

**UNIVERSIDAD AUSTRAL DE CHILE**

Facultad de Ciencias  
Escuela de Química y Farmacia

# **Estudio de la influencia del Acido Glicólico al 10% e Hidroquinona al 4% sobre la estabilidad física de una emulsión O/W no iónica**

Internado presentado como parte de los requisitos para optar al Título de Químico Farmacéutico.  
Profesor Patrocinante: Sra. Lorena Sáez L. – Químico Farmacéutico – Recetario  
Magistral Cruz Verde.

**Carola Alejandra Duhalde Fuentes**  
**Valdivia Chile 2004**



# Contenido

Profesor Co-Patrocinate .	1
Dedicatoria .	3
Agradecimientos .	5
Abreviaturas .	7
RESUMEN .	9
ABSTRACT .	10
1. INTRODUCCION .	13
1.1. Recetario Magistral Cruz Verde .	13
1.2. La piel .	14
1.3. Las Emulsiones . .	16
1.4. Estabilidad . .	19
1.4.1. Tipos de estabilidad .	20
1.4.2. Factores que influyen en la estabilidad de una emulsión (The Pharmaceutical Codex, 1994) . .	20
1.5. Principios activos agregados a la formulación . .	26
1.5.1. Acido Glicólico . .	26
1.5.2. Hidroquinona .	28
1.6. Formulación de la hipótesis .	30
2. OBJETIVOS . .	31
2.1. Objetivos Generales .	31
2.2. Objetivos Específicos .	31
3. MATERIALES Y METODOS .	33
3.1. Materias Primas .	33
3.2. Materiales y Equipos .	34
3.3. Método .	34
4. RESULTADOS . .	37

4.1. Viscosidad .	37
4.2. pH .	43
4.3. Centrífuga . .	45
4.4. Características organolépticas . .	47
4.4.1. Características organolépticas de la Emulsión base (Eb) . .	47
4.4.2. Características organolépticas de la Emulsión base + Citrato de sodio (Eb+Cit) . .	47
4.4.3. Características organolépticas de la Emulsión base + Buffer (Eb+Buffer) .	48
4.4.4. Características organolépticas de la Emulsión base + Acido Glicólico al 10% (Eb+AG) .	48
4.4.5. Características organolépticas de la Emulsión base + Hidroquinona al 4% (Eb+HQ) .	48
4.4.6. Características organolépticas de la Emulsión base + Acido Glicólico al 10% e Hidroquinona al 4% (Eb+AG+HQ) . .	49
5. DISCUSION .	51
5.1. Viscosidad .	51
5.2. pH .	52
5.3. Centrífuga . .	53
5.4. Características organolépticas . .	53
5.5. Discusión Integrada . .	54
6. CONCLUSION Y PROYECCION DEL TRABAJO .	57
BIBLIOGRAFIA .	59
ANEXOS .	61
ANEXO 1. Formulación Emulsión Base O/W no iónica: . .	61
ANEXO 2. Formulación Solución Buffer Acido Cítrico/ Citrato de Sodio pH 4: . .	62
ANEXO 3. Método de elaboración de la Emulsión Base no iónica O/W: .	63
ANEXO 4. Método de elaboración de la solución Buffer .	63
ANEXO N° 5. Análisis de Varianza de Viscosidad .	63
ANEXO 6. Análisis de varianza de Ph .	64
ANEXO 7. Valores de Viscosidad que presentaron todos los potes: .	64

ANEXO 8. Valores de pH que presentaron todos los potes: .	65
ANEXO 9. Tabla de separación de fases que presentaron todos los potes: .	65
ANEXO 10. Cálculo de la capacidad tampónica de la solución Buffer en el preparado . .	65
ANEXO N° 11. Formulación Recomendada: .	67



## **Profesor Co-Patrocinante**

Sra. Annemarie Nielsen S. – Químico Farmacéutico – Universidad Austral de Chile.



## Dedicatoria

Este trabajo se lo dedico a mis queridos padres por todo el amor, paciencia y apoyo que siempre me han dado.



## Agradecimientos

Quiero agradecer muy especialmente a toda la gente que me ha apoyado y que ha creído en mí, en toda mi formación académica, muy especialmente, al profesor Jorge Videla, Dr. Humberto Dölz y Salvador Cabrera. Además a todas las personas que colaboraron con la realización de este trabajo, como Joel Pardo, Fernando Asenjo, Carlos Pushel, Dr. Eduardo Quiroz y Juan Francisco Sepúlveda, entre otros.

No puedo dejar de mencionar a la institución que me acogió los 6 meses de mi internado, me refiero a Recetario Magistral Cruz Verde, en especial a la Sra. Lorena Sáez y a todo su equipo de trabajo, ya que me brindaron todas las herramientas para que éste se realizara.

Como también, a mis queridos papás y familia en general, por todo el apoyo y confianza que siempre me han dado.

Y por último a Maco y a amigas de universidad, ya que siempre me entregaron el ánimo y la fuerza en los momentos de más flaqueza.

