniónica que presenta la siguiente composición según se describe en el Formulario Nacional (FN/2003/EX/002):

Alcohol cetílico	15 g
Cera blanca	1 g
Propilenglicol	10 g
Lauril sulfato sódico	2 g
Agua purificada.....	72 g

La fase grasa está compuesta por alcohol cetílico y cera blanca. El alcohol cetílico confiere emoliencia y cierto grado de evanescencia al ser aplicada la emulsión, y la cera blanca, aumenta el grado de consistencia de la misma. El emulgente es el lauril sulfato sódico, que es la sal sódica del alcohol laúrico sulfatado siendo soluble en la fase acuosa y, dado su alto balance hidrófilo-lipófilo (HLB: 40), tiene carácter detergente formando una emulsión de tipo aniónica. Además del agua, la fase acuosa está formada por el propilenglicol que actúa como agente humectante.

Hay varias razones por las cuales se emplea esta emulsión en el desarrollo de este trabajo:

¹⁶ Formulario Nacional. 1ª edición, 2003 (en excipientes, página 288. Monografía: FN/2003/EX/002).

- Es una base de frecuente prescripción.
- Se prepara fácilmente.
- No precisa de conservantes para el tiempo estimado de trabajo (un mes), al contener un tensioactivo aniónico (lauril sulfato sódico).

Se destacan dos inconvenientes a la hora de la prescripción de principios activos en la base de Beeler, debido a su carácter aniónico:

1. Clara incompatibilidad con electrolitos fuertes, tensioactivos catiónicos y otras sustancias orgánicas de tipo catiónico. También pueden existir problemas de estabilidad a pH inferior a 5. Ejemplos: el lactato amónico rompe la emulsión base de Beeler al reaccionar con el lauril sulfato sódico; el ácido glicólico sin tamponar disminuye considerablemente la consistencia de la emulsión base de Beeler por modificar el pH.
2. En pieles atópicas, sensibles o hiperreactivas; el lauril sulfato sódico que contiene la emulsión base de Beeler puede producir irritación.

PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

Se preparan 200 g de emulsión para la realización de las distintas determinaciones, según los dos procedimientos siguientes:

EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE AGITACIÓN MANUAL

Se calienta el alcohol cetílico y la cera blanca en un baño de agua, a una temperatura de 70° C. Por otro lado, se disuelve el lauril sulfato sódico y el propilenglicol en el agua purificada y la solución resultante, se calienta en un baño de agua a la misma temperatura. Una vez fundida la fase oleosa, se sacan ambas fases del baño de agua y se añade la acuosa sobre la oleosa, agitando hasta alcanzar la temperatura ambiente. La emulsión obtenida se envasa en el recipiente del sistema agitador mecánico.

EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE EL SISTEMA DE AGITACIÓN MECÁNICA

Se sigue el procedimiento general descrito en fases de la elaboración de semisólidos mediante el sistema agitador Unguator® del capítulo II (página 44).

CARACTERÍSTICAS DE LAS EMULSIONES RECIÉN ELABORADAS

En la tabla I se reflejan algunos caracteres físicos y organolépticos de las emulsiones recién elaboradas mediante agitación manual y con el sistema de agitación mecánica.

CARACTERES FÍSICOS Y ORGANOLÉPTICOS	EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE AGITACIÓN MANUAL	EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE AGITACIÓN MECÁNICA
Color	Blanco	Blanco
Brillo	Brillante	Muy brillante
Olor	Jabonoso	Jabonoso
Extensibilidad aparente	Media	Media
Sensación al tacto	Suave	Muy suave
Consistencia aparente	Alta	Alta
Evanescencia	Alta	Alta
Poder refrescante	Alto	Alto

Tabla I. Caracteres físicos y organolépticos de las emulsiones recién elaboradas.

CARACTERÍSTICAS DE LAS EMULSIONES A LAS 48 HORAS

1. OBSERVACIÓN MICROSCÓPICA

Se realizan frotis de varias muestras de las emulsiones obtenidas mediante agitación manual y con el sistema agitador mecánico, observándose al microscopio óptico.

– **Emulsión obtenida mediante agitación manual.**

Se consigue una emulsión ligeramente polidispersa (figura 19).

– **Emulsión obtenida mediante agitación con el sistema mecánico.**

Se consigue una emulsión de menor polidispersión y con un tamaño de glóbulos de la fase interna menor que la emulsión obtenida manualmente (figura 20). Se observan zonas con algunas microburbujas de aire, las cuales apenas existen en la emulsión obtenida manualmente.

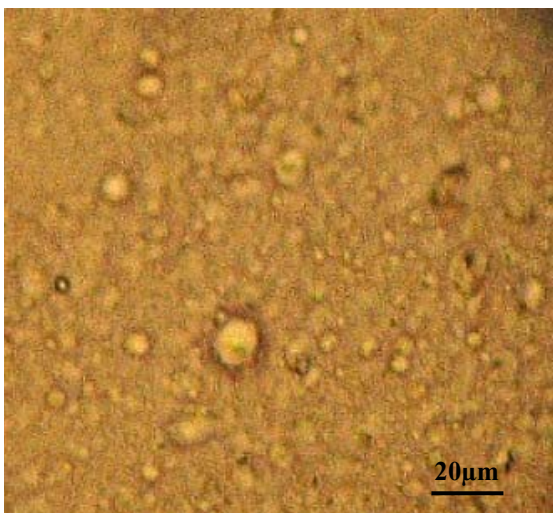


Figura 19. Microfotografía (x 400) de un frotis de la emulsión base de Beeler elaborada manualmente, a las 48 horas de haber sido preparada.

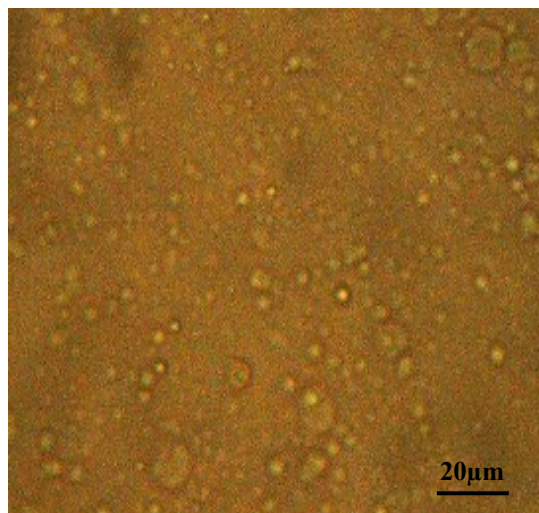


Figura 20. Microfotografía (x 400) de un frotis de la emulsión base de Beeler elaborada mediante el sistema agitador mecánico, a las 48 horas de haber sido preparada.

2. PH

- PH de la emulsión obtenida mediante agitación manual: 6,3.
- PH de la emulsión obtenida mediante agitación con el sistema agitador mecánico: 6,4.

3. SIGNO

Ambas emulsiones son de fase externa acuosa (O/A).

4. CONSISTENCIA

En la tabla II se relacionan los valores de los grados de penetración media respecto al tiempo, de las emulsiones obtenidas por agitación manual y mediante el sistema de agitación mecánica. En la figura 21 se representa la gráfica correspondiente.

	EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE AGITACIÓN MANUAL		EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE AGITACIÓN MECÁNICA	
TIEMPO (s)	MEDIA GRADOS DE PENETRACIÓN	DESVIACIÓN TÍPICA	MEDIA GRADOS DE PENETRACIÓN	DESVIACIÓN TÍPICA
5	247,33	1,15	244,67	1,15
10	251,67	0,58	251,67	2,08
15	254,33	0,58	256,33	2,08
20	256,33	0,58	258,67	2,52
25	257,33	0,58	260,00	2,65
30	258,33	0,58	261,67	2,52

Tabla II. Valores de los grados de penetración media respecto al tiempo, de ambos tipos de emulsiones.

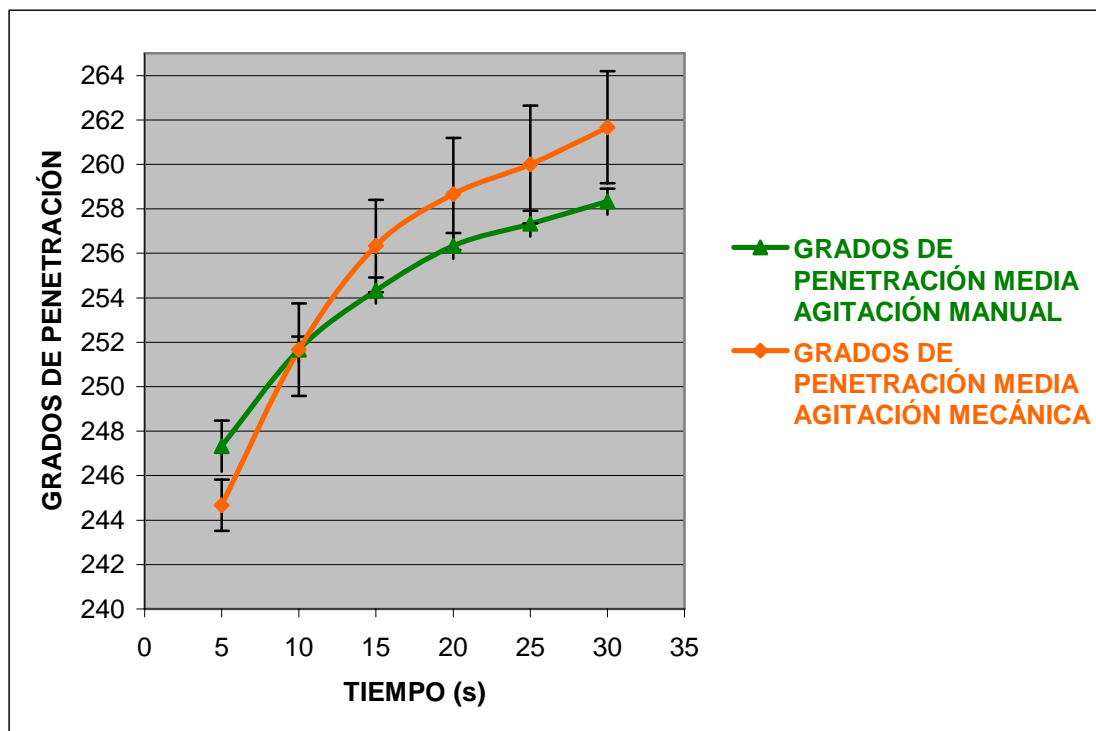


Figura 21. Grados de penetración media frente al tiempo de la emulsión base de Beeler, elaborada manualmente y mediante el sistema agitador mecánico, a las 48 horas de haber sido preparadas.

5. EXTENSIBILIDAD

En la tabla III se relacionan los valores de la extensibilidad media respecto al peso, de las emulsiones obtenidas por agitación manual y mediante el

sistema de agitación mecánica. En la figura 22 se representa la gráfica correspondiente.

	EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE AGITACIÓN MANUAL		EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE AGITACIÓN MECÁNICA	
PESO (g)	EXTENSIBILIDAD MEDIA (mm ²)	DESVIACIÓN TÍPICA	EXTENSIBILIDAD MEDIA (mm ²)	DESVIACIÓN TÍPICA
4,7	59,16	7,71	50,26	0,00
6,7	73,56	8,61	63,61	0,00
8,7	101,05	10,43	78,53	0,00
13,7	126,18	11,34	101,05	10,43

Tabla III. Valores de la extensibilidad media respecto al peso, de ambos tipos de emulsiones.

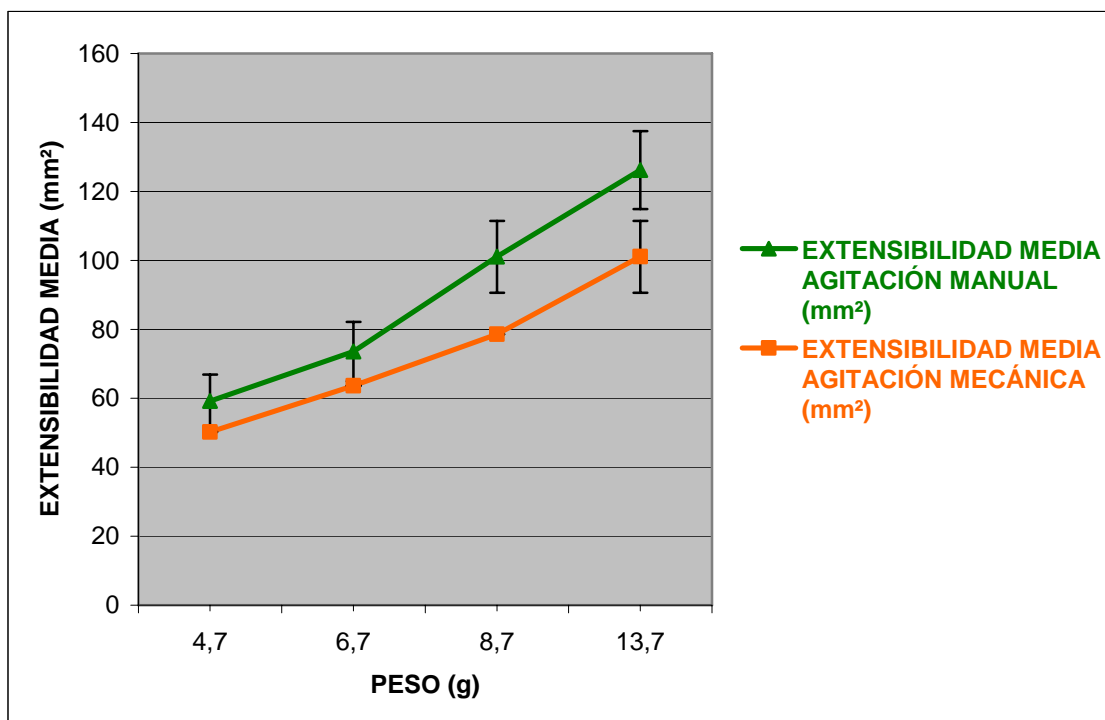


Figura 22. Extensibilidad media frente al peso de la emulsión base de Beeler, elaborada manualmente y mediante el sistema agitador mecánico, a las 48 horas de haber sido preparadas.

Como se observa en la gráfica, la extensibilidad de la emulsión obtenida mediante el sistema agitador mecánico es menor que la extensibilidad de la emulsión obtenida mediante agitación manual.

6. DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE LOS GLÓBULOS DE LA FASE INTERNA DE LA EMULSIÓN

En la tabla IV se reflejan los valores de los diámetros medios aritmético y volumen superficie, de la emulsión obtenida por agitación manual y mediante agitación mecánica. En la figura 23 se representa la distribución del tamaño de los glóbulos de la fase interna de ambos tipos de emulsiones.

EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE AGITACIÓN MANUAL		EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE AGITACIÓN MECÁNICA	
DIÁMETRO MEDIO VOLUMEN SUPERFICIE (μm) $\Sigma n d^3 / \Sigma n d^2$	DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO (μm) $\Sigma n d / \Sigma n$	DIÁMETRO MEDIO VOLUMEN SUPERFICIE (μm) $\Sigma n d^3 / \Sigma n d^2$	DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO (μm) $\Sigma n d / \Sigma n$
8,53	4,90	4,06	3,66

Tabla IV. Valores de de los diámetros medios aritmético y volumen superficie, de la emulsión obtenida por agitación manual y mediante agitación mecánica.

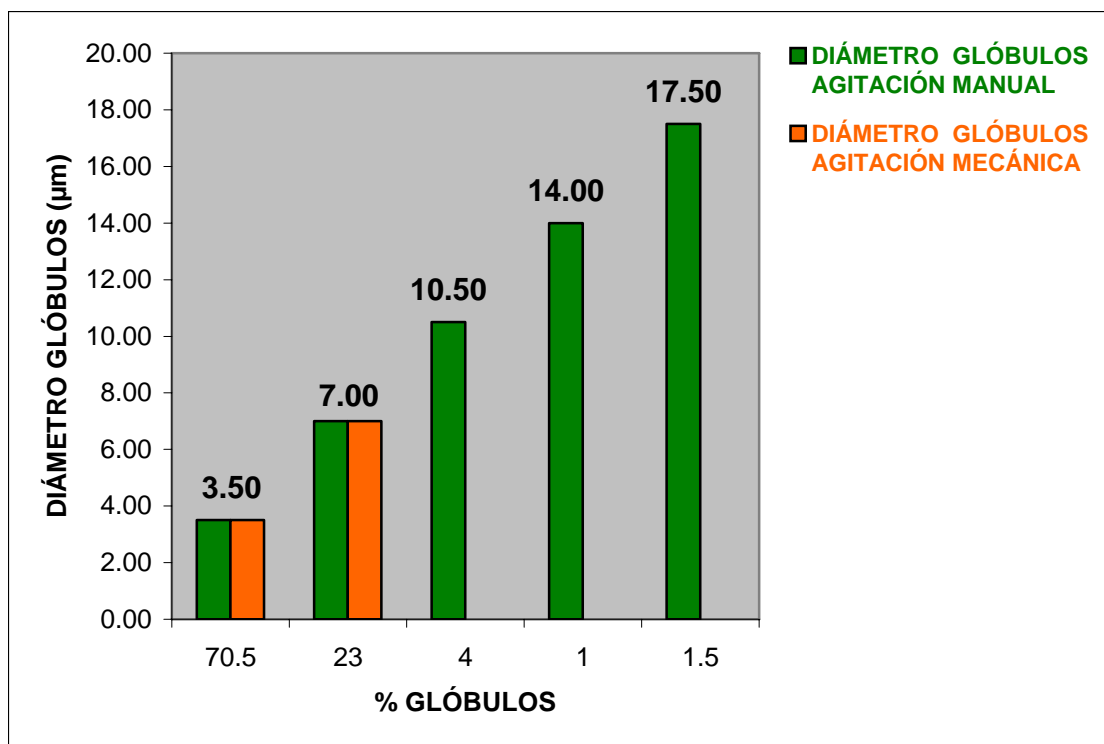


Figura 23. Diámetro frente al porcentaje de glóbulos de la fase interna de la emulsión base de Beeler, elaborada manualmente y mediante el sistema agitador mecánico, a las 48 horas de haber sido preparadas.

Según se observa en la gráfica, el tamaño medio y la polidispersión de los glóbulos de la fase interna de la emulsión elaborada mediante el sistema agitador mecánico, es significativamente menor, al de los glóbulos de la fase interna de la emulsión elaborada manualmente.

7. ASPECTO EXTERNO DE LAS EMULSIONES SOMETIDAS A 40 °C DURANTE UN MES

En ambos tipos de muestras, no se han observado cambios significativos.

8. ASPECTO EXTERNO DE LAS EMULSIONES A TEMPERATURA AMBIENTE AL CABO DE 2 AÑOS

En ambos tipos de muestras se mantiene la estabilidad y se aprecia un aumento considerable de la consistencia y de la extensibilidad debido a la alta evaporación de agua producida.

COMENTARIOS

- Empleando el sistema agitador mecánico se consiguen emulsiones más brillantes, con una sensación más suave al tacto, con ligeramente menor consistencia, menor extensibilidad, menor polidispersión y con un tamaño medio de glóbulos de la fase interna, menor que la emulsión obtenida manualmente.
- Tanto las emulsiones elaboradas manualmente como las elaboradas mediante el sistema agitador mecánico, son estables a 40 °C (no existe separación de fases). Dicha estabilidad se mantiene al cabo de 2 años, aunque se aprecia una considerable disminución de la consistencia debido a la alta evaporación de agua experimentada durante este tiempo.

INCORPORACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO A LA FORMULACIÓN

Se estudia la incorporación de ácido salicílico porque es prácticamente el principio activo más prescrito en formulación magistral, debido a su óptima acción dermatológica, compatibilidad y facilidad de formulación, aparición en numerosa bibliografía y a la escasez de especialidades farmacéuticas existentes con dicha sustancia. Se emplea en concentraciones menores del 1 % como queratoplástico, en el tratamiento de úlceras y estados descamativos; como queratolítico en concentraciones del 1 al 20 %, en el tratamiento de la psoriasis, dermatitis seborreica, ictiosis, eritema actínico, callos, verrugas, papilomas, etc. También posee acción bacteriostática y fungicida. Se suele prescribir en forma de soluciones, polvos, pastas, pomadas y emulsiones. Puede ir asociado junto a corticoides tópicos (muy común en el tratamiento de la psoriasis), antiseborréicos (azufre, bioazufre, pantenol), antimicóticos (econazol, ketoconazol, timol) y queratolíticos (urea).

En general, el ácido salicílico puede incorporarse de dos formas: reducido a polvo fino o previamente solubilizado. A continuación se estudian ambos tipos de incorporaciones en la emulsión base de Beeler. La razón de emplear el ácido salicílico a la concentración del 3 %, se debe a que, en concentraciones superiores, puede romper la emulsión base de Beeler por disminución del pH.

INCORPORACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO REDUCIDO A POLVO FINO

El ácido salicílico se reduce a polvo fino en un mortero y se añade la emulsión realizada previamente y a temperatura ambiente en pequeñas porciones, agitando enérgicamente hasta homogeneidad. La incorporación puede mejorarse añadiendo una

pequeña cantidad de propilenglicol o vaselina líquida al ácido salicílico, formando una pasta previa antes de añadir la emulsión. Una incorporación inadecuada de ácido salicílico puede producir grumos en la emulsión final, dando como resultado, aparte de un mal aspecto, un posible fracaso terapéutico o, incluso, reacciones adversas por irritación de la zona de aplicación. Debido a los grumos formados, la concentración de ácido salicílico en las sucesivas porciones de crema que el paciente se aplique, va a variar de forma sustancial, de modo que en unas porciones puede llegar a tener altas concentraciones (esto puede explicar las reacciones por irritación) y en otras bajas (posible fracaso terapéutico).

Este es el motivo por el cual, se estudia la posible formación de grumos en la incorporación del ácido salicílico al 3 % en la emulsión base de Beeler, empleando agitación manual con o sin incorporadores, y agitación mecánica empleando el sistema agitador.

Determinación del número de grumos formados

Para la determinación del número de grumos formados, se sigue el siguiente procedimiento: una vez preparadas las distintas emulsiones, se toman tres muestras de 0,250 g y cada una se extiende suavemente mediante una espátula (hay que tratar de evitar en lo posible la destrucción accidental de los posibles grumos formados) sobre un portaobjetos. El recuento del número de grumos se lleva a cabo observando dicho portaobjetos mediante una lupa Olympus empleando 40 aumentos.

Las distintas emulsiones se preparan de la siguiente forma:

– **Emulsiones obtenidas mediante agitación manual.**

Se preparan 20 g de cada emulsión propuesta.

– **Emulsión base de Beeler con ácido salicílico al 3 %.**

Se sitúa el ácido salicílico reducido a polvo fino en un mortero y se añade la emulsión base de Beeler obtenida previamente y a temperatura ambiente en pequeñas porciones, agitando hasta homogeneidad.

– **Emulsión base de Beeler con ácido salicílico al 3 % y con propilenglicol como incorporador.**

Se sitúa el ácido salicílico reducido a polvo fino en un mortero y se añaden una gotas de propilenglicol agitando hasta formar una masa homogénea. Se añade la emulsión base de Beeler obtenida previamente y a temperatura ambiente en pequeñas porciones, agitando hasta homogeneidad.

– **Emulsión base de Beeler con ácido salicílico al 3 % y con vaselina líquida como incorporador.**

Se sitúa el ácido salicílico reducido a polvo fino en un mortero y se añaden una gotas de vaselina líquida agitando hasta formar una masa homogénea. Se añade la emulsión base de Beeler obtenida previamente y a temperatura ambiente en pequeñas porciones, agitando hasta homogeneidad.

– **Emulsión obtenida mediante el sistema agitador mecánico.**

Se añade el ácido salicílico finamente pulverizado en el recipiente que contiene la emulsión y se realiza una agitación en el sistema agitador a la máxima velocidad durante 1 minuto.

En la tabla V, se refleja el número de grumos obtenido en 0,250 g de muestra de las emulsiones anteriores, recién elaboradas. En la figura 24 se muestra la representación gráfica correspondiente.

	Nº DE GRUMOS EMULSIÓN BASE DE BEELER MANUAL	Nº DE GRUMOS EMULSIÓN BASE DE BEELER SISTEMA AGITADOR MECÁNICO	Nº DE GRUMOS EMULSIÓN BASE DE BEELER MANUAL CON VASELINA LÍQUIDA	Nº DE GRUMOS EMULSIÓN BASE DE BEELER MANUAL CON PROPILENGLICOL
MUESTRA Nº 1	23	6	9	64
MUESTRA Nº 2	21	4	8	89
MUESTRA Nº 3	20	6	13	68

Tabla V. Número de grumos existentes de ácido salicílico en muestras de 0,250 g de las emulsiones obtenidas manualmente con y sin incorporador y de la obtenida mediante el sistema agitador mecánico.

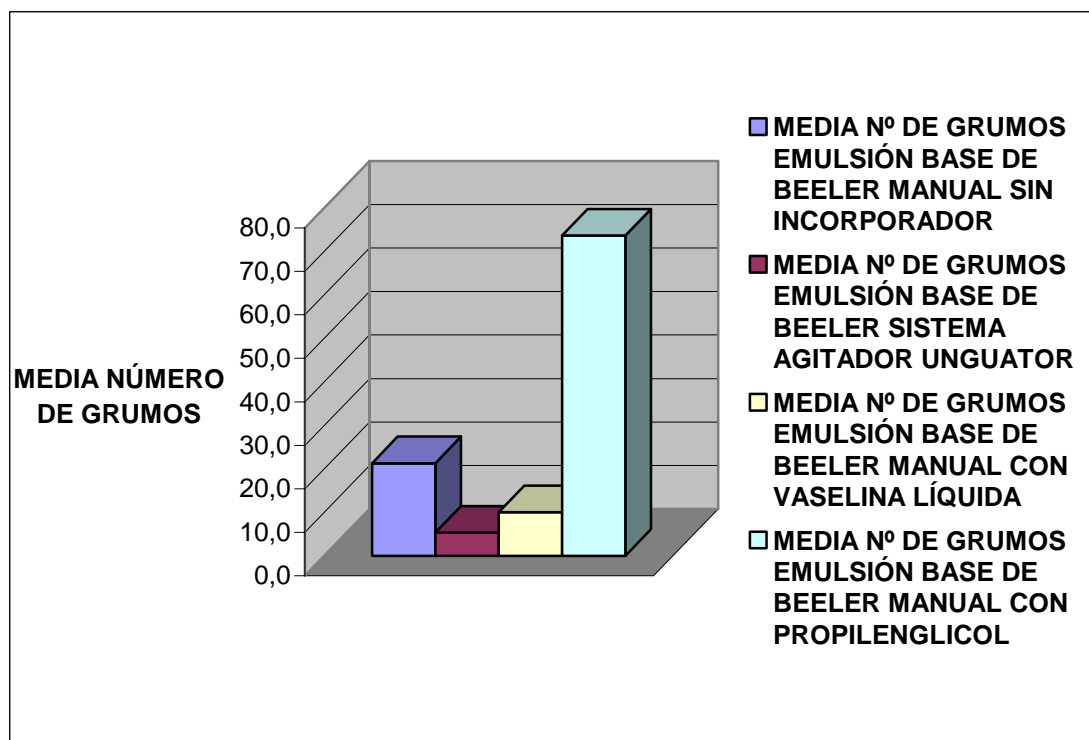


Figura 24. Media del número de grumos encontrados, en muestras de 0,250 g de las distintas emulsiones ensayadas.

Según se observa en la gráfica, las emulsiones en las que se emplea vaselina líquida como incorporador del ácido salicílico con agitación manual y las obtenidas mediante incorporación directa empleando el sistema de agitación mecánica, son las que contienen menor número de grumos.

COMENTARIOS

- El uso del sistema agitador mecánico permite lograr una óptima incorporación del ácido salicílico al 3 % en la emulsión base de Beeler, en comparación con la incorporación mediante agitación manual, no siendo preciso incorporar ninguna otra sustancia para facilitar el proceso.

- Con respecto a la incorporación del ácido salicílico por métodos manuales, cabe destacar la importancia del uso de coadyuvantes, como la vaselina líquida, que mejora de forma sustancial la incorporación del mismo, en comparación con el propilenglicol o con la elaboración sin coadyuvantes.

INCORPORACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO PREVIAMENTE

SOLUBILIZADO

En este caso se estudia la incorporación del ácido salicílico al 3 % en la emulsión base de Beeler, previamente solubilizado. La solubilización previa tiene la ventaja, con respecto a la incorporación directa, de evitar la formación de grumos, pero la desventaja de producir, dependiendo del solubilizante empleado, una alta variación de la consistencia, extensibilidad y de los caracteres organolépticos. En algunos casos, puede experimentarse una notable disminución de la estabilidad de la emulsión, debido a la interacción del solubilizante incorporado con el sistema emulgente existente en la misma.

Se ensayan tres tipos de solubilizantes: alcohol (96°), Polisorbato 20® (monolaurato de sorbitán polioxietilenado) y Tagat L® (monodilaurato de glicerina polioxietilenado), según el siguiente procedimiento: se disuelve el ácido salicílico en cantidad suficiente de cada una de estas sustancias y las soluciones resultantes, se adicionan a la emulsión base de Beeler previamente elaborada y a temperatura ambiente, agitando de forma manual.

Preparación de las muestras

Las distintas emulsiones se preparan de la siguiente forma:

- **Emulsión base de Beeler con ácido salicílico al 3 % y alcohol (96°) al 10 % como solubilizante.**

Acido salicílico	0,6 g
Alcohol (96°)	2 g
Emulsión base de Beeler c.s.p.	20 g

El ácido salicílico se disuelve en el alcohol y la solución resultante se añade en pequeñas porciones sobre la emulsión base de Beeler previamente elaborada, agitando hasta homogeneidad.

- **Emulsión base de Beeler con ácido salicílico al 3 % y Polisorbato 20® al 10 % como solubilizante.**

Acido salicílico	0,6 g
Tween 20	2 g
Emulsión base de Beeler c.s.p.	20 g

Se calienta en un baño de agua el Polisorbato 20® a una temperatura de 70-75 °C y se disuelve el ácido salicílico. Se añade la solución anterior a temperatura ambiente sobre la emulsión base de Beeler previamente elaborada, agitando hasta homogeneidad.

- **Emulsión base de Beeler con ácido salicílico al 3 % y Tagat L® al 10 % como solubilizante.**

Acido salicílico	0,6 g
Tagat L®	2 g
Emulsión base de Beeler c.s.p.	20 g

Se calienta en un baño de agua a una temperatura de 70-75 °C el Tagat L® y se disuelve el ácido salicílico. Se añade la solución anterior a temperatura ambiente sobre la emulsión base de Beeler previamente elaborada, batiendo hasta homogeneidad.

Características de las emulsiones recién elaboradas

En la tabla VI se comparan algunos caracteres físicos y organolépticos de las emulsiones recién elaboradas con los solubilizantes citados, respecto a la emulsión base de Beeler con ácido salicílico incorporado de forma directa por método manual.

CARACTERES FÍSICOS Y ORGANOLÉPTICOS	INCORPORACIÓN DIRECTA	ALCOHOL (96°) 10 %	POLISORBATO 20® 10 %	TAGAT L® 10 %
Color	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco
Brillo	Brillante	Muy brillante	Muy brillante	Brillante
Olor	Jabonoso	Jabonoso	Jabonoso	Jabonoso-ceroso
Extensibilidad aparente	Media	Alta	Alta	Media
Sensación al tacto	Suave	Suave	Muy Suave	Muy suave
Consistencia	Alta	Baja	Muy baja	Media
Evanescencia	Alta	Muy alta	Alta	Alta
Poder refrescante	Alto	Muy alto	Alto	Alto

Tabla VI. Caracteres físicos y organolépticos de las emulsiones recién elaboradas.

Observación microscópica de las emulsiones a las 48 horas.

Se realizan frotis de varias muestras de las emulsiones obtenidas con los distintos solubilizantes propuestos, observándolas posteriormente al microscopio óptico con 100 aumentos.

- Emulsión con alcohol (96°) como solubilizante.

Se observa alta cristalización del ácido salicílico en forma de finísimas agujas (figura 25), las cuales son imperceptibles al tacto al ser aplicada la crema sobre la piel. La estabilidad de la emulsión se mantiene.



Figura 25. Microfotografía (x 100) de un frotis de la emulsión base de Beeler con ácido salicílico al 3 % y alcohol (96°) como incorporador, recién elaborada.

- Emulsión con Polisorbato 20® como solubilizante.

Se observan, al igual que en el caso anterior, cristalizaciones de ácido salicílico. Se observa alta coalescencia, obteniéndose una emulsión semifluida y poco estable, que sufre ruptura al cabo de unos días.

- Emulsión con Tagat L® como solubilizante.

No se observan cristalizaciones de ácido salicílico y apenas se aprecia coalescencia. La emulsión obtenida es estable. Pasadas 48 horas, la consistencia y extensibilidad son prácticamente iguales a las obtenidas en la emulsión base de Beeler con ácido salicílico incorporado de forma directa. El Tagat L® solubiliza al ácido salicílico mediante la formación de pequeñas micelas. Para la visualización de las mismas, se ha seguido el siguiente procedimiento: se prepara una solución acuosa coloreada con trazas de azul de metileno, con las mismas proporciones de ácido salicílico y Tagat L® que tiene la emulsión base de Beeler anteriormente comentada, pero sin los componentes lipídicos de la misma. La fórmula quedaría así desarrollada:

Acido salicílico	0,6 g
Tagat L®	2 g
Agua purificada c.s.p.	20 g

Se calienta en un baño de agua a una temperatura de 70-75 °C el Tagat L® y se disuelve el ácido salicílico. Se añade la solución anterior a temperatura ambiente en pequeñas porciones sobre el agua purificada coloreada con azul de metileno, agitando de forma continua. Se obtiene una solución micelar transparente. Si se observa al microscopio óptico una gota de esta solución, se aprecian pequeñas micelas teñidas de azul (figura 26), en cuyo interior se sitúa el ácido salicílico y, en su interfaz, moléculas de Tagat L® y agua purificada (esto explica la coloración azul de la micelas).

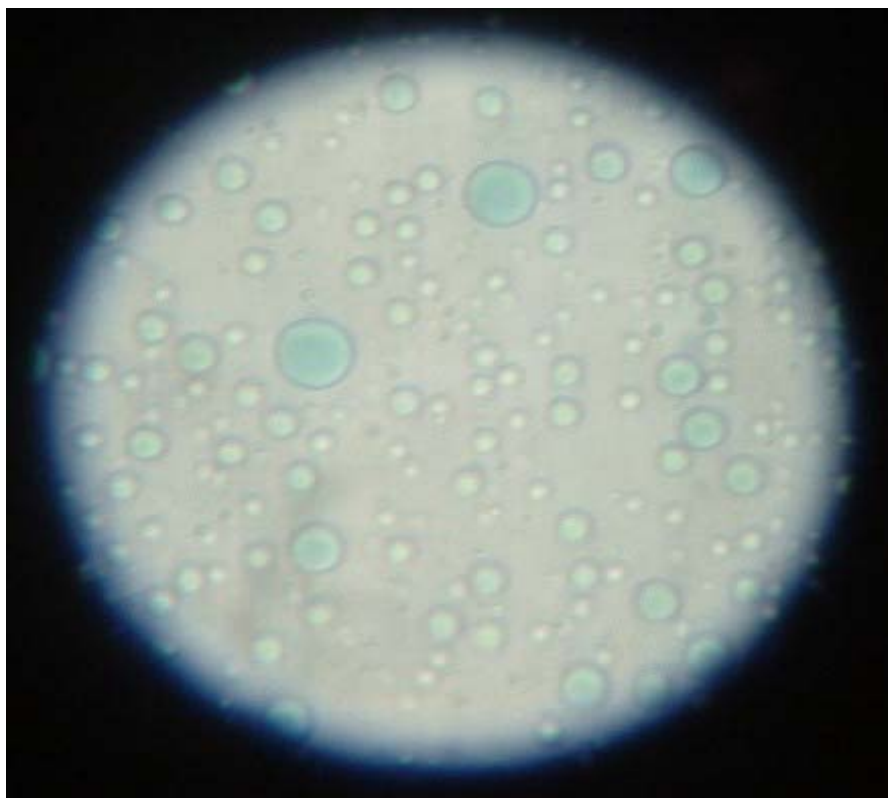


Figura 26. Microfotografía (x 100) de una gota de solución micelar compuesta por ácido salicílico, Tagat L® y agua purificada, recién elaborada y teñida con azul de metileno.

COMENTARIOS

Según las proporciones propuestas, el Tagat L® solubiliza totalmente al ácido salicílico en el agua contenida en la emulsión base de Beeler, no existiendo cambios significativos en cuanto a los caracteres organolépticos ni de estabilidad de la misma. En cambio, con los demás solubilizantes ensayados (alcohol y Polisorbato 20®), existen apreciables cristalizaciones de salicílico y una notable variación de los caracteres organolépticos y de la estabilidad física de la emulsión.