A todas estas personas, de verdad MUCHAS GRACIAS



## Abreviaturas

- **AHA:** Hidroxiácido
- **Eb:** Emulsión base
- **Cit:** Citrato de sodio
- **Buffer:** Solución Buffer o Tampón
- **AG :** Acido Glicólico
- **HQ:** Hidroquinona
- **Eb + Cit :** Emulsión base + Citrato de sodio
- **Eb + buffer:** Emulsión base +Buffer
- **Eb + AG:** Emulsión base + Acido Glicólico (y citrato de sodio)
- **Eb + HQ:** Emulsión base + Hidroquinona (y solución Buffer)
- **Eb+AG+HQ:** Emulsión base + Acido Glicólico + Hidroquinona (y solución Buffer)



# RESUMEN

El presente trabajo de investigación se realizó durante seis meses de internado en Recetario Magistral Cruz Verde, y consiste en un estudio de estabilidad física de un preparado magistral, el cual contiene Acido Glicólico al 10% e Hidroquinona al 4% (y solución Buffer de Acido Cítrico/Citrato de Sodio pH 4, en una emulsión O/W de características no iónicas.

Específicamente, se estudió si la inestabilidad en el tiempo del preparado magistral, se debe a la composición de la emulsión base o a la adición de los componentes antes descritos o la mezcla de ambos, con sus respectivos sistemas tampones, es decir, citrato de sodio al 10% o solución buffer al 10%, con el objeto de ajustar pH.

Se realizó una revisión y estudio bibliográfico para identificar las posibles causas de inestabilidad del preparado, es decir, se estudió los factores que pueden influir en la estabilidad de las emulsiones, tales como, pH, incompatibilidades en la formulación, presencia de microorganismos, método de preparación de una emulsión y principios activos agregados a la formulación. Para dicho efecto, se elaboró una emulsión base no iónica O/W, a la cual se le agregaron diferentes sistemas tampones y diferentes principios activos.

Se obtuvo 6 tipos de preparados o muestras diferentes:

1. Emulsión base O/W no iónica (Eb).
2. Emulsión base O/W no iónica más Citrato de sodio al 10% (Eb + Cit).
3. Emulsión base O/W no iónica, más solución buffer Acido Cítrico / Citrato de sodio

pH 4 al 10% (Eb + Buffer)

4. Emulsión base O/W no iónica más Hidroquinona al 4% con solución buffer Acido Cítrico/Citrato de sodio pH 4 al 10% (Eb + HQ)

5. Emulsión base O/W no iónica más Acido Glicólico al 10% con Citrato de sodio al 10% (Eb + AG).

6. Emulsión base O/W no iónica más Acido Glicólico al 10% e Hidroquinona al 4% más solución buffer Acido Cítrico/Citrato de sodio pH 4 al 10%. (Eb + AG + HQ).

Para el estudio de estabilidad, se analizaron los parámetros de viscosidad, pH, prueba de centrifuga a 3500 rpm por 10 minutos y características organolépticas, los cuales fueron estudiados y evaluados en los días 0, 45 y 90. Los preparados de los días 45 y 90, se mantuvieron sellados en una estufa a 25° C, hasta el momento de su análisis.

Los resultados obtenidos mostraron que la emulsión base es estable en el tiempo y que la inestabilidad del preparado estudiado podría deberse, a que el sistema buffer utilizado en la emulsión con Acido Glicólico al 10% e Hidroquinona al 4%, no es suficiente para tamponar la acidez que presenta el preparado.

## **ABSTRACT**

This study was made for 6 months as a part of an internship in Recetario Magistral Cruz Verde, reporting a study of physical stability of a magistral preparation, containing Glycolic Acid (10%), Hydroquinone (4%) and a Buffer solution of citric acid/sodium citrate at pH 4, in a emulsion O/W with no ionic characteristics.

Specifically, the cause of instability of the preparation, was studied, as being the emulsion base formulation or addition of Glycolic Acid (10%) or addition of Hydroquinone (4%) or both, with the respective buffer system, that is, sodium citrate (10%) and buffer solution (10%), respectively, with the effect of adjusting the pH of the preparation.

A bibliography revision and study was realized in order to identify the reasons for the possible instability of the preparation, that is, the factors which can influence the stability of emulsion were studied, such as, pH, incompatibility of formulation, presence of microorganism and method of emulsion preparation.

To this effect, a no ionic o/w emulsion base was prepared, adding different buffer systems and different substances.

Six different preparations were obtained:

1. No ionic O/W Emulsion base (Eb).
2. No ionic O/W Emulsion base + sodium citrate at 10% (Eb + Cit).
3. No ionic O/W Emulsion base + buffer solution citric acid/sodium citrate of pH 4 at 10% (Eb + Buffer).
4. No ionic O/W Emulsion base + Hidroquinone at 4% + buffer solution citric acid/

sodium citrate pH 4 at 10% (Eb + HQ).

5. No iónico O/W Emulsion base + Glicolyc Acid at 10% with sodium citrate at 10% (Eb + AG).

6.No iónico O/W Emulsion base + Glicolyc Acid at 10% + Hidroquinone at 4% with buffer solution cítric acid/sodium citrate pH 4. (Eb + AG + HQ).

For this study of stability, the parameters of viscosity, pH, centrifuge and organoleptic characters, were analized and evaluated at day 0, 45 and 90.

The preparations of days 45 and 90 were kept stamped in a heater at 25°C, until the moment of analysis.

The results obtaineid showed that the emulsion base is stable and that the instability of no iónico Emulsión base with addition of Glicolyc Acid (10%) and Hydroquinone (4%) with buffer solution(10%), is due to the inability to buffer the Hydroquinone (4%) in addition with. Glycolic Acid (10%).



# 1. INTRODUCCION

## 1.1. Recetario Magistral Cruz Verde

Se ha realizado un internado en Farmacias Cruz Verde, específicamente en su Recetario Magistral de Viña del Mar, parte de la farmacia dedicada a la elaboración de productos farmacéuticos del tipo Magistral y Ofical.