EMULSIÓN A/O NO IÓNICA OBTENIDA POR AGITACIÓN MANUAL Y MECÁNICA

La fórmula¹⁷ propuesta es una emulsión de fase externa oleosa (A/O) no iónica que presenta la siguiente composición:

Vaselina filante	15 g
Miristato de isopropilo	5 g
Sorbitano oleato	10 g
Propilenglicol	5 g
Agua purificada c.s.p.	100 g

La fase grasa está compuesta por vaselina filante y miristato de isopropilo que confieren oclusividad al ser aplicada la emulsión sobre la piel. El emulgente es el Sorbitano oleato (Span 80®, HLB: 4,3) y hace que la emulsión sea de fase externa oleosa y tenga carácter no iónico. Además del agua, la fase acuosa está compuesta por el propilenglicol que actúa como agente humectante. La característica especial de esta emulsión es que para ser de fase externa oleosa presenta una proporción de fases similar a una emulsión de fase externa acuosa.

Hay varias razones por las cuales se emplea esta emulsión en el desarrollo de esta tesis:

¹⁷ Alía Fernández-Montes, E: Formulación de preparados dermocosméticos. (en características de los excipientes, página 212).

- Desde el punto de vista dermatológico, su efecto oclusivo es eficaz como coadyuvante en procesos dermatológicos en fase crónica.
- Desde el punto de vista dermocosmético, su efecto oclusivo no resulta tan molesto como suele ocurrir en las clásicas emulsiones A/O, en donde es característico el efecto graso sobre la piel y la existencia de cierta untuosidad.
- Desde el punto de vista galénico, una vez aplicada la emulsión sobre la piel, se produce cierta evaporación del agua por ruptura parcial de las fases, dando lugar a un ligero efecto refrescante. También es importante señalar que la alta concentración de Sorbitano oleato puede aumentar la absorción de los otros componentes de la emulsión, al producir una marcada modificación del manto hidrolipídico de la piel.

PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

Se preparan 200 g de emulsión para la realización de las distintas determinaciones, según los dos procedimientos siguientes:

EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE AGITACIÓN MANUAL

Se calientan la vaselina filante, el miristato de isopropilo y el Sorbitano oleato en un baño de agua, a una temperatura de 70 °C. Por otro lado, se disuelve el propilenglicol en el agua purificada y la solución resultante, se calienta en un baño de agua a la misma temperatura. Una vez fundida la fase oleosa, se sacan ambas fases del baño de agua y se añade la acuosa sobre la oleosa, agitando hasta alcanzar la temperatura ambiente. La emulsión obtenida se envasa en el recipiente del sistema agitador mecánico.

EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE EL SISTEMA DE AGITACIÓN MECÁNICA

Se sigue el procedimiento general descrito en fases de la elaboración de semisólidos mediante el sistema agitador Unguator® del capítulo II (página 44).

CARACTERÍSTICAS DE LAS EMULSIONES RECIÉN ELABORADAS

En la tabla VII se comparan algunos caracteres físicos y organolépticos de las emulsiones recién elaboradas por agitación manual y mediante el sistema agitador mecánico.

CARACTERES FÍSICOS Y ORGANOLÉPTICOS	EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE AGITACIÓN MANUAL	EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE AGITACIÓN MECÁNICA
Color	Beige	Beige
Brillo	Brillante	Muy brillante
Olor	Ceroso	Ceroso
Extensibilidad aparente	Media	Alta
Sensación al tacto	Suave	Muy suave
Viscosidad	Media	Alta
Oclusividad	Alta	Alta
Poder refrescante	Alto (tipo cold-cream)	Alto (tipo cold-cream)

Tabla VII. Caracteres físicos y organolépticos de las emulsiones recién elaboradas.

CARACTERÍSTICAS DE LAS EMULSIONES A LAS 48 HORAS

1. OBERVACIÓN MICROSCÓPICA

Se realizan frotis de varias muestras de las emulsiones obtenidas mediante agitación manual y con el sistema agitador mecánico, observándose al

microscopio óptico. Para facilitar la visualización de los glóbulos de la fase interna, se tiñe la emulsión con unas trazas de azul de metileno antes de ser elaborada la emulsión.

– **Emulsión obtenida mediante agitación manual.**

Se consigue una emulsión ligeramente polidispersa (figura 27) que presenta esporádicamente fenómenos de agregación y coalescencia, que no afectan significativamente a la estabilidad de la emulsión al cabo del tiempo.

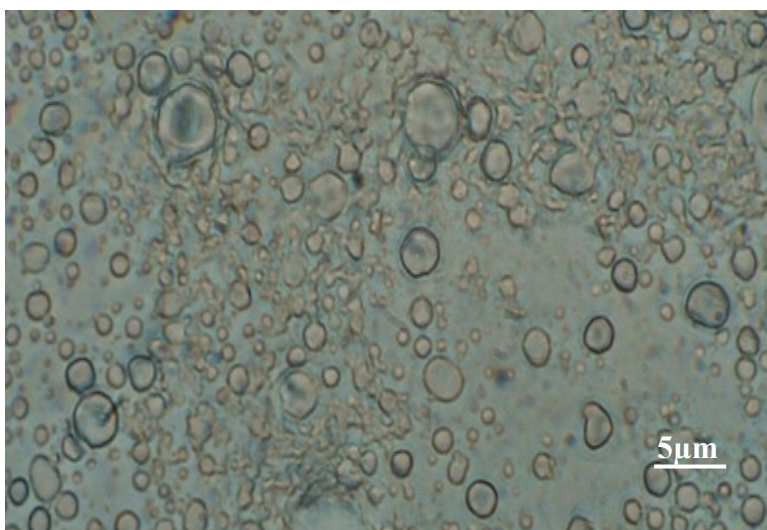


Figura 27. Microfotografía (x 1000) de un frotis de la emulsión A/O elaborada manualmente, a las 48 horas de haber sido preparada.

– **Emulsión obtenida mediante agitación mecánica.**

Se consigue una emulsión que presenta numerosos fenómenos de agregación y coalescencia (figura 28) que afectan a la estabilidad de la misma al cabo del tiempo. Se observan a simple vista zonas de exudación de naturaleza oleosa. A los 12 días la ruptura de la emulsión es bastante evidente, según se observa en la figura 29 en la que se aprecia separación de fases.

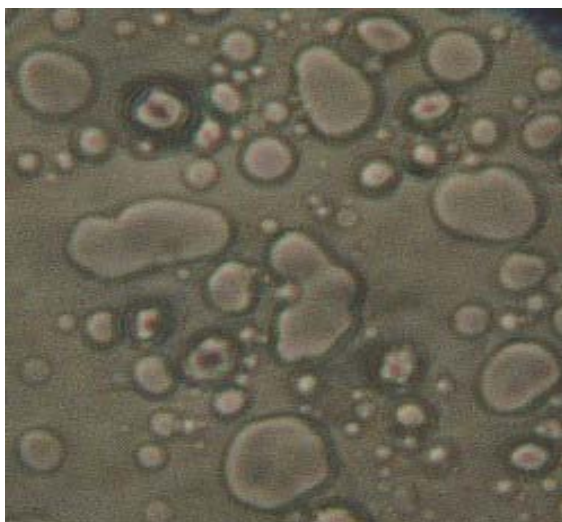


Figura 28. Microfotografía (x 1000) de un frotis de la emulsión A/O elaborada con el sistema de agitación mecánica, a las 48 horas de haber sido preparada. Se observan fenómenos de agregación y coalescencia.



Figura 29. Vista frontal a tamaño real de la emulsión A/O elaborada con el sistema de agitación mecánica, a los 12 días de haber sido preparada.

2. PH

- PH de la emulsión obtenida mediante agitación manual: 6,1.
- PH de la emulsión obtenida mediante agitación con el sistema agitador mecánico: 6.

3. SIGNO

Ambas emulsiones son de fase externa oleosa (A/O). Dado que la emulsión elaborada con el sistema agitador mecánico sufre ruptura, es necesario reconstituirla mediante agitación manual para comprobar su signo.

4. CONSISTENCIA

En la tabla VIII se relacionan los valores de los grados de penetración media respecto al tiempo, de la emulsión obtenida por agitación manual. En la figura 30 se representa la gráfica correspondiente. La consistencia de la emulsión

obtenida mediante el sistema agitador mecánico no se llegó a determinar, dado que a las 48 horas experimenta ruptura.

EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE AGITACIÓN MANUAL		
TIEMPO (s)	MEDIA GRADOS DE PENETRACIÓN	DESVIACIÓN TÍPICA
5	309,00	5,29
10	311,67	4,73
15	313,00	5,29
20	314,33	5,13
25	315,33	5,13
30	316,33	5,13

Tabla VIII. Valores de los grados de penetración media respecto al tiempo, de la emulsión obtenida por agitación manual.

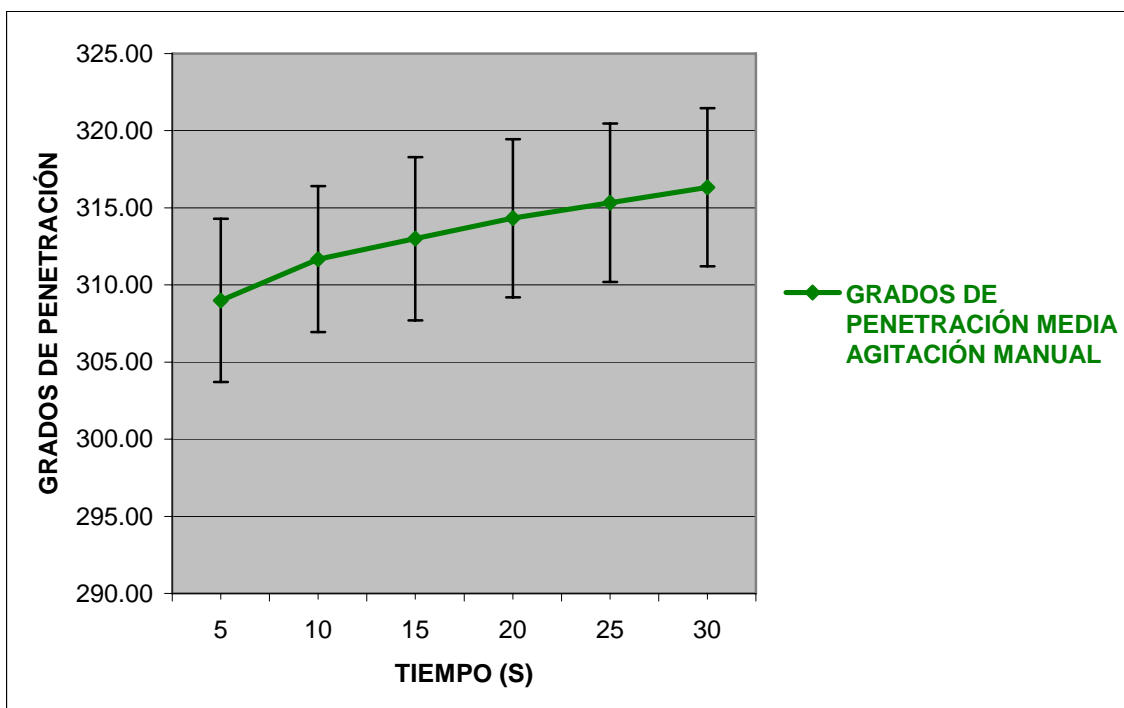


Figura 30. Grados de penetración media frente al tiempo de la emulsión A/O, elaborada manualmente, a las 48 horas de haber sido preparada.

5. EXTENSIBILIDAD

En la tabla IX se relacionan los valores de la extensibilidad media respecto al peso, de la emulsión obtenida por agitación manual. En la figura 31 se representa la gráfica correspondiente. La extensibilidad de la emulsión obtenida mediante el sistema agitador mecánico no se llegó a determinar, dado que a las 48 horas experimenta ruptura.

	EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE AGITACIÓN MANUAL	
PESO (g)	EXTENSIBILIDAD MEDIA (mm ²)	DESVIACIÓN TÍPICA
4,7	101,05	10,43
6,7	119,64	11,34
8,7	139,80	12,24
13,7	161,52	13,15

Tabla IX. Valores de la extensibilidad media respecto al peso, de la emulsión obtenida mediante agitación manual.

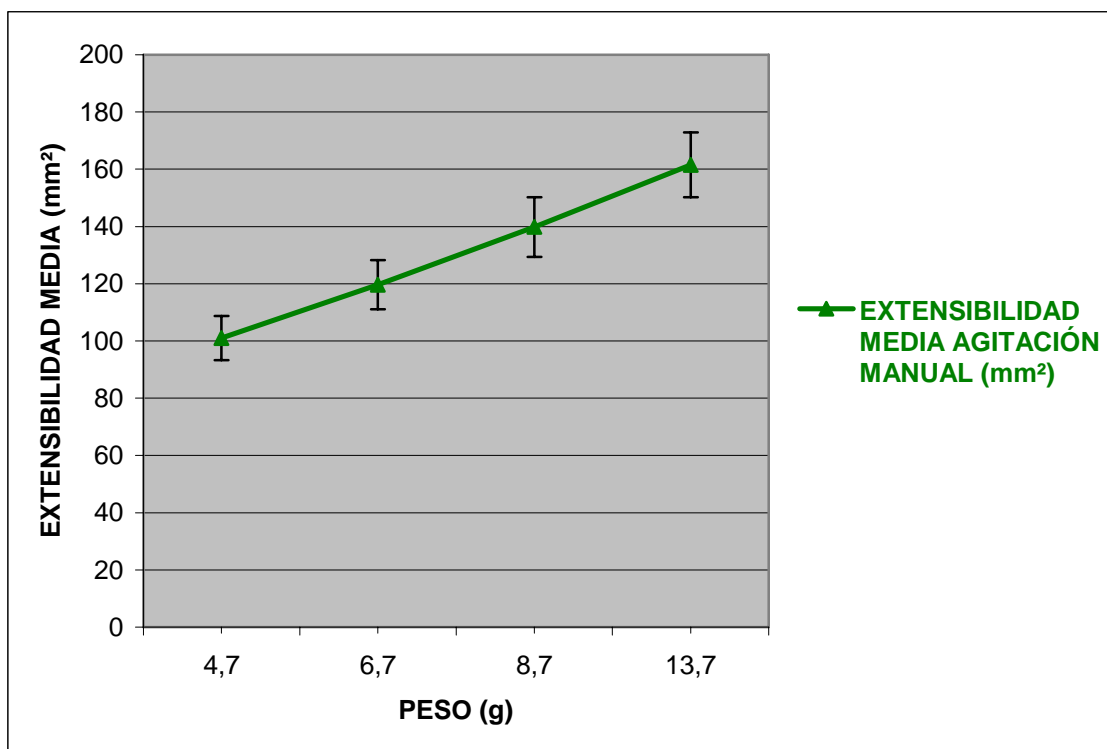


Figura 31. Extensibilidad media frente al peso de la emulsión A/O elaborada manualmente, a las 48 horas de haber sido preparada.

6. DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE LOS GLÓBULOS DE LA EMULSIÓN

En la tabla X se reflejan los valores de los diámetros medios aritmético y volumen superficie, de la emulsión obtenida por agitación manual. En la figura 32 se representa la distribución del tamaño de los glóbulos de la fase interna. Estas determinaciones no ha sido posible realizarlas en la emulsión obtenida mediante el sistema de agitación mecánica, dado que a las 48 horas experimenta ruptura.

EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE AGITACIÓN MANUAL	
DIÁMETRO MEDIO VOLUMEN SUPERFICIE (μm) $\Sigma n d^3 / \Sigma n d^2$	DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO (μm) $\Sigma n d / \Sigma n$
9,38	6,20

Tabla X. Valores de de los diámetros medios aritmético y volumen superficie, de la emulsión obtenida por agitación manual.

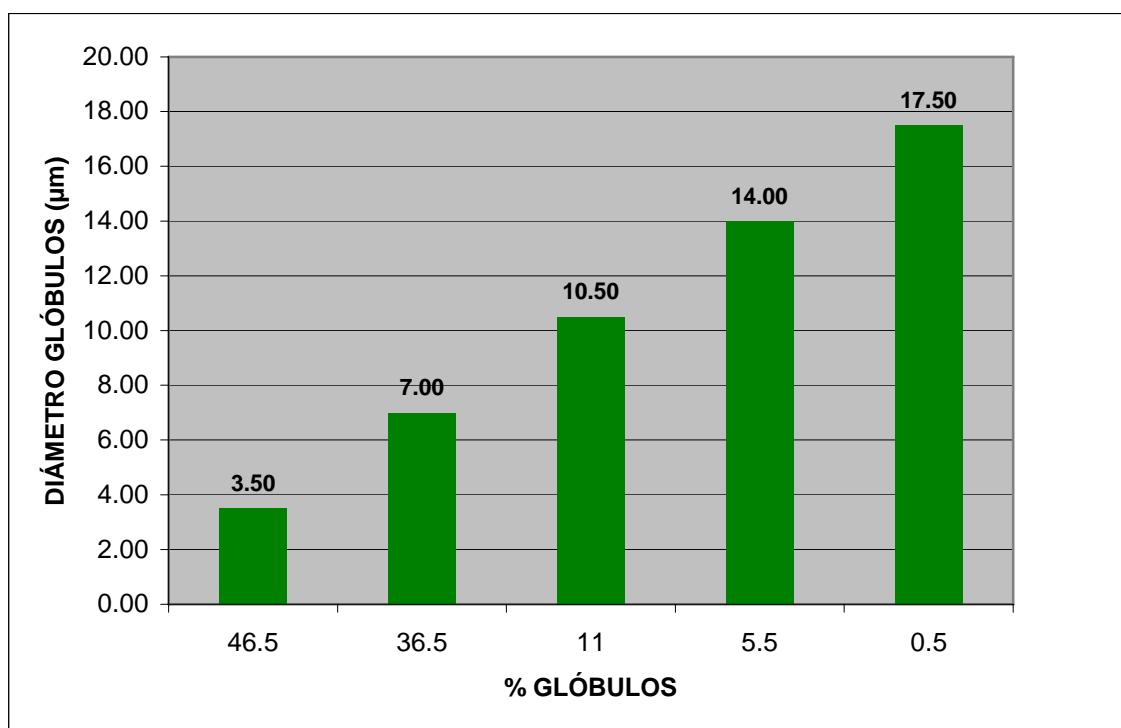


Figura 32. Diámetro frente al porcentaje de glóbulos de la fase interna de la emulsión A/O elaborada manualmente, a las 48 horas de haber sido preparada.

Según se observa en la gráfica, la emulsión A/O elaborada manualmente presenta polidispersión.

7. ASPECTO EXTERNO DE LAS EMULSIONES SOMETIDAS A 40 °C DURANTE 1 MES

Ambos tipos de muestras experimentan ruptura, observándose gran exudación oleosa. La ruptura es mucho más acusada en las muestras de la emulsión elaborada con el sistema agitador mecánico. Si ambos tipos de muestras se someten a una temperatura comprendida entre 2-8° C, se vuelven a reconstituir al cabo de unas horas sin realizar agitación adicional alguna.

8. ASPECTO EXTERNO DE LAS EMULSIONES A TEMPERATURA AMBIENTE AL CABO DE 2 AÑOS

Las muestras elaboradas manualmente mantienen su estabilidad y las elaboradas con el sistema agitador mecánico experimentan una total separación de fases y presencia de hongos.

COMENTARIOS

- El uso del sistema agitador mecánico no parece adecuado para la elaboración de la emulsión propuesta, debido a la alta velocidad de agitación producida con respecto a la elaboración por métodos manuales. Solamente sería factible su empleo si la emulsión elaborada se conservara a una temperatura comprendida entre 2 y 8° C; siempre y cuando, a dicha temperatura la solubilidad de los posibles principios activos prescritos no se viera afectada.
- La emulsión elaborada manualmente es estable tanto a temperatura ambiente como entre 2 y 8° C. Si la emulsión se repone en zonas climáticas con altas

temperaturas o en época estival, sería conveniente indicar en el etiquetado la conservación en nevera (2-8° C). Habría también que estudiar la solubilidad a esa temperatura de los posibles principios activos prescritos.

INCORPORACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO A LA FORMULACIÓN

Se estudia la incorporación de ictiol al 1 % porque es uno de los principios activos de frecuente prescripción en formulación magistral, empleándose como antibacteriano y queratoplástico en el tratamiento de numerosas patologías dermatológicas, como: rosácea y acné rosácea, dermatitis (del pañal, de contacto, pruriginosa), queilitis, escaras infectadas, quemaduras, etc. Se suele prescribir en concentraciones del 0,5-5 % en forma de soluciones, emulsiones, pomadas, barras labiales, hidrogeles y champús. Puede ir asociado junto a otros queratoplásticos (alantoína, calamina, sulfatos de cobre y cinc), corticoides (betametasona dipropionato, triamcinolona acetónido), antibióticos tópicos (eritromicina, clindamicina), antipruríticos (mentol, alcanfor), material pulverulento protector y absorbente (óxido de cinc, talco, dióxido de titanio), etc.

Las razones por las cuales se ha elegido este principio activo para estudiar su incorporación en la emulsión A/O propuesta, son las siguientes:

- Es un principio activo de frecuente prescripción en formulación magistral, debido sobre todo, a la escasez de formulaciones comercializadas con dicho fármaco.

- Generalmente, suele dar buenos resultados terapéuticos.
- La inadecuada incorporación del ictiol, la cual se evidencia por la formación de grumos o filamentos dispersados de forma irregular en el seno de la formulación, conducirá no sólo al fracaso terapéutico sino a la posibilidad de producir irritaciones en la piel.

Se ha optado por una concentración de ictiol del 1 %, por su alta frecuencia en las distintas prescripciones magistrales. Las distintas formas de incorporación del ictiol en la emulsión A/O propuesta, se realizan en base a la siguiente formulación:

Vaselina filante	15 g
Miristato de isopropilo	5 g
Sorbitano oleato	10 g
Propilenglicol	5 g
Ictiol	1 g
Agua purificada c.s.p.	100 g

INCORPORACIÓN DEL ICTIOL PREVIA A LA ELABORACIÓN DE LA EMULSIÓN A/O

Se disuelve el ictiol en la fase acuosa a temperatura ambiente y se procede según el modo operatorio seguido para la obtención de la emulsión A/O mediante agitación manual y mediante el sistema agitador mecánico. La emulsión A/O obtenida con el sistema agitador debe conservarse en nevera (2-8 °C) para evitar su ruptura, según se ha demostrado anteriormente.

INCORPORACIÓN DEL ICTIOL UNA VEZ ELABORADA LA EMULSIÓN A/O Y A TEMPERATURA AMBIENTE

– Emulsión A/O obtenida mediante agitación manual.

Se sitúa el ictiol en un mortero y se añade la emulsión A/O elaborada previamente y a temperatura ambiente en pequeñas porciones, agitando hasta homogeneidad. Otra forma de incorporación ensayada es la siguiente: una vez elaborada la emulsión O/A y a temperatura ambiente, se añade el ictiol y se agita en el mortero hasta la perfecta interposición.

– Emulsión A/O obtenida mediante el sistema agitador mecánico.

Una vez obtenida la emulsión A/O mediante el sistema agitador y a temperatura ambiente, se añade de una vez el ictiol sobre el recipiente que contiene a la emulsión, realizándose una agitación a la máxima velocidad hasta homogeneidad (aproximadamente de 1 minuto). A continuación, la emulsión se repone en nevera (2-8 °C).

RESULTADOS

Las formas de incorporación del ictiol ensayadas han producido emulsiones estables y homogéneas, excepto en la producida al añadir el ictiol sobre la emulsión obtenida mediante agitación manual, en la cual se observan grumos de difícil disgregación.

EMULSIÓN UTILIZANDO UNA BASE COMERCIAL (BASE L-200®) OBTENIDA POR AGITACIÓN MANUAL Y MECÁNICA

La fórmula¹⁸ propuesta es una emulsión semifluida de fase externa acuosa (O/A) no iónica que presenta la siguiente composición:

Base L-200®	20 g
Propilenglicol	5 g
Phenonip	0,4 g
Agua purificada c.s.p.	100 g

Hay varias razones por las cuales se emplea esta emulsión en el desarrollo de esta tesis:

- Es relativamente frecuente su prescripción de forma genérica para tratamientos, sobre todo, del cuero cabelludo (dermatitis seborreica, psoriasis, etc).
- Se prepara rápida y fácilmente.
- Tiene alta estabilidad y compatibilidad.

¹⁸ Alía Fernández-Montes, E: Manual de formulación magistral dermatológica (en bases y excipientes dermatológicos, página 34).

PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

Se preparan 200 g de emulsión para la realización de las distintas determinaciones, según los dos procedimientos siguientes:

EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE AGITACIÓN MANUAL

Se calienta la base L-200® en un baño de agua, a una temperatura comprendida entre 70-75 °C. Por otro lado, se disuelve el Phenonip® en el propilenglicol y la solución obtenida se disuelve en el agua purificada. Dicha solución se calienta en un baño de agua a la misma temperatura que la fase oleosa. Una vez fundida la fase oleosa, se sacan ambas fases del baño de agua y se añade la acuosa sobre la oleosa, agitando hasta alcanzar la temperatura ambiente. La emulsión obtenida se envasa en el recipiente del sistema agitador.

EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE EL SISTEMA AGITADOR MECÁNICO

Se sigue el procedimiento general descrito en el apartado “fases de la elaboración de semisólidos mediante el sistema agitador Unguator® del capítulo II” (página 44).

CARACTERÍSTICAS DE LAS EMULSIONES RECIÉN ELABORADAS

En la tabla XI se reflejan algunos caracteres físicos y organolépticos de las emulsiones recién elaboradas mediante agitación manual y con el sistema agitador mecánico.

CARACTERES FÍSICOS Y ORGANOLÉPTICOS	EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE AGITACIÓN MANUAL	EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE AGITACIÓN MECÁNICA
Color	Blanco	Blanco
Brillo	Brillante	Muy brillante
Olor	Ligeramente ceroso	Ligeramente ceroso
Extensibilidad aparente	Alta	Alta
Sensación al tacto	Suave	Muy suave
Viscosidad	Ligeramente más baja	Baja
Evanescencia	Alta	Alta
Poder refrescante	Alto	Alto

Tabla XI. Caracteres físicos y organolépticos de las emulsiones recién elaboradas.

CARACTERÍSTICAS DE LAS EMULSIONES A LAS 48 HORAS

1. OBSERVACIÓN MICROSCÓPICA

Se realizan frotis de varias muestras de las emulsiones obtenidas mediante agitación manual y con el sistema agitador mecánico, observándose al microscopio óptico.

– **Emulsión obtenida mediante agitación manual.**

Se consigue una emulsión poco polidispersa (figura 33).

– **Emulsión obtenida mediante agitación con el sistema agitador mecánico.**

Se consigue una emulsión ligeramente más polidispersa (figura 34) que presenta esporádicamente fenómenos de agregación y coalescencia, que no afectan significativamente a la estabilidad de la emulsión al cabo del tiempo.

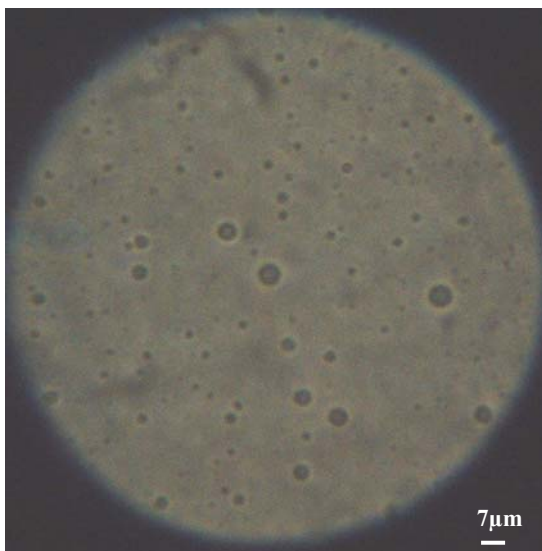


Figura 33. Microfotografía (x 1000) de un frotis de la emulsión base L-200® elaborada manualmente, a las 48 horas de haber sido preparada.

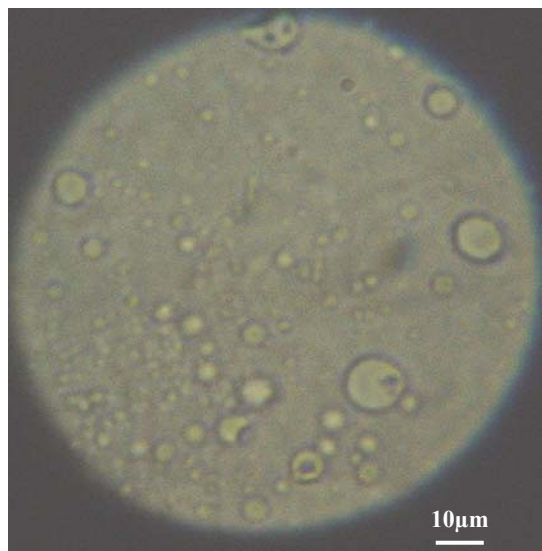


Figura 34. Microfotografía (x 1000) de un frotis de la emulsión base L-200® elaborada con el sistema agitador mecánico, a las 48 horas de haber sido preparada.

1. PH

- PH de la emulsión obtenida mediante agitación manual: 5,9.
- PH de la emulsión obtenida mediante agitación con el sistema agitador mecánico: 5,8.

2. SIGNO

Ambas emulsiones son de fase externa acuosa (O/A).

3. EXTENSIBILIDAD

En lugar de 25 mg por muestra ensayada, se cogen 3,5 mg, dada la alta extensibilidad de la emulsión. Para facilitar la visualización de los círculos correspondientes con el fin de calcular sus diámetros, se tiñen previamente las emulsiones con azul de metileno. En la tabla XII se relacionan los valores de la extensibilidad media respecto al peso, de las emulsiones obtenidas por agitación

manual y mediante el sistema de agitación mecánica. En la figura 35 se representa la gráfica correspondiente.

	EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE AGITACIÓN MANUAL		EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE AGITACIÓN MECÁNICA	
PESO (g)	EXTENSIBILIDAD MEDIA (mm ²)	DESVIACIÓN TÍPICA	EXTENSIBILIDAD MEDIA (mm ²)	DESVIACIÓN TÍPICA
4,7	140,317	23,58	133,25	20,42
6,7	154,72	31,10	154,46	21,99
8,7	185,35	27,21	177,23	23,57
13,7	210,22	29,02	201,58	25,14

Tabla XII. Valores de la extensibilidad media respecto al peso, de ambos tipos de emulsiones.

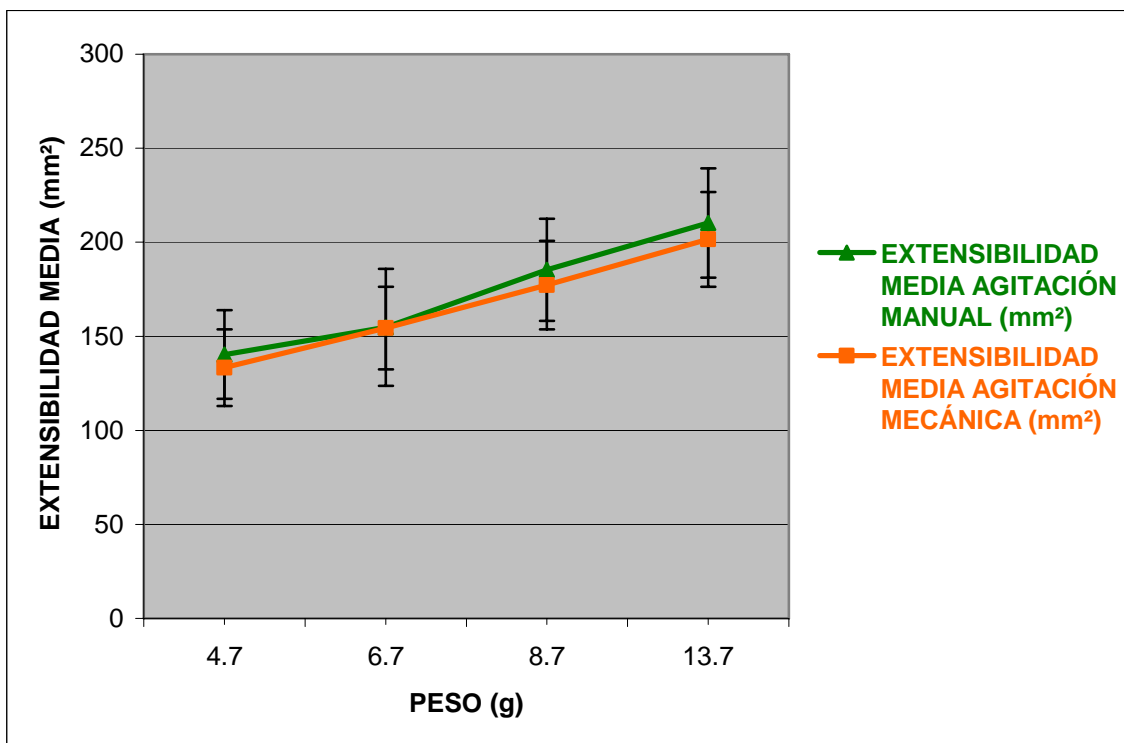


Figura 35. Extensibilidad media frente al peso de la emulsión base L-200® elaborada manualmente y mediante el sistema agitador mecánico, a las 48 horas de haber sido preparadas.

Como se observa en la gráfica, la extensibilidad de la emulsión obtenida mediante el sistema de agitación mecánica es ligeramente menor que la de la emulsión obtenida mediante agitación manual.

4. DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE LOS GLÓBULOS DE LA FASE INTERNA DE LA EMULSIÓN

En la tabla XIII se reflejan los valores de los diámetros medios aritmético y volumen superficie, de la emulsión obtenida por agitación manual y mediante agitación mecánica. En la figura 36 se representa la distribución del tamaño de los glóbulos de la fase interna de ambos tipos de emulsiones.

EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE AGITACIÓN MANUAL		EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE AGITACIÓN CON EL SISTEMA AGITADOR UNGUATOR®	
DIÁMETRO MEDIO VOLUMEN SUPERFICIE (µm) $\Sigma n d^3 / \Sigma n d^2$	DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO (µm) $\Sigma n d / \Sigma n$	DIÁMETRO MEDIO VOLUMEN SUPERFICIE (µm) $\Sigma n d^3 / \Sigma n d^2$	DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO (µm) $\Sigma n d / \Sigma n$
4,58	3,85	6,39	4,50

Tabla XIII. Valores de de los diámetros medios aritmético y volumen superficie, de la emulsión obtenida por agitación manual y mediante agitación mecánica.

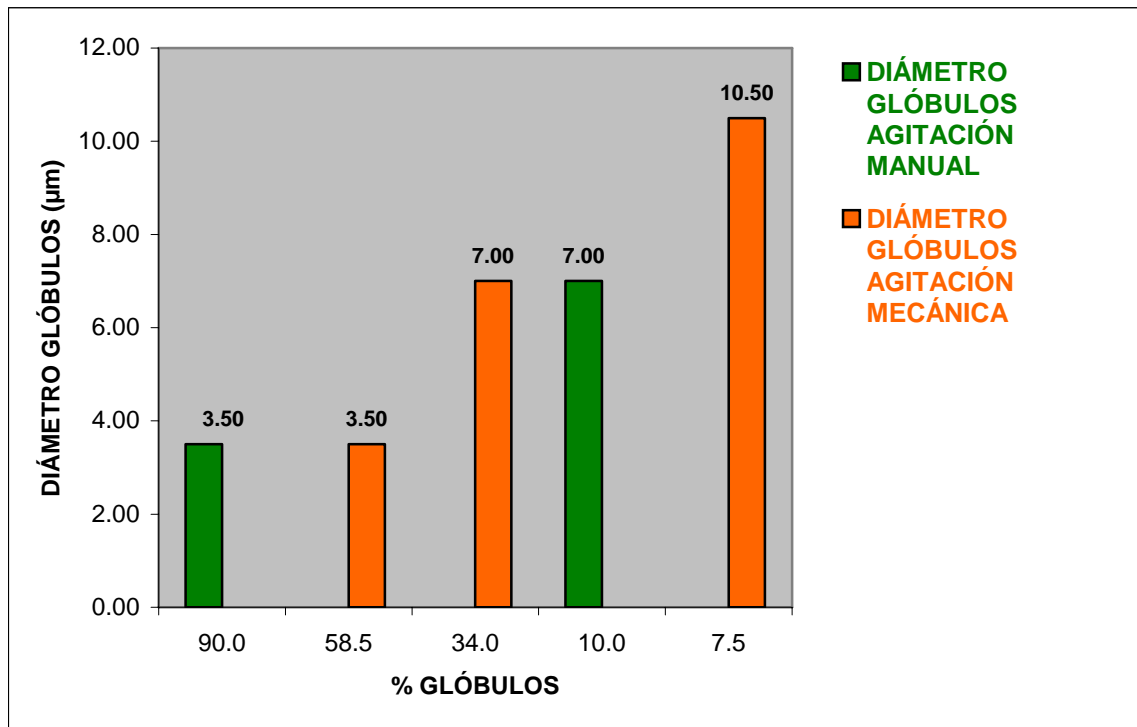


Figura 36. Diámetro frente al porcentaje de glóbulos de la fase interna de la emulsión base L-200®, elaborada manualmente y mediante el sistema agitador mecánico, a las 48 horas de haber sido preparadas.

Según se observa en la gráfica, el tamaño medio y la polidispersión de los glóbulos de la fase interna de la emulsión elaborada manualmente, es menor, al de los glóbulos de la fase interna de la emulsión elaborada mediante el sistema agitador mecánico.