Los preparados magistrales se elaboran, en forma posterior a la prescripción de una receta magistral que debe ser emitida por un profesional legalmente habilitado. Esta receta debe ser elaborada en el momento de su presentación, teniendo la ventaja de ser adecuada a las necesidades clínicas de cada paciente, no estando el médico sujeto a una dosificación rígida y pudiendo, además, eliminar coadyuvantes que en ocasiones provocan problemas de intolerancia o alergias.

Los productos oficinales son preparados elaborados en las farmacias conforme a la Farmacopea Chilena y otras oficialmente reconocidas en nuestro país. Estos, se preparan a gran escala y pueden, por tanto, mantenerse en stock.

En este Recetario se elaboran productos magistrales de tipo dermatológicos, pediátricos, ginecológicos y veterinarios. De esta manera, en Recetario Magistral Cruz Verde se elaboran preparados magistrales y oficinales de diversas formas farmacéuticas como: cápsulas, emulsiones, pastas, geles, lociones, soluciones tópicas y capilares,

shampoos, polvos, soluciones orales, papelillos, jarabes, suspensiones, cremas vaginales, óvulos, supositorios y ungüentos.

Físicamente, recetario magistral Cruz Verde se encuentra dividido, básicamente en 3 áreas:

- Area de pesaje de polvos y encapsulado.
- Area de elaboración de productos oficinales.
- Area de elaboración de productos líquidos y semisólidos.

En esta última, se producen todas las cremas, pomadas, ungüentos, supositorios, óvulos, suspensiones, soluciones, champús y lociones, entre otros.

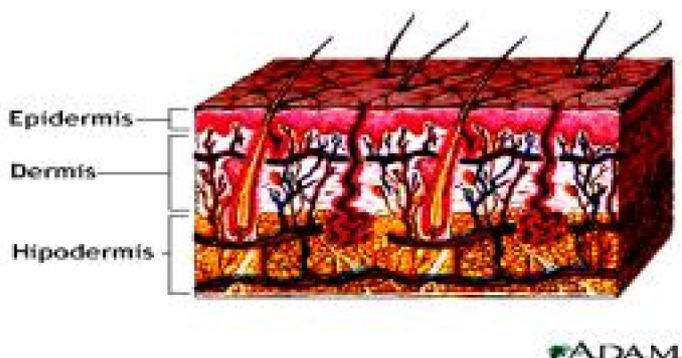
El internado se desarrolló, principalmente, en el área de elaboración de productos líquidos y semisólidos. Es aquí, donde se fabrican las emulsiones, ya sean cosméticas o terapéuticas. La necesidad vigente de formular preparados magistrales con principios activos de difícil formulación y de gran prescripción en la actualidad, ha obligado a los Químicos Farmacéuticos a formular preparados cada vez más estables, seguros y eficaces.

## 1.2. La piel

Hoy en día, el tema del cuidado y tratamiento de la piel es fundamental, lo que acompañado del mejor conocimiento de las estructuras de la piel y sus funciones, ha permitido el desarrollo de productos para cuidados cutáneos con apreciables efectos benéficos para ésta.

La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano, comprende aproximadamente el 5% del peso corporal total, siendo su superficie promedio de  $2 \text{ m}^2$  y su peso de 4,4 Kg. A este nivel se registra el sentido del tacto y las sensaciones de dolor, calor y frío, alertando al organismo para que elabore la respuesta correspondiente. Está constituida por tres capas celulares diferentes, que en un corte perpendicular de afuera hacia adentro son: epidermis, dermis e hipodermis (Viglioglia, 1996).

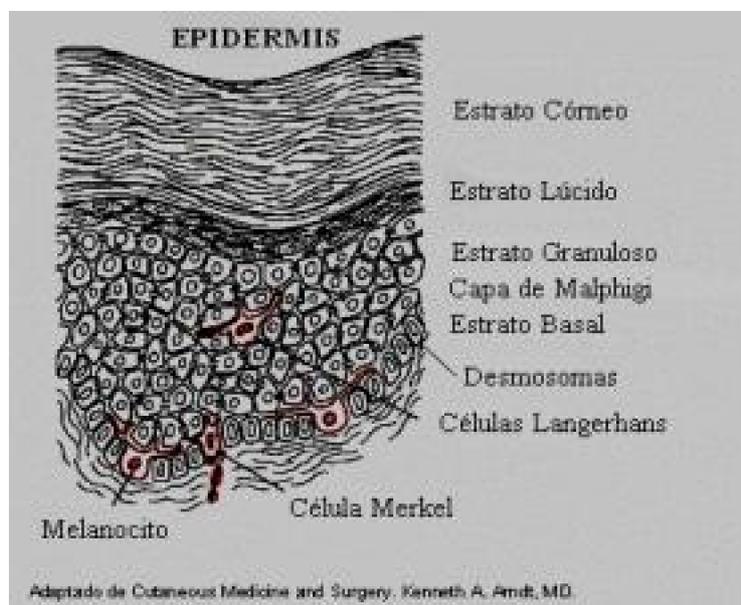
**FOTO 1.** Corte perpendicular de las capas de la piel



La Epidermis está constituida fundamentalmente por 2 capas celulares, que en un corte perpendicular son (de arriba hacia abajo): capa córnea y capa germinativo o capa de Malphigi, ésta última comprende, de la profundidad a la superficie, distintos estratos: basal, espinoso y granuloso. En palmas y plantas se agrega el estrato lúcido. (Viglioglia, 1996).