5. ASPECTO EXTERNO DE LAS EMULSIONES SOMETIDAS A 40° C DURANTE UN MES

En ambos tipos de muestras, no se han observado cambios significativos.

6. ASPECTO EXTERNO DE LAS EMULSIONES A TEMPERATURA AMBIENTE AL CABO DE 2 AÑOS

Tanto las muestras elaboradas manualmente como las obtenidas mediante el sistema agitador mecánico se mantienen estables, aunque es de destacar un alto crecimiento de hongos.

COMENTARIOS

- Empleando el sistema agitador mecánico se consiguen emulsiones más brillantes, con una sensación más suave al tacto, con menor extensibilidad, mayor polidispersión y con un tamaño medio de glóbulos de la fase interna, mayor que la emulsión obtenida manualmente.
- Tanto las emulsiones elaboradas manualmente como las elaboradas mediante el sistema agitador mecánico, son estables a 40 °C. Dicha estabilidad se mantiene al cabo de 2 años, a pesar de existir un alto crecimiento de hongos.

INCORPORACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS A LA FORMULACIÓN

Se incorporan mentol y alcanfor por las siguientes razones:

- Son principios activos de frecuente prescripción en formulación magistral, debido sobre todo, a la escasez de formulaciones comercializadas con dichas sustancias. Se emplean en procesos agudos dermatológicos por su acción antiprurítica y ligeramente antiséptica.

- La emulsión L-200® se aplica cómodamente (tiene alta extensibilidad), es evanescente (condición fundamental en procesos agudos dermatológicos para obtener buenos resultados dermatológicos) y es refrescante, con lo que favorece la acción antiprurítica.
- Debido a sus caracteres fisicoquímicos pueden existir una gran variedad de formas de incorporación.

Una incorporación no cuidada de estos dos principios activos conduce generalmente a su cristalización total o parcial, lo que se traduce en un posible fracaso terapéutico de la fórmula o, incluso, pueden existir reacciones indeseables, como irritación y escozor si la porción obtenida por el paciente al ser aplicada la crema contiene una alta cantidad de producto cristalizado.

FORMAS DE INCORPORACIÓN DEL MENTOL Y EL ALCANFOR EN LA EMULSIÓN BASE L-200® PROPUESTA

Las distintas formas de incorporación se realizan en base a la siguiente formulación:

Mentol	1 g
Alcanfor	1 g
Emulsión base L-200® c.s.p.	100 g

1. Incorporación del mentol y el alcanfor mediante la formación de una mezcla eutéctica previa.

Estos dos principios activos tienen la propiedad de formar una solución, al ser mezclados según el siguiente procedimiento: en un vaso de precipitados se mezclan ambas sustancias y se calienta dicha mezcla en un baño de agua a 40 °C de temperatura, agitando de forma continua hasta la formación de una solución transparente y libre de pequeños cristales.

- Emulsión base L-200® obtenida mediante agitación manual.

Se añade la solución compuesta por el mentol y el alcanfor en pequeñas porciones sobre la emulsión base L-200® previamente elaborada y a temperatura ambiente, agitando hasta la total incorporación.

- Emulsión base L-200® obtenida mediante el sistema agitador mecánico.

Una vez obtenida la emulsión base L-200® mediante el sistema agitador mecánico y a temperatura ambiente, se añade de una vez la solución compuesta entre el mentol y el alcanfor sobre el recipiente que contiene a la emulsión, realizándose una agitación durante aproximadamente 1 minuto a la máxima velocidad.

2. Incorporación del mentol y el alcanfor mediante solubilización previa en alcohol (96°).

Se sitúan el mentol y el alcanfor en un vaso de precipitados y se añade 1 ml de alcohol (96°), agitando hasta la formación de una solución transparente y libre de pequeños cristales.

- Emulsión base L-200® obtenida mediante agitación manual.

Se añade la solución alcohólica compuesta entre el mentol y el alcanfor en pequeñas porciones sobre la emulsión base L-200® previamente elaborada y a temperatura ambiente, agitando hasta la total incorporación.

- Emulsión base L-200® obtenida mediante el sistema agitador mecánico.

Una vez obtenida la emulsión base L-200® mediante el sistema agitador mecánico y a temperatura ambiente, se añade de una vez la solución alcohólica compuesta entre el mentol y el alcanfor sobre el recipiente que contiene la emulsión, realizándose una agitación durante aproximadamente 1 minuto a la máxima velocidad.

3. Incorporación del mentol y el alcanfor mediante solubilización previa en Polisorbato 20®.

El Polisorbato 20® es un tensioactivo no iónico (HLB: 16,7) que solubiliza al mentol y al alcanfor. Se sitúan el mentol y el alcanfor en un vaso de precipitados, se añaden 10 g de Polisorbato 20® y se calienta en un baño de agua a una temperatura comprendida entre 60-70 °C, agitando de forma continua hasta la total disolución. Una vez formada la solución se espera a que alcance la temperatura ambiente para proceder a su incorporación.

- Emulsión base L-200® obtenida mediante agitación manual.

Se añade la solución de Polisorbato 20® compuesta entre el mentol y el alcanfor en pequeñas porciones sobre la emulsión base L-200® previamente elaborada y a temperatura ambiente, agitando hasta la total incorporación.

- Emulsión base L-200® obtenida mediante el sistema agitador mecánico.

Una vez obtenida la emulsión con la base L-200® mediante el sistema agitador mecánico y a temperatura ambiente, se añade de una vez la solución de Polisorbato 20® compuesta por el mentol y el alcanfor sobre el recipiente que contiene a la emulsión, realizándose una agitación durante aproximadamente 1 minuto a la máxima velocidad.

RESULTADOS

Se realiza un frotis de las distintas emulsiones obtenidas y se intenta detectar la presencia de cristales de mentol y alcanfor:

- Emulsiones con mentol y alcanfor incorporados mediante mezcla eutéctica.

Se observa algún cristal aislado tanto en la emulsión obtenida manualmente como en la obtenida mediante agitación mecánica.

- Emulsiones con mentol y alcanfor incorporados mediante mezcla alcohólica.

Se observan más cantidad de cristales que en el caso anterior, tanto en la emulsión obtenida manualmente (figura 37) como en la obtenida mediante agitación mecánica.



Figura 37. Microfotografía (x 400) de un frotis de la emulsión obtenida manualmente en la que se incorporó el mentol y el alcanfor disueltos previamente en alcohol (96°).

- Emulsiones con mentol y alcanfor incorporados mediante disolución en Polisorbato 20®.

Apenas se observan cristales de mentol y alcanfor. Es de destacar la observación de abundantes fenómenos de agregación sin llegar a la coalescencia, en ambos tipos de emulsiones. Esto explica el hecho de que las emulsiones de ser semifluidas pasen a ser totalmente fluidas. La inclusión de Polisorbato 20® a tan alta concentración (10 %), hace que se produzcan estos fenómenos debido a la interacción existente entre este tensioactivo y el sistema tensioactivo de la base L-200®.

COMENTARIOS

Según los resultados obtenidos, ante una prescripción magistral de mentol y alcanfor en la emulsión estudiada, lo más correcto sería incorporar dichas sustancias

formando una mezcla eutéctica previa, ya sea mediante elaboración manual o empleando el sistema agitador mecánico, ya que apenas existen fenómenos de cristalización , no se producen variaciones en la viscosidad y no aparece inestabilidad.

EMULSIÓN A/O CON LANOLINA Y VASELINA OBTENIDA POR AGITACIÓN MANUAL Y MECÁNICA

La fórmula propuesta es una emulsión de fase externa oleosa (A/O) compuesta por una mezcla de lanolina anhidra y vaselina filante. La fórmula de partida es la siguiente:

Lanolina anhidra 20 g

Vaselina filante c.s.p. 100 g

Para la incorporación de algunos principios activos hidrosolubles, como por ejemplo: urea, resorcina o sulfato de cobre a la presente formulación, es necesario añadir agua para incorporar dichas sustancias previamente disueltas, ya que su incorporación directa por reducción a polvo fino, originaría productos no adecuados tanto desde el punto de vista galénico como terapéutico. Dicha incorporación de agua hace que la pomada de partida pase a ser una emulsión A/O. La cantidad de agua que se debe añadir para que la formulación sea estable, es preciso determinarla previamente mediante el procedimiento denominado de índice de agua descrito a continuación.

DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE AGUA

El índice de agua se define como la cantidad de agua incorporada de una manera estable por 100 gramos de excipiente. Para su determinación, se sitúa en un mortero el excipiente sujeto a ensayo (en este caso la mezcla formada entre la lanolina y la vaselina) y se añaden porciones de agua de 1 ml, agitando tras cada porción añadida

hasta la perfecta incorporación. El índice de agua estará constituido por la cantidad de agua añadida menos la última porción no admitida por parte del excipiente. La determinación se realiza a temperatura ambiente y conviene verificar la correcta incorporación del agua añadida, dejando en reposo el semisólido obtenido durante 48 horas en envase bien tapado. Si transcurrido dicho tiempo el semisólido no experimenta separación acuosa, se da por correcta la determinación del índice de agua.

Los resultados que se obtienen son los siguientes:

- **Agitación manual:** 190 ml.
- **Agitación mecánica:** 340 ml.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, las emulsiones tendrían la siguiente composición para 100 g:

EMULSIÓN AGITACIÓN MANUAL	EMULSIÓN AGITACIÓN MECÁNICA
Lanolina anhidra 6,8 g	Lanolina anhidra 4,5 g
Vaselina filante 27,5 g	Vaselina filante 18,8 g
Agua purificada 65,5 g	Agua purificada 77,27 g

Comparando ambas fórmulas, se ve que la elaborada mediante el sistema agitador mecánico es capaz de incorporar un 11,7 % más de agua que la elaborada manualmente, debido a la alta velocidad de agitación empleada. Para ser emulsiones A/O (suelen tener un porcentaje de fase oleosa ligeramente superior a la acuosa) la fase externa (oleosa) es bastante inferior a la interna (acuosa).

Al cabo de 48 horas de haber sido preparadas se observa una clara separación de fases en la emulsión elaborada mediante agitación mecánica (figura 38), la cual se va haciendo cada vez más patente tras el paso del tiempo. Sin embargo la emulsión elaborada manualmente permanece estable (figura 39).



Figura 38. Vista frontal de la emulsión elaborada mediante el sistema agitador mecánico.



Figura 39. Vista frontal de la emulsión elaborada mediante agitación manual.

COMENTARIOS

El sistema agitador mecánico empleado a alta velocidad no es válido para el cálculo del índice de agua en sistemas formados por lanolina anhidra-vaselina.

A la vista de estos resultados se opta por elegir la fórmula de la emulsión obtenida mediante agitación manual para su posterior estudio:

Lanolina anhidra	6,8 g
Vaselina filante	27,5 g
Agua purificada	65,5 g

PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

Se preparan 200 g de emulsión para la realización de las distintas determinaciones, según los dos procedimientos siguientes:

1. EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE AGITACIÓN MANUAL

En un mortero se mezclan a temperatura ambiente la vaselina y la lanolina, batiendo hasta lograr una mezcla homogénea. Sobre dicha mezcla se añade el agua purificada en pequeñas porciones, agitando hasta la perfecta incorporación. La emulsión obtenida se envasa en el recipiente del sistema agitador mecánico.

2. EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE EL SISTEMA DE AGITACIÓN MECÁNICA

Se sigue el procedimiento general descrito en fases de la elaboración de semisólidos mediante el sistema de agitación mecánica del capítulo II (página 44).

CARACTERÍSTICAS DE LAS EMULSIONES RECIÉN

ELABORADAS

En la tabla XIV se reflejan algunos caracteres físicos y organolépticos de las emulsiones recién elaboradas mediante agitación manual y con el sistema agitador mecánico. En la figura 40 se puede observar la diferencia de color y brillo existente entre ambas emulsiones.

CARACTERES FÍSICOS Y ORGANOLÉPTICOS	AGITACIÓN MANUAL	EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE AGITACIÓN MECÁNICA
Color	Ligeramente amarillento	Blanco
Brillo	Brillante	Muy brillante
Olor	Ceroso	Ceroso
Extensibilidad aparente	Media	Alta
Sensación al tacto	Suave	Muy suave
Viscosidad	Alta	Alta
Oclusividad	Alta	Alta
Poder refrescante	Bajo	Bajo

Tabla XIV. Caracteres físicos y organolépticos de las emulsiones recién elaboradas.



Figura 40. Vista frontal de la emulsión manual (derecha) y de la emulsión elaborada con el sistema agitador mecánico (izquierda).

CARACTERÍSTICAS DE LAS EMULSIONES A LAS 48 HORAS

1. OBSERVACIÓN MICROSCÓPICA

Se realizan frotis de varias muestras de las emulsiones obtenidas mediante agitación manual y con el sistema agitador mecánico, observándose al microscopio óptico.

– **Emulsión obtenida mediante agitación manual.**

Se consigue una emulsión de moderada polidispersión.

– **Emulsión obtenida mediante agitación con el sistema agitador mecánico.**

Se consigue una emulsión de menor polidispersión y con un tamaño de glóbulos de la fase interna menor que la emulsión obtenida manualmente.

2. PH

- PH de la emulsión obtenida mediante agitación manual: 6,2.
- PH de la emulsión obtenida mediante agitación con el sistema agitador mecánico: 6.

3. SIGNO

Ambas emulsiones son de fase externa oleosa (A/O).

4. CONSISTENCIA

En la tabla XV se relacionan los valores de los grados de penetración media respecto al tiempo, de las emulsiones obtenidas por agitación manual y mediante el sistema de agitación mecánica. En la figura 41 se representa la gráfica correspondiente.

	EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE AGITACIÓN MANUAL		EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE AGITACIÓN MECÁNICA	
TIEMPO (s)	MEDIA GRADOS DE PENETRACIÓN	DESVIACIÓN TÍPICA	MEDIA GRADOS DE PENETRACIÓN	DESVIACIÓN TÍPICA
5	296,00	1,00	248,00	3,00
10	299,00	1,00	250,00	2,65
15	301,00	1,00	251,33	2,89
20	302,67	0,58	252,33	2,89
25	304,33	1,53	253,33	2,89
30	305,67	2,08	254,33	2,89

Tabla XV. Valores de los grados de penetración media respecto al tiempo, de ambos tipos de emulsiones.

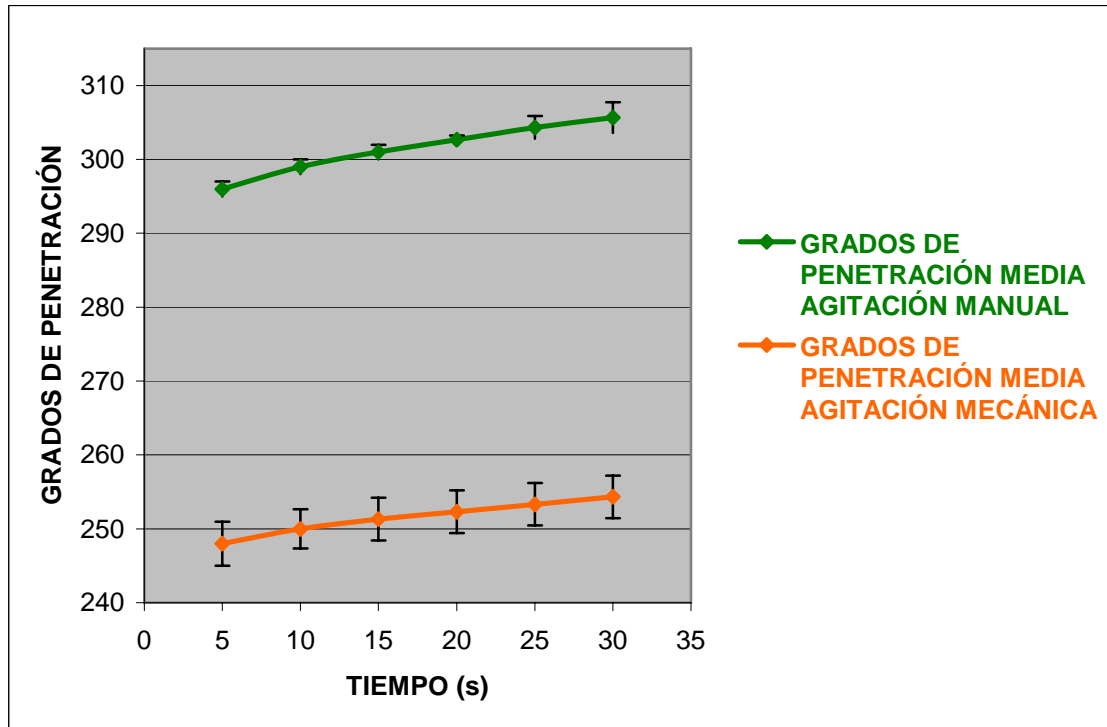


Figura 41. Grados de penetración media frente al tiempo de la emulsión A/O, elaborada manualmente y mediante el sistema agitador mecánico, a las 48 horas de haber sido preparadas.

Como se observa en la gráfica, la consistencia de la emulsión obtenida mediante el sistema agitador mecánico es bastante mayor que la consistencia de la emulsión obtenida mediante agitación manual.

5. EXTENSIBILIDAD

En la tabla XVI se relacionan los valores de la extensibilidad media respecto al peso, de las emulsiones obtenidas por agitación manual y mediante el sistema de agitación mecánica. En la figura 42 se representa la gráfica correspondiente.

	EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE AGITACIÓN MANUAL		EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE AGITACIÓN MECÁNICA	
PESO (g)	EXTENSIBILIDAD MEDIA (mm ²)	DESVIACIÓN TÍPICA	EXTENSIBILIDAD MEDIA (mm ²)	DESVIACIÓN TÍPICA
4,7	84,01	9,54	42,41	6,80
6,7	101,05	10,43	54,71	7,71
8,7	119,64	11,34	68,58	8,61
13,7	139,80	12,24	84,03	9,53

Tabla XVI. Valores de la extensibilidad media respecto al peso, de ambos tipos de emulsiones.

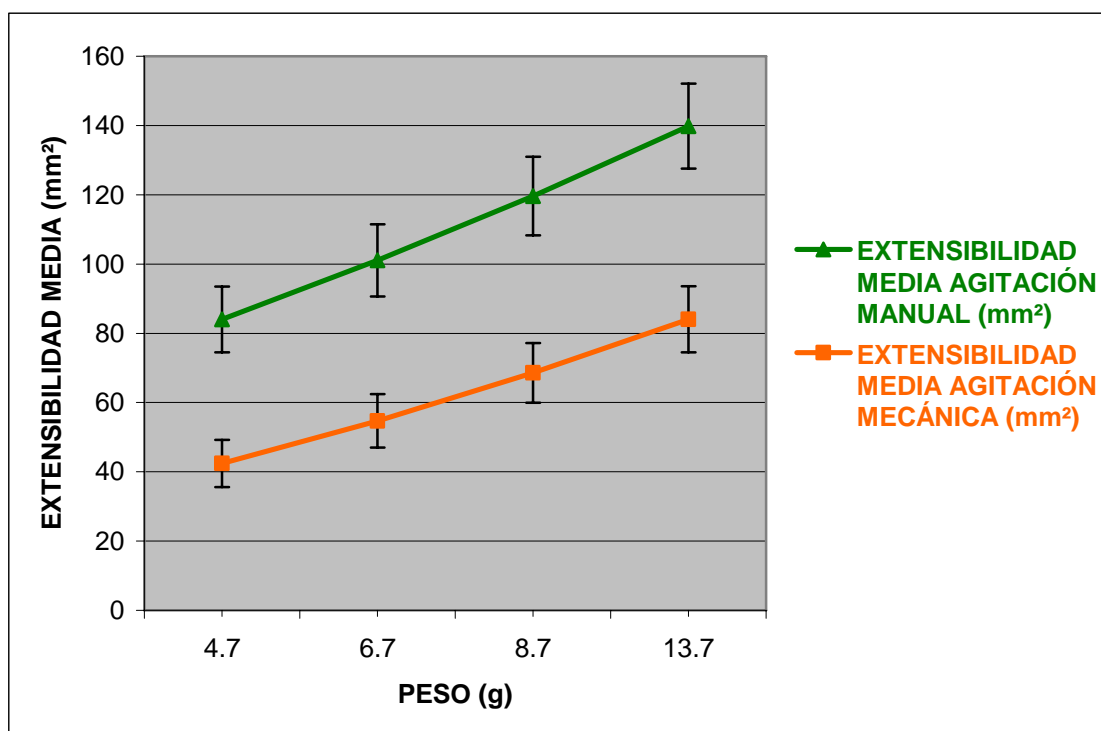


Figura 42. Extensibilidad media frente al peso de la emulsión A/O, elaborada manualmente y mediante el sistema agitador mecánico, a las 48 horas de haber sido preparadas.

Como se observa en la gráfica, la extensibilidad de la emulsión obtenida mediante el sistema agitador mecánico es inferior a la extensibilidad de la emulsión obtenida mediante agitación manual.

6. DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE LOS GLÓBULOS DE LA FASE INTERNA DE LA EMULSIÓN

En la tabla XVII se reflejan los valores de los diámetros medios aritmético y volumen superficie, de la emulsión obtenida por agitación manual y mediante agitación mecánica. En la figura 43 se representa la distribución del tamaño de los glóbulos de la fase interna de ambos tipos de emulsiones.

EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE AGITACIÓN MANUAL		EMULSIÓN OBTENIDA MEDIANTE AGITACIÓN MECÁNICA	
DIÁMETRO MEDIO VOLUMEN SUPERFICIE (μm) $\Sigma n d^3 / \Sigma n d^2$	DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO (μm) $\Sigma n d / \Sigma n$	DIÁMETRO MEDIO VOLUMEN SUPERFICIE (μm) $\Sigma n d^3 / \Sigma n d^2$	DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO (μm) $\Sigma n d / \Sigma n$
6,70	4,29	3,89	3,61

Tabla XVII. Valores de de los diámetros medios aritmético y volumen superficie, de la emulsión obtenida por agitación manual y mediante agitación mecánica.

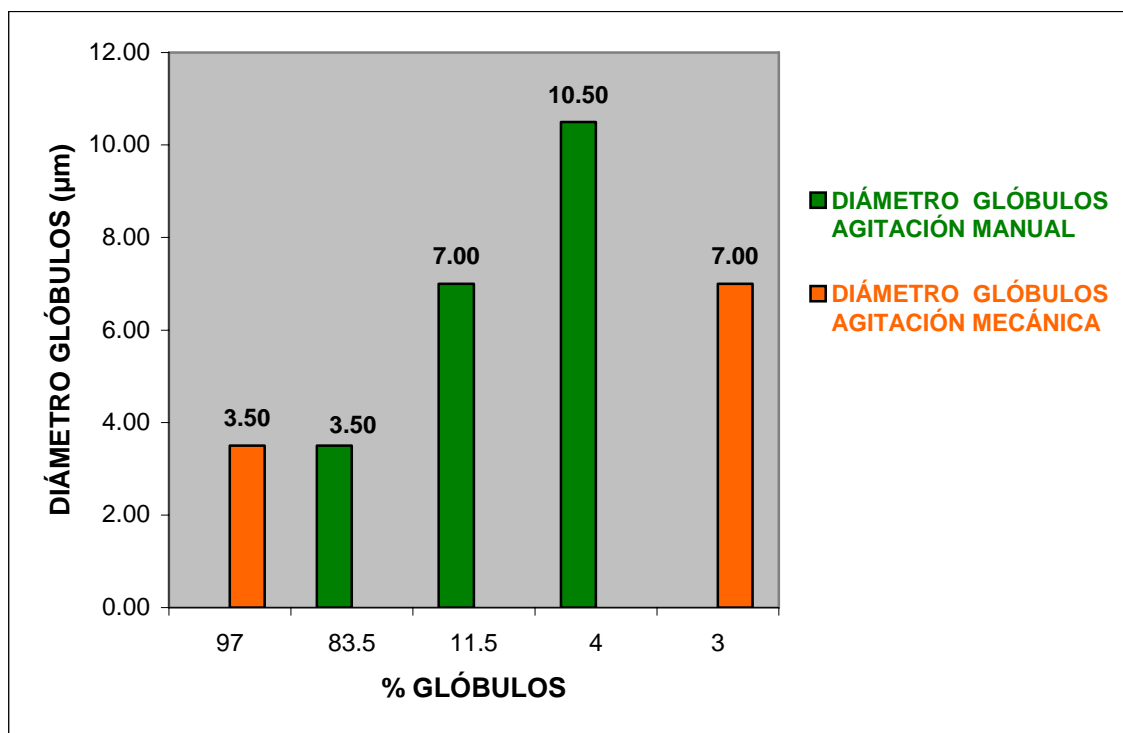


Figura 43. Diámetro frente al porcentaje de glóbulos de la fase interna de la emulsión lanolina-vaselina, elaborada manualmente y mediante el sistema agitador mecánico, a las 48 horas de haber sido preparadas.

Según se observa en la gráfica, el tamaño medio y la polidispersión de los glóbulos de la fase interna de la emulsión elaborada mediante el sistema agitador mecánico, es significativamente menor que la de los glóbulos de la fase interna de la emulsión elaborada manualmente.

7. ASPECTO EXTERNO DE LAS EMULSIONES SOMETIDAS A 40 °C DURANTE UN MES

En ambos tipos de muestras, se observa una disminución sensible de la consistencia sin llegar en ningún caso a la separación de fases.

8. ASPECTO EXTERNO DE LAS EMULSIONES A TEMPERATURA AMBIENTE AL CABO DE 2 AÑOS

Tanto las muestras elaboradas manualmente como las obtenidas mediante el sistema agitador mecánico experimentan una total ruptura de fases.

COMENTARIOS

- Empleando el sistema agitador mecánico se consiguen emulsiones más blancas y brillantes, con una sensación más suave al tacto, con mayor consistencia, menor extensibilidad, menor polidispersión y con un tamaño medio de glóbulos de la fase interna, menor que la emulsión obtenida manualmente.
- Tanto las emulsiones elaboradas manualmente como las elaboradas mediante el sistema agitador mecánico, son estables a 40 °C, aunque se observa una disminución de la consistencia. Dicha estabilidad no se mantiene al cabo de 2 años, transcurridos los cuales se observa separación total de fases.

INCORPORACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO A LA FORMULACIÓN

Se estudia la incorporación de urea por las siguientes razones:

1. Es un principio activo de frecuente prescripción en formulación magistral, debido sobre todo, a la escasez de formulaciones no cosméticas comercializadas con dicha sustancia. Se emplea en procesos crónicos dermatológicos por su acción queratolítica.

2. En concentraciones superiores al 15 % pueden existir problemas de inestabilidad de ciertos sistemas emulgentes por aumento del pH (superior a 9).

3. La emulsión lanolina-vaselina propuesta facilita la acción de la urea por su carácter oclusivo. También cabe señalar que contiene el agua necesaria para incorporar la urea disuelta. Si se incorpora de forma directa, reducida a polvo fino, los pequeños cristallitos de la misma se harían patentes por parte del paciente al ser aplicada la emulsión, no produciéndose la acción terapéutica buscada.

Para el estudio de la incorporación de esta sustancia se opta por su empleo al 15 %, dado que es una concentración bastante usual dentro de las distintas prescripciones magistrales de la misma. La fórmula sujeta a estudio sería la siguiente:

Urea	15 g
Lanolina anhidra	6,8 g
Vaselina filante	27,5 g
Agua purificada	65,5 g

PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

– Emulsión obtenida mediante agitación manual.

Se disuelve la urea en el agua a temperatura ambiente. En un mortero, se mezclan la vaselina y la lanolina batiendo hasta lograr una mezcla homogénea.

Sobre dicha mezcla se añade la solución de urea en pequeñas porciones agitando

hasta la perfecta incorporación tras cada adición. La emulsión obtenida se envasa en el recipiente del sistema agitador mecánico.

– **Emulsión obtenida mediante el sistema agitador mecánico.**

Se sitúan en el recipiente del sistema agitador la lanolina y la vaselina, se añade la solución de urea, y se sigue el procedimiento general descrito en fases de la elaboración de semisólidos mediante el sistema agitador Unguator® del capítulo II (página 44).

RESULTADOS Y COMENTARIOS

Tanto la emulsión elaborada manualmente como la obtenida mediante el sistema agitador mecánico, presenta unas características físicas similares a las obtenidas sin la adición de urea. Durante un mes tiene una adecuada estabilidad a temperatura ambiente y a 40° C.

Por lo que se puede concluir que la incorporación de urea no afecta a las propiedades de la emulsión formada por ambos métodos, al menos en la proporción ensayada.

GEL DE CARBOPOL® OBTENIDO POR AGITACIÓN MANUAL Y MECÁNICA

La fórmula que se propone es un hidrogel de Carbopol 940® obtenido por neutralización con trietanolamina, que presenta la siguiente composición:

Carbopol 940®	2,5 g
Trietanolamina	cs (pH 7)
Agua purificada c.s.p.	100 g

Se elige esta formulación por las siguientes razones:

- Es un excipiente de frecuente prescripción.
- Se prepara fácilmente.
- Tiene alta estabilidad.

PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

Se preparan 200 g de hidrogel para la realización de las distintas determinaciones, según los dos procedimientos siguientes:

HIDROGEL OBTENIDO MEDIANTE AGITACIÓN MANUAL

Se dispersa el Carbopol 940® en el agua destilada, la mezcla obtenida se sitúa en el recipiente del sistema agitador bien tapado y se deja reposar a temperatura ambiente durante 12 horas. Pasado dicho tiempo, se añade la trietanolamina gota a gota agitando con varilla de vidrio tras cada adición, hasta la total gelificación (pH 7).

HIDROGEL OBTENIDO MEDIANTE EL SISTEMA DE AGITACIÓN MECÁNICA

Se sigue el procedimiento general descrito en “fases de la elaboración de semisólidos mediante el sistema agitador Unguator®” del capítulo II (página 44).

CARACTERÍSTICAS DE LOS HIDROGELES RECIÉN ELABORADOS

En la tabla XVIII se reflejan algunos caracteres físicos y organolépticos de los hidrogeles recién elaborados mediante agitación manual y con el sistema de agitación mecánica.

CARACTERES FÍSICOS Y ORGANOLÉPTICOS	HIDROGEL OBTENIDO MEDIANTE AGITACIÓN MANUAL	HIDROGEL OBTENIDO MEDIANTE AGITACIÓN MECÁNICA
Color	Incoloro	Incoloro
Transparencia	Alta	Muy alta
Brillo	Brillante	Muy brillante
Olor	Plástico	Plástico
Extensibilidad aparente	Alta	Muy alta
Sensación al tacto	Suave	Suave
Viscosidad	Alta	Alta
Evanescencia	Alta	Alta
Poder refrescante	Alto	Alto
Existencia de burbujas de aire	Alta	Algo menor

Tabla XVIII. Caracteres físicos y organolépticos de los hidrogeles recién elaborados.

CARACTERÍSTICAS DE LOS HIDROGELES A LAS 48 HORAS

1. OBSERVACIÓN MICROSCÓPICA

Se realizan frotis de varias muestras de los hidrogeles obtenidos mediante agitación manual y con el sistema de agitación mecánica, observándose al microscopio óptico. En ambos hidrogeles no se observan grumos de Carbopol® sin gelificar o parcialmente gelificados y apenas se observan microburbujas de aire.

2. PH

El pH en ambos tipos de hidrogeles es 7.

3. CONSISTENCIA

En la tabla XIX se relacionan los valores de los grados de penetración media respecto al tiempo, de los hidrogeles obtenidos por agitación manual y

mediante el sistema de agitación mecánica. En la figura 44 se representa la gráfica correspondiente.

	HIDROGEL OBTENIDO MEDIANTE AGITACIÓN MANUAL		HIDROGEL OBTENIDO MEDIANTE AGITACIÓN MECÁNICA	
TIEMPO (s)	MEDIA GRADOS DE PENETRACIÓN	DESVIACIÓN TÍPICA	MEDIA GRADOS DE PENETRACIÓN	DESVIACIÓN TÍPICA
5	301,33	2,08	309,00	3,61
10	302,33	2,08	309,00	3,61
15	302,67	2,31	309,00	3,61
20	303,33	2,08	309,00	3,61
25	303,33	2,08	309,00	3,61
30	303,33	2,08	310,00	3,61

Tabla XIX. Valores de los grados de penetración media respecto al tiempo, de ambos tipos de hidrogeles

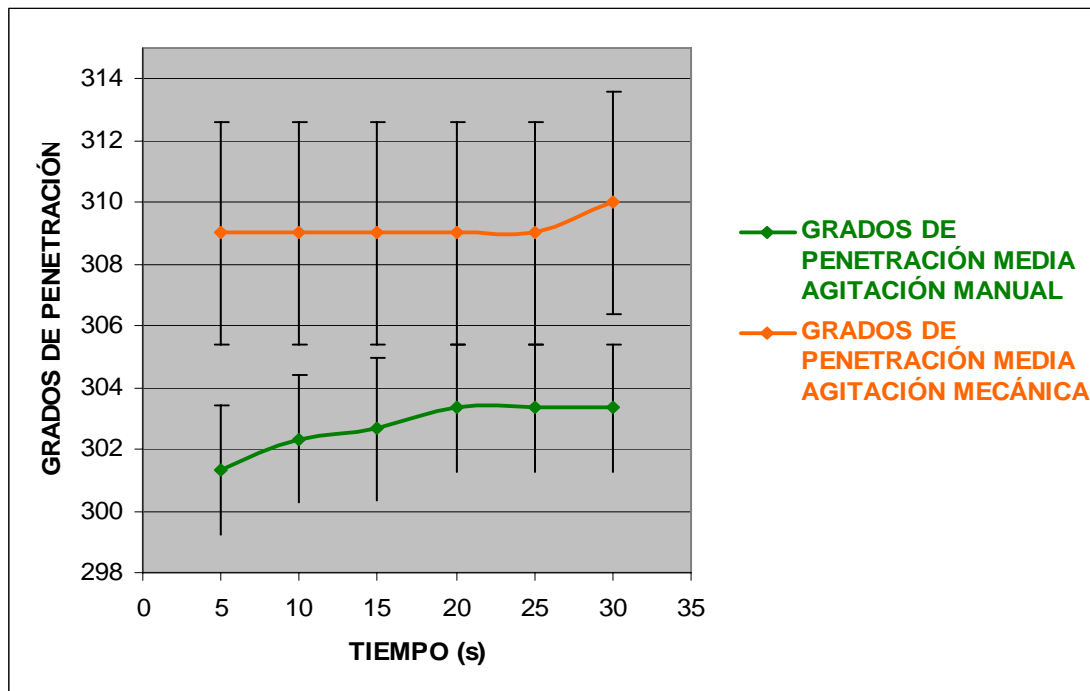


Figura 44. Grados de penetración media frente al tiempo del hidrogel de Carbopol®, elaborado manualmente y mediante el sistema agitador mecánico, a las 48 horas de haber sido preparados.

Como se observa en la gráfica, la consistencia del hidrogel obtenido mediante el sistema agitador mecánico, es ligeramente menor que la consistencia del hidrogel obtenido mediante agitación manual.

4. EXTENSIBILIDAD

En la tabla XX se relacionan los valores de la extensibilidad media respecto al peso, de los hidrogeles obtenidos por agitación manual y mediante el sistema de agitación mecánica. En la figura 45 se representa la gráfica correspondiente.

	HIDROGEL OBTENIDO MEDIANTE AGITACIÓN MANUAL		HIDROGEL OBTENIDO MEDIANTE AGITACIÓN MECÁNICA	
PESO (g)	EXTENSIBILIDAD MEDIA (mm ²)	DESVIACIÓN TÍPICA	EXTENSIBILIDAD MEDIA (mm ²)	DESVIACIÓN TÍPICA
4,7	50,26	0,00	50,26	0,00
6,7	50,26	0,00	63,61	0,00
8,7	63,61	0,00	63,61	8,61
13,7	73,56	8,61	78,53	0,00

Tabla XX. Valores de la extensibilidad media respecto al peso, de ambos tipos de hidrogeles.

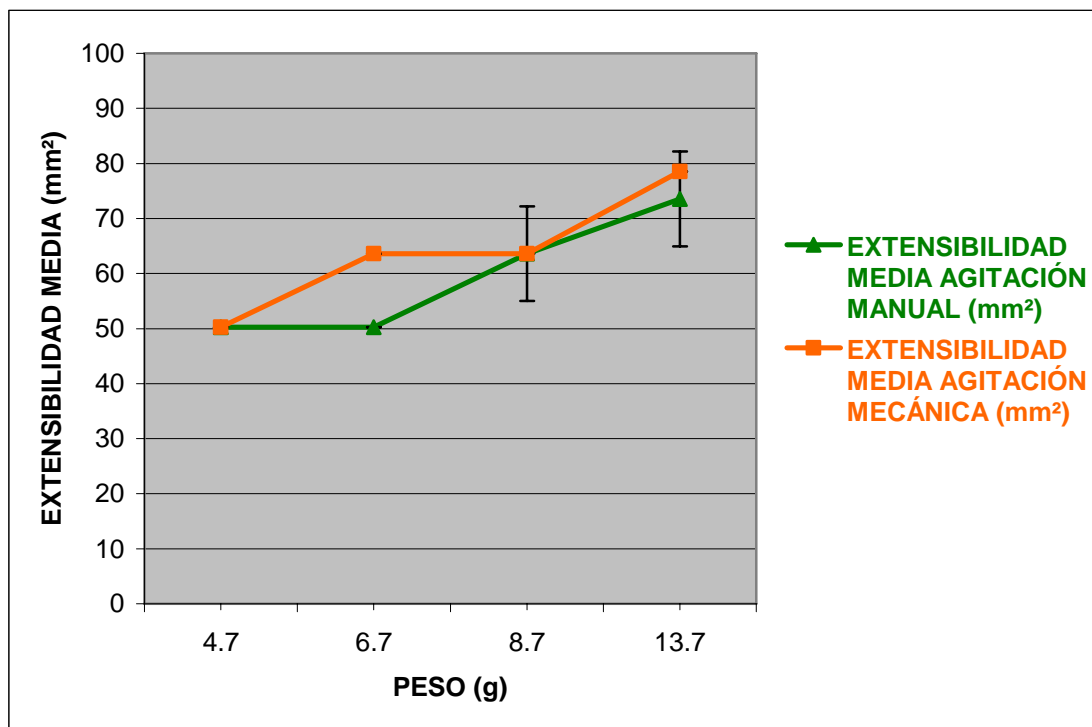


Figura 45. Extensibilidad media frente al peso del hidrogel de Carbopol®, elaborado manualmente y mediante el sistema agitador mecánico, a las 48 horas de haber sido preparados.