El estrato córneo, es un área abiótica formada por dos componentes, los corneocitos, células que han perdido los núcleos y que se mantienen unidas mediante enlaces iónicos, uniones proteicas (desmosomas) y mediante sustancias intercelulares (glicosaminoglicanos), y los organelos citoplasmáticos como producto final del proceso de queratinización. El estrato granuloso contiene gran cantidad de enzimas, sus células no se dividen y se hallan exclusivamente dedicadas a la elaboración de queratina. Las células espinosas, dispuestas en varias hileras, se unen entre sí y con las basales por prolongaciones del citoplasma (puentes intercelulares o desmosomas). Las células basales y las espinosas no representan sistemas proliferativos independientes, las espinosas pueden transformarse en basales (en áreas de cicatrización) y las basales se transforman normalmente en espinosas. La capa basal o germinativa es la hilera que continuamente regenera la epidermis. De esta manera, la epidermis es un epitelio muy versátil, cuyas células se multiplican, diferencian y renuevan periódicamente (30 días). Estas células se especializan para cumplir básicamente dos tareas: proteger del medio ambiente, mediante la elaboración de una proteína llamada queratina, que es una escama impenetrable que cornifica la superficie cutánea, y la segunda función es la producción del pigmento conocido como melanina (Viglioglia, 1996).

**FOTO 2.** Corte perpendicular de las capas de la Epidermis.



La Dermis es un tejido eminentemente fibroso (fibras colágenas, elásticas y reticulares), veinte a treinta veces más gruesa que la epidermis. Contiene los apéndices o anexos cutáneos que son de dos tipos: córneos (pelos y uñas) y glandulares (glándulas sebáceas y sudoríparas). Dado que la epidermis es avascular, la dermis constituye el

sostén necesario para el sistema vascular cutáneo, por lo que es un enorme depósito potencial de sangre, electrolitos y agua. La dermis contiene diversas células de naturaleza conjuntiva (fibroblastos, histocitos y mastocitos) y de origen sanguíneos (linfocitos, plasmocitos). Los fibroblastos son los encargados de elaborar la sustancia fundamental y las fibras; la sustancia fundamental consiste en un material amorfo homogéneo en que se hallan embebidas las fibras y células, según su contenido en agua, su consistencia varía de sol a gel. Los mastocitos elaboran dos compuestos fundamentales: la histamina, involucrada en las reacciones alérgicas, y la heparina, un anticoagulante. Los linfocitos y plasmocitos, intervienen en la elaboración y transporte de anticuerpos involucrados en la respuesta inmunitaria (Viglioglia, 1996).

La hipodermis o grasa subcutánea constituye un aislante del calor, que conserva la temperatura corporal y además actúa como amortiguador de traumatismos y provee un depósito de calorías (Viglioglia, 1996).

Uno de los constituyentes más importantes de nuestra piel corresponde a la llamada emulsión epicutánea, que se encuentra ubicada sobre la capa córnea. Su fase acuosa está formada por electrolitos, azúcares, productos nitrogenados (urea y ácidos aminados) y agua proveniente de los fluidos de la dermis. La fase lipídica está formada por constituyentes celulares del proceso de queratinización córnea y de la secreción sudoral. Esta emulsión desempeña un papel importante en la prevención de la sequedad cutánea y en el control microbiano debido al pH ácido que posee (Cisternas, 2001; Viglioglia, 1996).

La piel se encuentra sometida a variadas agresiones ambientales, climáticas y factores internos, lo que implica una pérdida de la humedad de la piel y por consiguiente la aparición de arrugas y la disminución de la elasticidad, característico de la piel seca (Viglioglia, 1996). La piel seca, está definida por un estrato córneo más espeso de lo normal siendo además más compacto, debido a una disminución en la velocidad de descamación. En cambio una piel normal presenta un estrato córneo más delgado, debido a la baja cohesión entre los corneocitos producto de una mayor distancia entre grupos con cargas opuestas, resultando en una disminución en las fuerzas de cohesión (Cisternas, 2001).

Bajo este contexto, para mantener una piel suave, tersa y libre de impurezas, desde muy antiguamente, se han desarrollado diferentes tipos de preparaciones de cremas o emulsiones.

## **1.3.Las Emulsiones**

Las Emulsiones se definen como un sistema disperso heterogéneo formado a lo menos por dos líquidos inmiscibles, en que uno de ellos se encuentra dividido o dispersado en el otro en la forma de glóbulos con un tamaño de 0,1-100  $\mu\text{m}$  (The Pharmaceutical Codex, 1994; USP 24, 2000).

Las dos fases que constituyen una emulsión son la fase acuosa y la fase oleosa.

Cuando la oleosa está dispersa en la acuosa, se denomina O/W, y por el contrario, cuando la acuosa está dispersa en la oleosa, se dice que es una emulsión W/O. (The Pharmaceutical Codex, 1994).

Una emulsión es un sistema termodinámicamente inestable, por lo que se estabiliza con la presencia de emulgentes o agentes emulsificadores, a quienes se les exigen dos características: que sea capaz de ubicarse en la interfase de la emulsión y que sea capaz de formar una emulsión estable (The Pharmaceutical Codex, 1994).