Como se observa en la gráfica, la extensibilidad del hidrogel obtenido mediante el sistema agitador mecánico es mayor que la extensibilidad del hidrogel obtenido mediante agitación manual. La alta consistencia de ambos hidrogeles hacen que la determinación de la extensibilidad tenga cierta dificultad, a la hora de las distintas mediciones del incremento de superficie.

5. ASPECTO EXTERNO DE LOS HIDROGELES SOMETIDAS A 40 °C DURANTE UN MES

En ambos tipos de muestras, no se han observado cambios significativos.

6. ASPECTO EXTERNO DE LOS HIDROGELES A TEMPERATURA AMBIENTE AL CABO DE 2 AÑOS

Tanto las muestras elaboradas manualmente como las obtenidas mediante el sistema agitador mecánico mantienen su estabilidad.

COMENTARIOS

Los hidrogeles elaborados mediante el sistema de agitación mecánica tienen mayor extensibilidad y menor consistencia que los elaborados manualmente, debido a que la gelificación del polímero mediante la agitación mecánica da lugar a la formación de entramados menos rígidos en la estructura gelificada. También es de destacar su mayor transparencia y brillo respecto a los hidrogeles elaborados manualmente.

INCORPORACIÓN DE UN PRINCIPIO ACTIVO DE CARÁCTER ÁCIDO A LA FORMULACIÓN

Si al hidrogel de Carbopol® se le añade un principio activo de naturaleza ácida (ácido láctico, ácido salicílico, ácido glicólico, etc.) se produce la ruptura del hidrogel de forma inmediata, debido a la disminución del pH del mismo. La gelificación del Carbopol® sólo se produce, como ya se ha visto, a valores de pH neutro o cercanos a la neutralidad. Es relativamente frecuente encontrarse con prescripciones en las que se da dicha incompatibilidad. Ejemplo:

Acido glicólico 8 g

Gel neutro de Carbopol® c.s.p. 100 g

La fórmula resultante es un líquido semifluido y lleno de grumos. Inaceptable galénicamente y con nula o escasa acción terapéutica. El farmacéutico puede emplear otro agente gelificante compatible, como el Jaguar HP 8® (hidroxipropil goma guar) o incluso podría emplear un hidrogel de Carbopol® ya comercializado y listo para su uso perfectamente compatible. Pero lo más correcto, sería el diseño de un hidrogel de Carbopol® estable en medio ácido, también llamado hidrogel de Carbopol® ácido. Admite sin problemas de estabilidad la adición de principios activos ácidos, en las concentraciones empleadas normalmente en terapéutica dermatológica y en dermocosmética. En este caso la gelificación no se basa en la neutralización con una base débil, sino en la adición de propilenglicol a una concentración dada. Los grupos carboxílicos del Carbopol® forman puentes de hidrógeno con los –OH del propilenglicol, formándose un entramado con estructura de gel. Debido a dicho

mecanismo, este tipo de gelificación se denomina gelificación por formación de puentes de hidrógeno.

PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

En el siguiente estudio se va a determinar la óptima cantidad de propilenglicol que se debe añadir al Carbopol 940®, para que produzca un hidrogel estable frente a principios activos de naturaleza ácida. La elaboración se realiza empleando agitación manual y mecánica. Se elaboran 3 hidrogeles de Carbopol® con propilenglicol al 10, 20 y 30 %, respectivamente y un hidrogel sin propilenglicol como patrón comparativo. Las fórmulas propuestas serían las siguientes:

Carbopol 940® 2,5 g

Propilenglicol 10 g

Agua purificada c.s.p. 100 g

Carbopol 940® 2,5 g

Propilenglicol 20 g

Agua purificada c.s.p. 100 g

Carbopol 940® 2,5 g

Propilenglicol 30 g

Agua purificada c.s.p. 100 g

– **Hidrogel obtenido mediante agitación manual.**

Se disuelve el propilenglicol en el agua purificada y se añade el Carbopol 940®, agitando hasta lograr una completa dispersión. Se envasa la mezcla en el recipiente del agitador mecánico bien tapado y se deja reposar durante 12 horas a temperatura ambiente. Pasado dicho tiempo, se agita suavemente mediante varilla de vidrio con objeto de homogeneizar el hidrogel obtenido.

– **Hidrogel obtenido mediante agitación mecánica.**

Se sitúan el Carbopol 940® y la solución formada por el propilenglicol y el agua purificada en el recipiente del sistema agitador, y se agita a alta velocidad durante 11 minutos mediante el agitador mecánico. Pasado dicho tiempo, se agita suavemente mediante varilla de vidrio con objeto de homogeneizar el hidrogel obtenido.

CARACTERÍSTICAS DE LOS HIDROGELES RECIÉN ELABORADOS

En la tabla XXI se reflejan algunos caracteres físicos y organolépticos de los hidrogeles recién elaborados mediante agitación manual y con el sistema de agitación mecánica.

CARACTERES FÍSICOS Y ORGANOLÉPTICOS	HIDROGEL CON 10 % P.G. OBTENIDO MEDIANTE AGITACIÓN MANUAL	HIDROGEL CON 20 % P.G. OBTENIDO MEDIANTE AGITACIÓN MANUAL	HIDROGEL CON 30 % P.G. OBTENIDO MEDIANTE AGITACIÓN MANUAL	HIDROGEL CON 10 % P.G. OBTENIDO MEDIANTE AGITACIÓN MECÁNICA	HIDROGEL CON 20 % P.G. OBTENIDO MEDIANTE AGITACIÓN MECÁNICA	HIDROGEL CON 30 % P.G. OBTENIDO MEDIANTE AGITACIÓN MECÁNICA
TRANSPARENCIA	Turbio	Algo turbio	Transparente	Algo turbio	Transparente	Muy Transparente
VISCOSIDAD	Fluido	Semifluido	Alta	Semifluido	Alta	Alta
EXISTENCIA DE GRUMOS	+++	++	-	++	-	-
UNTUOSIDAD	Moderada	Alta	Alta	Moderada	Alta	Muy alta
PH	3,0	3,0	4,0	4,2	4,2	4,0

Tabla XXI. Caracteres físicos y organolépticos de los hidrogeles recién elaborados.

Conforme aumenta la concentración de propilenglicol (P.G.) en los dos tipos de hidrogeles, aumenta su transparencia, viscosidad y untuosidad; disminuye el número de grumos formados y aumenta ligeramente el pH por aumento de la formación de puentes de hidrógeno.

ADICIÓN DE ÁCIDO LÁCTICO

Para comprobar la estabilidad de los hidrogeles obtenidos anteriormente frente a principios activos ácidos, se añade ácido láctico al 10 %. Las fórmulas a elaborar serían las siguientes:

Carbopol 940® 2,5 g
 Propilenglicol 10 g
 Acido láctico 10 g
 Agua purificada c.s.p. 100 g

Carbopol 940® 2,5 g

Propilenglicol 20 g

Acido láctico 10 g

Agua purificada c.s.p. 100 g

Carbopol 940® 2,5 g

Propilenglicol 30 g

Acido láctico 10 g

Agua purificada c.s.p. 100 g

Una vez elaborados los hidrogeles por agitación manual y mediante el sistema de agitación mecánica, según el procedimiento descrito anteriormente, se añade el ácido láctico procediendo de la siguiente forma:

– **Hidrogel obtenido mediante agitación manual.**

Se añade el ácido láctico sobre el hidrogel en pequeñas porciones agitando hasta homogeneidad.

– **Hidrogel obtenido mediante agitación mecánica.**

Se añade el ácido láctico de una sola vez sobre el hidrogel y se agita a alta velocidad durante 1 minuto en el sistema agitador.

Resultados y comentarios

Se obtienen resultados similares empleando tanto la agitación manual como la mecánica: los hidrogeles con propilenglicol al 10 % experimentan ruptura instantánea al

ser añadido el ácido láctico. Dicha ruptura origina una total caída de la viscosidad y una gran formación de grumos. Los hidrogeles al 20 % no experimentan ruptura pero su consistencia es algo menor. Los hidrogeles con propilenglicol al 30 % tampoco experimentan ruptura y apenas sufren variaciones en cuanto a su consistencia.

Por lo que concluimos que la adición de ácido láctico en hidrogeles de Carbopol 940 obtenidos por la formación de puentes de hidrógeno, empleando concentraciones de propilenglicol entre el 20-30 %, no afecta a la estabilidad de los mismos.

INCORPORACIÓN DE UN ACEITE A LA FORMULACIÓN:

OBTENCIÓN DE OLEOHIDROGELES

La alta consistencia lograda en el hidrogel caracterizado anteriormente puede favorecer la emulsificación de un aceite, como la vaselina líquida, formándose un oleohidrogel. El hidrogel formulado forma una capa protectora multimolecular alrededor de los glóbulos de vaselina líquida e impide la sedimentación de la misma dada su alta viscosidad. El oleohidrogel elaborado será más estable cuanto menor sea el tamaño de los glóbulos de la vaselina líquida.

La formulación magistral de oleohidrogeles puede ser interesante debido a las siguientes razones:

1. Su elaboración es fácil, sencilla y no necesita de ningún aporte de calor lo cual supone una considerable diferencia respecto a la elaboración de emulsiones.
2. Al igual que en las emulsiones, en los oleohidrogeles pueden incorporarse principios activos hidrosolubles (se disuelven en el agua del hidrogel),

oleosolubles (se disuelven en el aceite incorporado) o incluso, pulverulentos (se dispersan en el oleohidrogel una vez elaborado).

3. La extensibilidad, consistencia y el grado de evanescencia pueden regularse en función del tipo y de la cantidad de aceite añadido.

PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

Sobre el gel de Carbopol 940® obtenido anteriormente, se añaden distintas cantidades de vaselina líquida (10, 15 y 20 g). Las fórmulas sujetas a estudio son las siguientes:

Vaselina líquida 10 g
Carbopol 940® 2,5 g
Trietanolamina cs (pH 7)
Agua purificada c.s.p. 100 g

Vaselina líquida 15 g
Carbopol 940® 2,5 g
Trietanolamina cs (pH 7)
Agua purificada c.s.p. 100 g

Vaselina líquida 20 g
Carbopol 940® 2,5 g
Trietanolamina cs (pH 7)
Agua purificada c.s.p. 100 g

– **Oleohidrogeles obtenidos mediante agitación manual.**

Una vez obtenido el hidrogel de Carbopol®, se añade la vaselina líquida en pequeñas porciones bajo agitación energética hasta la total incorporación.

– **Oleohidrogeles obtenidos mediante agitación mecánica.**

Una vez obtenido el hidrogel de Carbopol®, se añade toda la vaselina líquida al recipiente del sistema agitador que contiene al hidrogel y se agita mediante el agitador mecánico a alta velocidad durante 3 minutos.

RESULTADOS

– **Oleohidrogeles con un 10 % de vaselina líquida.**

Tanto el oleohidrogel elaborado manualmente como mecánicamente, son estables, de color blanco lechoso, moderadamente evanescentes y nada pegajosos al ser aplicados. Tienen alta extensibilidad y una consistencia similar a la obtenida anteriormente en el gel de Carbopol®. No se observan cambios significativos al ser sometidos ambos oleohidrogeles a 40 °C durante un mes. En la microfotografía de la figura 46 se observan los glóbulos de vaselina líquida del oleohidrogel elaborado mediante el sistema de agitación mecánica.

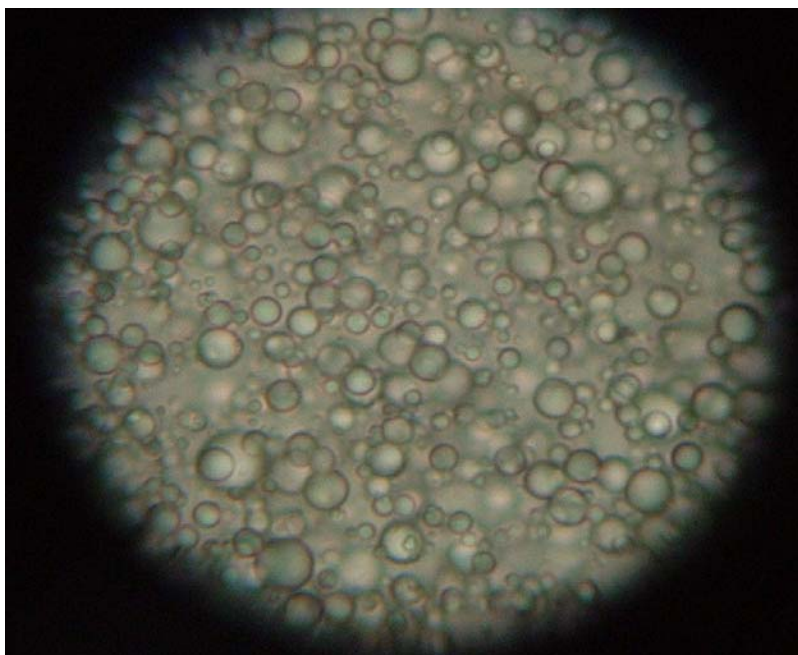


Figura 46. Microfotografía (x 400) de los glóbulos de vaselina líquida del oleohidrogel elaborado mediante el sistema de agitación mecánica.

– **Oleohidrogeles con un 15 % de vaselina líquida.**

Las únicas diferencias respecto a los oleohidrogeles con vaselina líquida al 10 %, es que son algo menos evanescentes, tienen mayor extensibilidad y ligeramente menor consistencia; características que vienen dadas por el aumento de la vaselina líquida. Es de destacar la agitación enérgica que hay que aportar en la elaboración manual, para dispersar de forma conveniente toda la vaselina líquida en el seno del hidrogel.

– **Oleohidrogeles con un 20 % de vaselina líquida.**

Tanto en la elaboración manual como con el sistema de agitación mecánica, se produce la ruptura del hidrogel, formándose una gran cantidad de grumos y una caída brusca de la viscosidad.

COMENTARIOS

Los oleohidrogeles con vaselina líquida al 10 y 15 %, tanto elaborados manualmente como mediante el sistema de agitación mecánica, son perfectamente estables a temperatura ambiente y a 40 °C. La agitación enérgica al incorporar la vaselina líquida es fundamental para lograr una buena estabilidad.

GEL DE JAGUAR HP8® OBTENIDO POR AGITACIÓN MANUAL Y MECÁNICA

La fórmula propuesta es un hidrogel de Jaguar HP8® obtenido por acidificación con ácido láctico, que presenta la siguiente composición:

Jaguar HP8®	2,5 g
Acido láctico	cs (pH 4-6)
Agua purificada c.s.p.	100 g

Hay varias razones por las cuales se emplea este hidrogel en el desarrollo de este trabajo:

- No sufre ruptura al incorporar sustancias de naturaleza ácida.
- Es resistente a la adición de electrolitos.
- Se prepara fácilmente.

PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

Se preparan 200 g de hidrogel para la realización de las distintas determinaciones, según los dos procedimientos siguientes:

HIDROGEL OBTENIDO MEDIANTE AGITACIÓN MANUAL

Se añade la cantidad necesaria de ácido láctico (0,1-0,3 ml) al agua purificada hasta lograr un pH comprendido entre 4 y 6. Se agrega el Jaguar HP8® en pequeñas porciones agitando continuamente durante 4-5 minutos. Se sitúa el gel obtenido en el recipiente del sistema agitador mecánico bien tapado y se deja reposar 3 días realizando pequeñas agitaciones esporádicas. Pasado dicho tiempo, se agita durante 30 segundos por última vez.

HIDROGEL OBTENIDO MEDIANTE EL SISTEMA DE AGITACIÓN MECÁNICA

Se añade la cantidad necesaria de ácido láctico (0,1-0,3 ml) al agua purificada hasta lograr un pH comprendido entre 4 y 6. Se sitúa la solución en el recipiente del sistema de agitación mecánica, se añade el Jaguar HP8® y se agita la mezcla a alta velocidad durante 5 minutos. Se deja reposar el gel en el recipiente bien tapado durante 3 días. Pasado dicho tiempo, se agita durante 30 segundos a alta velocidad por última vez.

CARACTERÍSTICAS DE LOS HIDROGELES RECIÉN ELABORADOS

En la tabla XXII se reflejan algunos caracteres físicos y organolépticos de los hidrogeles recién elaborados mediante agitación manual y con el sistema de agitación mecánica.

CARACTERES FÍSICOS Y ORGANOLÉPTICOS	HIDROGEL OBTENIDO MEDIANTE AGITACIÓN MANUAL	HIDROGEL OBTENIDO MEDIANTE AGITACIÓN MECÁNICA
Color	Incoloro	Incoloro
Transparencia	Menor que el hidrogel de Carbopol®	Mayor que el hidrogel manual y menor que el de Carbopol®
Brillo	Brillante	Muy brillante
Olor	Ligeramente a ácido láctico	Inodoro
Extensibilidad aparente	Alta	Muy alta
Sensación al tacto	Suave	Suave
Viscosidad	Alta	Alta
Evanescencia	Alta	Alta
Poder refrescante	Alto	Alto
Existencia de burbujas de aire	Alta	Alta

Tabla XXII. Caracteres físicos y organolépticos de los hidrogeles recién elaborados.

CARACTERÍSTICAS DE LOS HIDROGELES A LAS 48 HORAS

1. OBSERVACIÓN MICROSCÓPICA

Se realizan frotis de varias muestras de los hidrogeles obtenidos mediante agitación manual y con el sistema de agitación mecánica, observándose al microscopio óptico. En ambos hidrogeles no se observan grumos de Jaguar HP8® sin gelificar o parcialmente gelificados y apenas se observan microburbujas de aire.