Existen diversos tipos de estos agentes emulsificantes o emulgentes (Thompson, 1998):

### 1. Polímeros solubles en agua:

Estos emulgentes tienen la capacidad de aumentar la viscosidad del sistema, evitando la posibilidad de coalescencia de los glóbulos de la interfase. Se caracterizan por favorecer las emulsiones O/W y la mayoría de ellos son utilizados como agentes emulsificantes auxiliares.

Hay 3 clases de polímeros solubles en agua:

a) Polímeros naturales: gelatina, pectinas

b) Derivados de celulosa y productos semisintéticos: metilcelulosa, carboximetilcelulosa.

c) Polímeros sintéticos solubles en agua: carbomeros.

### 2. Sólidos finamente divididos:

Son aquellos que ejercen un efecto de barrera de coalescencia, es decir, el emulgente se adhiere a la superficie de los glóbulos, aumentando la viscosidad y evitando la coalescencia.

Ejemplos: bentonita, veegum, hidróxidos metálicos.

### 3. Detergentes y jabones aniónicos:

Los jabones pueden ser blandos o duros, dependiendo si son sales de ácidos grasos, en las cuales el ion positivo puede ser univalente o bivalente, respectivamente.

Ejemplo de jabón blando: Acido esteárico, ácido oleico, ácido palmítico y ácido láurico.

Ejemplo de jabón duro: oleato de calcio

Los detergentes, son sales de alquilsulfato, sulfonatos, fosfatos y sulfosuccinato. Ej: Laurilsulfato.

### 4. Tensiactivos:

Estos emulgentes disminuyen la tensión superficial, es decir, disminuyen la energía de superficie que existe entre la fase acuosa y la fase oleosa, por lo tanto, mientras menor sea la energía, más estable será la emulsión.

Existen 4 tipos de tensiactivos o TAC, los cuales se clasifican en: aniónicos, catiónicos, anfotéricos y no iónicos.

En este trabajo de investigación nos referiremos especialmente a los tensioactivos no iónicos, ya que estos fueron utilizados en las preparaciones magistrales analizadas.

Para elegir el TAC necesario para la emulsión, se debe tener presente el Balance Hidrófilo Lipófilo (H.B.L), que es una escala arbitraria que expresa la concentración relativa de la porción hidrofílica y lipofílica del tensioactivo. Esta escala es útil ya que permite adicionar mezclas de TAC para lograr una emulsión estable (The Pharmaceutical Codex, 1994).

Existen dos maneras de asegurar la estabilidad de las emulsiones (The Pharmaceutical Codex, 1994):

1. Se debe asegurar que no exista un cambio significativo en el promedio del tamaño de los glóbulos de la fase dispersa a través de la vida media del producto. Es decir, que a medida que transcurre el tiempo, debe permanecer constante el tamaño de los glóbulos.

2. Debe existir una distribución homogénea de los glóbulos dispersos a través del sistema.

Cuando estas condiciones no se cumplen cabalmente, ocurren los principales fenómenos de inestabilidad de las emulsiones, que son los siguientes (The Pharmaceutical Codex, 1994, Schuelle y Romanowski, 1998):

· **Floculación:**

Ocurre cuando los glóbulos de la interfase forman agregados o flóculos, debido a que los glóbulos se acercan mucho, actuando fuerzas de Van der Waals. Este fenómeno es reversible y la emulsión se recupera por simple agitación (The Pharmaceutical Codex, 1994).

· **Cremado y Sedimentación:**

El cremado ocurre en emulsiones O/W, cuando los glóbulos dispersos de aceite se mueven hacia arriba acumulándose en la superficie (The Pharmaceutical Codex, 1994).

La sedimentación, ocurre en emulsiones W/O y se debe a la acumulación de gotitas de agua en el fondo de la superficie (The Pharmaceutical Codex, 1994).

Este fenómeno es redispersable, es decir, se revierte con agitación, y se puede evitar reduciendo el tamaño de partículas de los glóbulos dispersados, igualando la densidad entre las fases y aumentando la viscosidad del sistema, ya que de esta manera se frena el movimiento de las partículas (The Pharmaceutical Codex, 1994).

Por lo tanto, este fenómeno se basa en la ecuación de Stokes:

$$V_s = \frac{d^2(\delta_2 - \delta_1)}{18\eta} g$$

· **Cracking o Coalescencia:**

Es irreversible ya que se refiere a la ruptura del film interfacial, por lo tanto, no se puede recuperar la emulsión una vez ocurrido este fenómeno.

Ocurre cuando los glóbulos de la fase dispersa se van juntando y formando gotas cada vez más grandes y finalmente hay destrucción de la emulsión, es decir, ocurre una completa separación de las fases.

Factores que producen la ruptura del film interfacial (The Pharmaceutical Codex, 1994):

- Exposición incrementada o reducida de temperatura en el proceso de manufactura de la emulsión.
- Incompatibilidades químicas de los emulgentes con otro constituyente de la formulación.
- Emulgentes antagónicos.
- Microorganismos contaminantes.
- Presencia de electrolitos.
  
- Inversión de fases:

Es el proceso por el cual la fase dispersa llega a ser la fase continua o dispersante y la fase continua pasa a ser la fase dispersa, es decir está dado fundamentalmente por el volumen de la que será en definitiva la fase continua y por las características del emulgente. Es un fenómeno deseable durante la preparación ya que da como resultado emulsiones más homogéneas y de partículas más finas (The Pharmaceutical Codex, 1994).

### 1.4.Estabilidad

Para entender más cabalmente los objetivos de este trabajo de investigación, nos referiremos a todo lo concerniente a Estabilidad de Preparados Magistrales.

La Estabilidad se define según la USP 24, como el grado en que un producto retiene, entre los límites específicos, las mismas propiedades y características que poseía al momento de su manufactura y durante su período de almacenamiento y uso, es decir, su vida útil.

La vida útil de un producto farmacéutico, corresponde al tiempo que transcurre desde la preparación inicial hasta la fecha de expiración de éste, durante el cual el producto mantiene su estabilidad bajo las condiciones que se deducen del estudio de estabilidad al que ha sido sometido el producto, por lo tanto, las especificaciones de identidad, pureza, potencia y calidad se mantienen durante la vida útil del producto (USP 24).

De esta manera la Fecha de Expiración de un producto, es la fecha indicada por el mes y año, que fija el término de la vida útil del producto (USP 24).

Los preparados magistrales, como es el caso de la formulación utilizada en este trabajo de investigación, fija el período de vida útil de la emulsión no iónica en 90 días.

### **1.4.1. Tipos de estabilidad**

---

Se conocen 5 tipos de estabilidad (USP 24):

1) Estabilidad química:

Corresponde a aquella en que cada ingrediente retiene su integridad química y potencia declarada a lo largo de su vida útil.

2) Estabilidad física:

Es aquella en que se mantienen las propiedades físicas originales, como apariencia, uniformidad y disolución.

3) Estabilidad microbiológica:

Corresponde a la esterilidad o resistencia al crecimiento microbiano dentro de las especificaciones, también se conoce como test de desafío. Se mantienen la efectividad de los agentes antimicrobianos presentes dentro de los límites específicos.

4) Estabilidad toxicológica:

Es aquella donde los productos de degradación no aumentan significativamente la toxicidad del preparado farmacéutico.

5) Estabilidad terapéutica:

Es aquella donde el producto mantiene sin variaciones el efecto terapéutico deseado a través del tiempo.

Una emulsión O/W puede ver afectada su estabilidad básicamente por el tipo de formulación en sí y además por los principios activos agregados.

Los ingredientes ya sean activos o excipientes, al tener una degradación química disminuyen la potencia del efecto deseado. Por lo tanto es muy importante conocer los factores que influyen en la estabilidad del preparado.

### **1.4.2. Factores que influyen en la estabilidad de una emulsión (The Pharmaceutical Codex, 1994)**

---

#### **I. pH :**

El pH nos indica cuan ácida o cuan básica puede ser una sustancia o preparado. Una sustancia ácida puede ser definida, como aquella que disuelta en agua es capaz de liberar o ceder protones (acepta pares de electrones) y una sustancia básica es aquella que disuelta en agua es capaz de aceptar protones (Thompson, 1998).

La superficie cutánea de la piel posee un pH ácido (entre 3,5-5), lo que implica una barrera para la proliferación de microorganismos (Viglioglia, 1996). Por lo tanto, al formular un preparado que será aplicado tópicamente, hay que considerar el pH final de éste, ya

que tiene que ser similar al de la piel. Si esto no ocurriese, es decir, si el pH del preparado es demasiado ácido o demasiado básico, se pueden ocasionar diversos perjuicios sobre ésta.

Considerando lo anterior, al formular una preparación tópica, el pH del preparado debe ser tolerado por la piel y además debe asegurar la estabilidad del producto a lo largo de su vida útil.

De esta manera, los aditivos como Buffer o Tampones pueden controlar las concentraciones de protones. Estos, se definen como uno o más compuestos, que en solución, presentan una resistencia a los cambios de pH de la solución cuando pequeñas cantidades de ácidos o bases son agregados a la formulación (Thompson, 1998).

Cuando se agrega un principio activo al preparado, la sustancia activa posee un coeficiente de partición que tiene relación con la fracción de solubilidad entre la forma ionizada o no ionizada de la droga, por lo tanto, el pH del vehículo, que en este caso es una emulsión O/W, puede influir en el grado de difusión de la droga a través del vehículo hacia el estrato córneo de la piel (Pharmaceutical Technology, 1998). Esto se explica porque las sales son usualmente solubles en agua, mientras que los ácidos o bases no ionizadas son débilmente solubles. Para soluciones con ácidos débiles o sus sales, una reducción en el pH, resulta en un aumento en la proporción de la droga no ionizada. Por el contrario, en soluciones de bases débiles o sus sales, la proporción de la droga no ionizada aumenta si el pH es elevado. (The Pharmaceutical Codex, 1994)

El tener un pH de máxima estabilidad del preparado, es decir, el pH de estabilidad de los excipientes y de los principios activos agregados en la base, no siempre es posible, por la solubilidad de los componentes en la base elegida, absorción de éstos en los tejidos de la piel, la eficacia del producto y por los efectos irritantes que se pudieran ocasionar (The Pharmaceutical Codex, 1994).

El tener un pH óptimo involucra evitar reacciones de hidrólisis y oxidación (The Pharmaceutical Codex, 1994).

### Hidrólisis:

Tiene que ver con la ruptura de un enlace que ha sido atacado por el agua, generalmente las sustancias más propensas a la hidrólisis son las que poseen grupo carboxilos, estos pueden ser ésteres, amidas, entre otros (The Pharmaceutical Codex, 1994). Cuando la hidrólisis ocurre, la concentración de los ingredientes activos disminuye, mientras que la concentración de los productos de degradación aumenta, aunque esto depende del orden de reacción. La velocidad de reacción depende de la temperatura y del pH (Remington, 1995).