2. PH

- PH del hidrogel obtenido mediante agitación manual: 5,5.
- PH del hidrogel obtenido mediante agitación mecánica: 5,3.

3. CONSISTENCIA

En la tabla XXIII se relacionan los valores de los grados de penetración media respecto al tiempo, de los hidrogeles obtenidos por agitación manual y mediante el sistema de agitación mecánica. En la figura 47 se representa la gráfica correspondiente.

TIEMPO (s)	HIDROGEL OBTENIDO MEDIANTE AGITACIÓN MANUAL		HIDROGEL OBTENIDO MEDIANTE AGITACIÓN MECÁNICA	
	MEDIA GRADOS DE PENETRACIÓN	DESVIACIÓN TÍPICA	MEDIA GRADOS DE PENETRACIÓN	DESVIACIÓN TÍPICA
5	276,67	4,16	347,67	5,13
10	279,67	4,93	349,67	5,51
15	281,33	5,51	350,67	5,51
20	283,00	5,20	351,67	5,51
25	284,00	5,20	352,67	5,51
30	285,00	5,20	353,67	5,51

Tabla XXIII. Valores de los grados de penetración media respecto al tiempo, de ambos tipos de hidrogeles

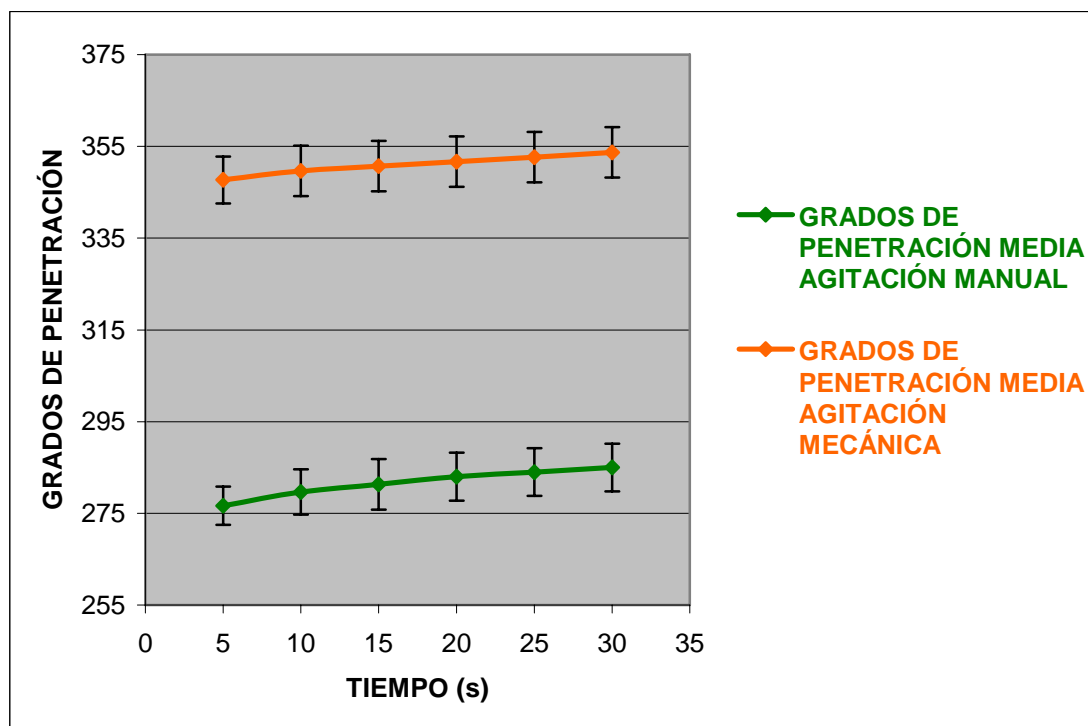


Figura 47. Grados de penetración media frente al tiempo del hidrogel Jaguar HP8®, elaborado manualmente y mediante el sistema agitador mecánico, a las 48 horas de haber sido preparados.

Como se observa en la gráfica, la consistencia del hidrogel obtenido mediante el sistema agitador mecánico, es menor que la consistencia del hidrogel obtenido mediante agitación manual.

4. EXTENSIBILIDAD

En la tabla XIV se relacionan los valores de la extensibilidad media respecto al peso, de los hidrogeles obtenidos por agitación manual y mediante el sistema de agitación mecánica. En la figura 48 se representa la gráfica correspondiente.

	HIDROGEL OBTENIDO MEDIANTE AGITACIÓN MANUAL		HIDROGEL OBTENIDO MEDIANTE AGITACIÓN MECÁNICA	
PESO (g)	EXTENSIBILIDAD MEDIA (mm ²)	DESVIACIÓN TÍPICA	EXTENSIBILIDAD MEDIA (mm ²)	DESVIACIÓN TÍPICA
4,7	101,05	10,43	107,07	10,43
6,7	119,64	11,34	126,18	11,34
8,7	139,80	12,24	146,86	12,24
13,7	161,52	13,15	169,12	13,15

Tabla XIV. Valores de la extensibilidad media respecto al peso, de ambos tipos de hidrogeles.

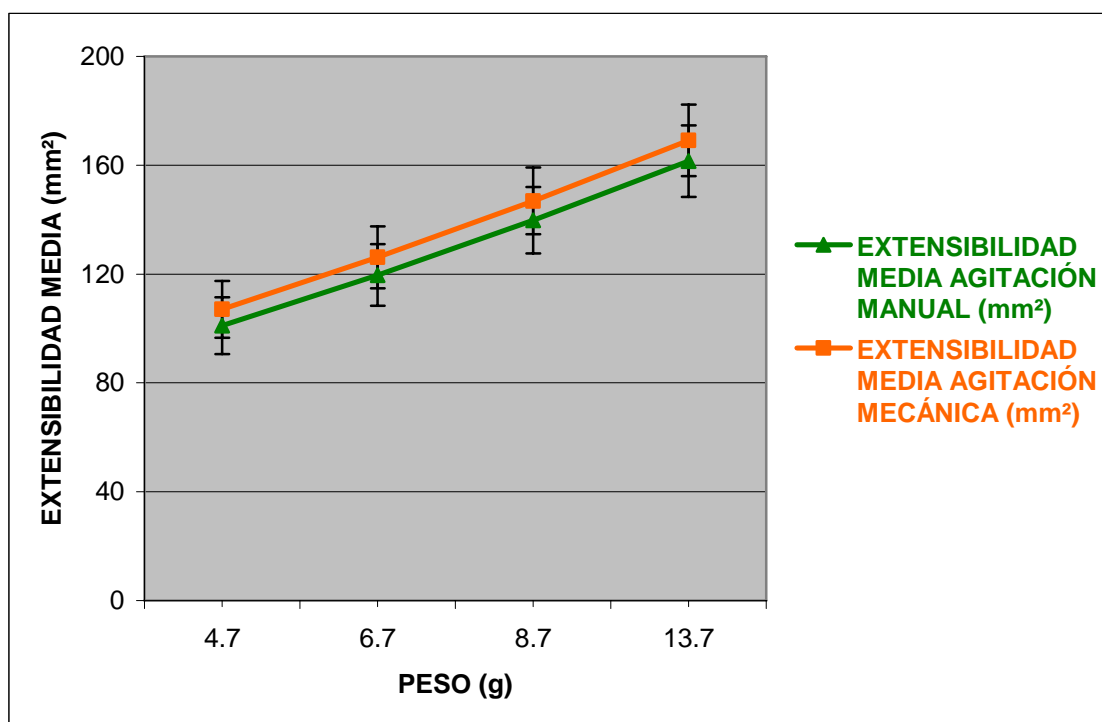


Figura 48. Extensibilidad media frente al peso del hidrogel Jaguar HP8®, elaborado manualmente y mediante el sistema agitador mecánico, a las 48 horas de haber sido preparados.

Como se observa en la gráfica, la extensibilidad del hidrogel obtenido mediante el sistema de agitación mecánica es ligeramente mayor que la extensibilidad del hidrogel obtenido mediante agitación manual.

5. ASPECTO EXTERNO DE LAS EMULSIONES SOMETIDAS A 40 °C DURANTE UN MES

En ambos tipos de muestras, no se han observado cambios significativos.

6. ASPECTO EXTERNO DE LAS EMULSIONES A TEMPERATURA AMBIENTE AL CABO DE 2 AÑOS

Tanto las muestras elaboradas manualmente como las obtenidas mediante el sistema agitador mecánico, mantienen su estabilidad.

COMENTARIOS

Los hidrogeles elaborados mediante el sistema de agitación mecánica tienen mayor extensibilidad y menor consistencia que los elaborados manualmente, debido a que la gelificación del polímero mediante la elevada velocidad de agitación mecánica producida por el sistema de agitación mecánica, da lugar a entramados menos rígidos en la estructura gelificada. También es de destacar su mayor transparencia y brillo con respecto a los hidrogeles elaborados manualmente.

INCORPORACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO A LA FORMULACIÓN

Aunque el clorhidróxido de aluminio no es un principio activo de frecuente prescripción, se estudia su incorporación en el gel anterior debido a sus propiedades fisicoquímicas:

- Es fácilmente soluble en el agua contenida en el gel Jaguar HP®.

- Aunque sea un electrolito no presenta incompatibilidad con el gel Jaguar HP8®.
- En disolución acuosa al 20 % (concentración sujeta a estudio) origina un pH comprendido entre 4-4,5; dicho intervalo es idóneo para la gelificación del Jaguar HP8® no haciendo falta la acidificación previa con ácido láctico.

La fórmula propuesta para su elaboración manual y mediante el sistema de agitación mecánica, es la siguiente:

Clorhidróxido de aluminio	20 g
Jaguar HP8®	2,5 g
Agua purificada c.s.p.	100 g

PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

- Hidrogel obtenido mediante agitación manual.

Se disuelve el clorhidróxido de aluminio en el agua purificada empleando el agitador magnético a alta velocidad. Se agrega el Jaguar HP8® en pequeñas porciones agitando continuamente durante 4-5 minutos. Se sitúa el gel obtenido en el recipiente del sistema agitador mecánico bien tapado y se deja reposar 3 días realizando pequeñas agitaciones esporádicas. Pasado dicho tiempo, se agita durante 30 segundos.

– **Hidrogel obtenido mediante agitación mecánica.**

Se disuelve el clorhidróxido de aluminio en el agua purificada empleando el agitador magnético a alta velocidad. Se sitúa la solución en el recipiente del sistema de agitación mecánica, se añade el Jaguar HP8® y se agita la mezcla a alta velocidad durante 5 minutos. Se deja reposar el gel en el recipiente bien tapado durante 3 días. Pasado dicho tiempo, se agita durante 30 segundos a alta velocidad por última vez.

RESULTADOS Y COMENTARIOS

Tanto el hidrogel elaborado manualmente como el elaborado mediante el sistema de agitación mecánica son estables, muy evanescentes y apenas son pegajosos al ser aplicados. El elaborado mediante el sistema de agitación mecánica tiene mayor transparencia, extensibilidad y es ligeramente menos consistente que el elaborado manualmente. No se observan cambios significativos al ser sometidos ambos hidrogeles a 40 °C durante un mes.

CONCLUSIONES

1. Hay una gran variabilidad en cuanto a los caracteres organolépticos, físicos y galénicos de las distintas fórmulas magistrales semisólidas elaboradas empleando los dos sistemas de agitación: mecánica y manual, así como en los distintos estudios de estabilidad, tanto a corto como a largo plazo.
2. Las emulsiones elaboradas mediante el sistema agitador mecánico son más brillantes y suaves al tacto que las elaboradas empleando agitación manual, aunque menos extensibles.
3. Las emulsiones elaboradas por cualquiera de los dos procedimientos, mantienen su estabilidad física a 40 °C durante 1 mes y al cabo de 2 años a temperatura ambiente, excepto en el caso de la emulsión A/O no iónica que sufre ruptura al cabo de unas horas de haber sido elaborada mediante el sistema agitador mecánico.
4. Los hidrogeles elaborados mediante el sistema agitador mecánico son más transparentes y brillantes, presentan menor consistencia y mayor extensibilidad que los elaborados empleando agitación manual. Además tanto unos como otros mantienen su estabilidad física a 40 ° C durante 1 mes y al cabo de 2 años, a temperatura ambiente.
5. El hidrogel de Carbopol 940® elaborado empleando cualquiera de los sistemas de agitación estudiados, no sufre ruptura al añadirle una sustancia de naturaleza ácida como el ácido láctico, si se emplea propilenglicol en concentración superior al 30 % para producir la gelificación, en lugar de trietanolamina.

6. El hidrogel de Carbopol 940® es capaz de incorporar, de forma estable, de un 10 a un 15 % de vaselina líquida, empleando cualquiera de los sistemas de agitación estudiados, para formar los denominados oleohidrogeles.

7. El sistema de agitación mecánica, por regla general, facilita la incorporación de los principios activos en los excipientes ensayados.

8. Finalmente hay que señalar que el uso del sistema agitador Unguator® en la elaboración de fórmulas magistrales semisólidas, presenta las siguientes ventajas respecto a la elaboración manual: versatilidad, rapidez, mejora de los caracteres organolépticos, de la incorporación de principios activos pulverulentos y disminución del tamaño de los glóbulos de la fase interna de algunas de las emulsiones ensayadas. Sin embargo también hay que poner de manifiesto que una de las emulsiones A/O, ha sufrido ruptura de fases mediante el uso del agitador, no dándose dicho fenómeno empleando la elaboración manual.

BIBLIOGRAFÍA

A. LE HIR. Farmacia galénica. Editorial Masson S.A., 1995.

ALÍA FERNÁNDEZ-MONTES, E.: *Formulario magistral de medicamentos de uso dermatológico*. Ed. Ciencia 3. Madrid, 1993.

ALÍA FERNÁNDEZ-MONTES, E.: *Formulación de preparados dermocosméticos*. Ed. E. Alía. Madrid, 1.995.

ALÍA FERNÁNDEZ-MONTES, E.: *Curso de formulación magistral dermatológica*. Madrid, 1997.

ALÍA FERNÁNDEZ-MONTES, E.: *Manual de formulación magistral dermatológica*. Ed. E. Alía. Madrid, 1998.

ALÍA FERNÁNDEZ-MONTES, E.: *Formulario dermocosmético*. Cd-rom. Ed. E. Alía. Madrid, 2002.

ALÍA FERNÁNDEZ-MONTES, E.: *Técnicas y procedimientos en formulación magistral dermatológica*. Ed. E. Alía. Madrid, 2005.

CARRERAS, E: *Normas prácticas de dispensación* (2ª edición). Colegio Oficial de Farmacéuticos de Barcelona, 1.983.

COLEGIO OFICIAL DE FARMACÉUTICOS DE ALICANTE: *Monografías galénicas*, 1998.

COLEGIO OFICIAL DE FARMACÉUTICOS DE MURCIA: *Formulario magistral*, 1997.

COLEGIO OFICIAL DE FARMACÉUTICOS DE VIZCAYA: *Formulación magistral de medicamentos*, 1.993.

COLEGIO OFICIAL DE FARMACÉUTICOS DE VIZCAYA: *Formulación magistral de medicamentos*, 2004.

COLEGIO OFICIAL DE FARMACÉUTICOS DE VIZCAYA: *Formulación magistral en atención primaria*, 1997.

DEL POZO, A.: *Farmacia galénica especial* (Tomos I,II y III).

DIEFA. *Formulario*. Madrid, 1979.

FAULÍ i TRILLO, C: *Tratado de farmacia galénica*. Editorial Luzán. Madrid, 1.993.

Formulario español de farmacia militar (Tomos Iy II), 7ª edición, Madrid, 1.975.

Formularie therapeutique magistral, 1ª edición-Pharmaciens. Bélgica, 2003.

GRIMALT, F: *Formulario OTC ibérica*. Barcelona. 1995.

HELMAN, J: *Farmacotecnia teórica y práctica*. (Tomo VII). Editorial Continental. Méjico, 1.984.

HOOVER: *Dispensing of medication*, 8ª Ed.

LABORATORIOS BDF: *Fórmulas magistrales dermatológicas*.

LLOPIS, Mª J.; y BAIXAULI, V.: *La Formulación Magistral en la Oficina de Farmacia. 1ª Parte*. Distribuciones Cid, Valencia, 1981.

LLOPIS, Mª J.; y BAIXAULI, V.: *La Formulación Magistral en la Oficina de Farmacia. 2ª Parte*. Distribuciones Cid, Valencia, 1985.

LLOPIS, Mª J.; y BAIXAULI, V.: *La Formulación Magistral en la Oficina de Farmacia. 3ª Parte*. Distribuciones Cid, Valencia, 1990.

LLOPIS, Mª J.; y BAIXAULI, V.: *La Formulación Magistral en la Oficina de Farmacia. 4ª Parte*. Distribuciones Cid, Valencia, 1997.

LLOPIS, Mª J.; y BAIXAULI, V.: *Formulario básico de medicamentos magistrales*. Editorial Cid, Valencia, 2001.

Medicamenta. Ed. Labor, S:A., 1954.

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO: *Formulario nacional*, 1ª Ed. Madrid, 2004.

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO: *Real farmacopea española*, 2ª Ed. Madrid, 2002.

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO: *Real farmacopea española*, 2ª Ed. Madrid, 2005.

QUIROGA y GUILLOT. *Cosmética dermatológica práctica*, 5ª Ed. Editorial el Ateneo, 1986.

Remington farmacia (Tomos I y II). Editorial Panamericana (17ª edición), Buenos Aires, 1987.

L. Ruiz, R. Valero, J. L. Vidal. *Excipientes básicos en formulación magistral*. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Alicante, 1995.

E. Selles. *Farmacia Galénica General*. 6ª Ed. Madrid, 1970.

P. UMBERT, F. LLAMBÍ: *La formulación magistral en la dermatología actual*. Laboratorios Menarini. Barcelona, 1998.

USP (United states Pharmacopeia). 25 Ed. 2001.

Viglioglia y Rubin. *Cosmiatría II*. 2ª Ed. Buenos Aires: Americana de Publicaciones S. A., 1991.

Vila jato, J.L. *Tecnología farmacéutica*. Volumen I y II. Ed. Síntesis, 1997.

R. VOITG. *Tratado de tecnología farmacéutica*. Editorial Acribia, 1982.

Páginas web consultadas:

<http://www.microcaya.es/>

Equipamiento y utillaje según Real Decreto sobre normas de correcta elaboración y control de calidad. Bibliografía. Agitadores Unguator®,

<http://www.acofarma.com/>

Monografías y formulación de los principios activos y excipientes empleados en formulación magistral.

<http://www.dermis.net/doia/>

Manual y atlas dermatológico.

<http://pharmacos.eudra.org/>

Listado completo de los productos cosméticos según su nomenclatura INCI.

<http://www.msc.es/agemed/>

Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero: normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.