En estos casos, es necesario evaluar el uso de agua como vehículo. La hidrólisis se puede evitar modificando la estructura química de la sustancia afectada, esto implica agregar sustituyentes químicos que protejan al grupo susceptible de hidrolizarse (Remington, 1995).

### Oxidación:

Corresponde a la pérdida de un electrón que sufre un átomo, y que genera la formación de radicales libres y una seguidilla de reacciones en cadena. Cuando el oxígeno molecular está involucrado en las reacciones, el proceso es conocido como auto oxidación, porque éste ocurre espontánea y lentamente a temperatura ambiente. Sólo pequeñas cantidades de oxígeno son necesarias para iniciar una reacción en cadena (Remington, 1995; The Pharmaceutical Codex, 1994).

La auto-oxidación es una reacción irreversible, en la cual se generan radicales libres y ocurre principalmente en grasas y aceites con alto contenido de ácidos grasos insaturados (The Pharmaceutical Codex, 1994).

Las reacciones en cadena que se generan incluyen tres pasos (Thompson, 1998, The Pharmaceutical Codex, 1994): Iniciación, propagación y término. La reacción de iniciación, se ve favorecida por la luz, el calor y la presencia de trazas de metales (The Pharmaceutical Codex, 1994)

Al formular una emulsión, inevitablemente se agrega una fase oleosa que está constituida por grasas y/o aceites, las cuales son estables en forma limitada, ya que durante su almacenamiento están sometidos a influencias que pueden llevar a alteraciones, ya sea por procesos biológicos, originados por enzimas y microorganismos, o por enranciamiento causado por la oxidación (Oxynex®, Merck).

El proceso oxidativo de las grasas se ve favorecido por concentraciones bajas de protones, es decir, a pH altos o básicos.

Para inhibir o controlar la oxidación, es necesario:

1. Protección del preparado de la luz:

Muchos compuestos experimentan cambios al recibir energía luminosa o luz, lo que resulta en una pérdida en la potencia o en un cambio de las características organolépticas de los componentes de una formulación, por lo tanto, el envase juega un papel muy importante, por eso se suelen utilizar envases ámbar para proteger el producto de la oxidación estimulada por la luz. Sin embargo, cuando se formula un preparado, lo importante es conocer las características químicas de los componentes, para evitar y controlar la posible fotodescomposición que pudiera ocasionarse. Además, es necesario identificar con una etiqueta que indique "proteger de la luz" para así prolongar la estabilidad del producto (Connors, 1997).

2. Exclusión de oxígeno:

Esto implica trabajar con un gas inerte, generalmente nitrógeno. Las preparaciones que más utilizan esta alternativa son las ampollas y los preparados inyectables. En los sistemas cerrados como por ejemplo, las ampollas, los antioxidantes consumen todo el oxígeno presente, y por lo tanto, protegen a la droga. En los sistemas abiertos se requieren altas concentraciones de antioxidantes (Connors, 1997).

3. Adición de antioxidantes:

Estos pueden actuar por diversos mecanismos:

· Actúan oxidándose antes que la sustancia que se quiere proteger, es decir poseen un

potencial de oxidación menor (Remington, 1995; Thompson, 1998). Por lo tanto, las sustancias antioxidantes necesitan una energía menor para formar un radical libre que la sustancia autooxidable (Remington, 1995). Generalmente las emulsiones necesitan dos sistemas antioxidantes, uno soluble en agua y otro soluble en grasa (Connors, 1997).

- También pueden actuar como terminadores de cadena, es decir, ellos proveen el protón o el electrón y en el proceso es convertido en radical libre, los cuales no son suficientemente reactivos para sostener la reacción en cadena, ya que sus radicales libres son intrínsecamente estables o se combinan con otros radicales en la etapa de terminación (Thompson, 1998).
- Otros son agentes reductores, ya que reducen a la sustancia que fue oxidada (Thompson, 1998). Ejemplos: ácido ascórbico y tiosulfato de sodio.
- Agentes Quelantes: Estos inhiben la oxidación complejando metales, los cuales actúan catalizando la reacción de oxidación. Generalmente se usan ácido cítrico, ácido tartárico y el etilendiaminotetracético (EDTA), ya que éstos actúan ligando los iones metálicos. Esta capacidad de unión es dependiente del pH porque depende del grado de ionización de los ácidos orgánicos, ya que son más efectivos cuando están totalmente ionizados, por lo que pierden la capacidad de complejar a pH bajos (Thompson, 1998).

Los metales como fierro, cobre, cobalto, actúan en el proceso de oxidación, ya que poseen electrones desapareados los cuales catalizan dicha reacción. Muchas drogas son fácilmente contaminadas con estas trazas de metales, porque están presentes incluso en compuestos de alta calidad y en las superficies de los equipos utilizados en la manufactura y empaque del producto (Thompson, 1998).

Para que un agente quelante o antioxidante sea el ideal, debe ser efectivo a bajas concentraciones, no tóxico, estable a condiciones normales de uso, es decir, en un amplio margen de pH y temperatura, soluble a la concentración requerida, soluble en la forma oxidada, compatible con los demás ingredientes de la formulación y con el envase requerido, libre de olor y color en la forma original y en forma oxidada, no irritante, no volátil, termoestable, costo razonable (Thompson, 1998, Remington 1995).

#### 4. Control del pH:

Generalmente muchos compuestos son más resistentes a la oxidación a valores bajos de pH (entre 3-4). Sin embargo, esto no es aplicable cuando una sustancia precipita a valores bajos de pH (Connors, 1997).

#### **II. Incompatibilidades en la formulación:**

Se pueden presentar tanto, en la preparación, almacenamiento o administración del producto formulado. Además puede suceder entre: droga-droga, droga-excipientes, excipientes-excipientes, droga-envase, excipientes-envase. Todo este tipo de interacciones causan efectos adversos en la biodisponibilidad, eficacia o toxicidad del producto (The Pharmaceutical Codex, 1994).

Se puede definir una incompatibilidad entre dos ingredientes de una formulación,

como incompatibilidad física, química y terapéutica (Remington, 1995).

La incompatibilidad física se describe cuando dos o más ingredientes reaccionan observándose un cambio visible en las características originales del producto. Puede presentarse con formación de precipitado o cambio en el color del preparado (Remington, 1995).

La incompatibilidad química está calificada como una reacción en la cual no se evidencian cambios visibles, por lo que se requiere de conocimientos y técnicas para reconocer cuando ésta ocurre (Remington, 1995).

En general las incompatibilidades físico-químicas inducen cambios que afectan las propiedades y estabilidad de los productos, pudiendo influir en la aceptabilidad del producto por parte del paciente. Estos cambios generalmente se manifiestan en una emulsión como: turbidez, coagulación, precipitación, cristalización, agregación, solidificación, separación de fases y decoloración (The Pharmaceutical Codex, 1994).

La incompatibilidad terapéutica se conoce como interacciones farmacológicas entre uno o más ingredientes. Esta puede ser de diferentes tipos, por ejemplo, cuando se potencia la acción de los componentes que están interactuando o cuando se inhibe la efectividad de uno de los componentes o cuando ocurre una manifestación tóxica al ser aplicado en el paciente (Remington, 1995).

Las incompatibilidades en las preparaciones tópicas suceden frecuentemente en una gran variedad de principios activos y excipientes.

Las reacciones fisicoquímicas pueden resultar, no sólo, en efectos fisicoquímicos o afectando la estabilidad microbiológica, sino también en una disminución de la eficacia clínica al aumentar los efectos irritantes sobre la piel.

Por ejemplo, un tipo de incompatibilidad en las emulsiones se presenta con los agentes emulsificantes no iónicos, que pueden inhibir la actividad antimicrobiana de los derivados del ácido parahidroxibenzoico (parabenos) (The Pharmaceutical Codex, 1994, Handbook of excipients, 1994).

### **III. Presencia de Microorganismos:**

La contaminación microbiológica se presenta preferentemente en medios que presentan agua como solvente. En las emulsiones W/O, la proliferación bacteriana es escasa ya que la fase continua oleosa impide la proliferación de los microorganismos porque la fase acuosa se encuentra protegida por los glóbulos de la interfase, es decir, el microorganismo debe traspasar la interfase para llegar a la fase acuosa (The Pharmaceutical Codex, 1994).

La contaminación microbiana puede ser por bacterias, hongos y levaduras, y se puede presentar durante la manufactura, dispensación y almacenamiento de los productos. Puede originarse debido al agua, la sustancia activa o el excipiente contaminado. Otro tipo de origen incluyen los materiales de empaque, equipos utilizados durante la manufacturación, vestuario de los operarios, manipulación de los operarios y el aire (The Pharmaceutical Codex, 1994).

El crecimiento de microorganismos puede afectar a uno o más componentes

presentes en la formulación, así las bacterias pueden desarrollarse en la fase continua, discontinua o en la interfase, con un consecuente deterioro en la emulsión. Por lo tanto, es necesario la incorporación de agentes que prevengan este crecimiento. La concentración a la que se usan, es muy importante al momento de formular una emulsión (Remington, 1995).

Una temprana señal de deterioro del producto debido a la contaminación microbiana sobre una crema es manifestada por decoloración, formación de gas, pérdida de la viscosidad, formación de exudado, o un aspecto arenístico o grumoso (The Pharmaceutical Codex, 1994).

En emulsiones O/W, los microorganismos pueden proliferar rápidamente debido a la interacción que se produce entre los emulgentes no iónicos y los preservantes del tipo parabenos, ya que los primeros inhiben el efecto antimicrobiano de los segundos (The Pharmaceutical Codex, 1994).

Para controlar el crecimiento microbiano se tiene que tener presente en elegir cuidadosamente los ingredientes de la formulación y envases, seleccionar el proceso de manufactura, guiarse por las buenas prácticas de manufactura y las recomendaciones de almacenamiento (The Pharmaceutical Codex, 1994).

Para seleccionar un sistema de preservación en las emulsiones es necesario considerar:

- La naturaleza química y física del producto (emulgentes, pH de la formulación, tipo de grasa).
- Uso potencial del preparado.
- Tipo del envase utilizado, ya que existen algunos que absorben preservante.

Un preservante ideal es aquel que es efectivo en bajas concentraciones y que puede atacar una gran variedad de bacterias, hongos y levaduras en un amplio rango de pH y temperatura, debe ser soluble en la concentración deseada en el vehículo, fisicoquímicamente estable, no tóxico y no irritante, no colorido, libre de olor, y además compatible con las drogas y los otros constituyentes de la formulación, como también compatible con los envases, cosméticamente aceptable y preferentemente bactericida en vez de bacteriostático (The Pharmaceutical Codex, 1994, Thompson, 1998).

El coeficiente de partición de estas sustancias puede afectar seriamente las emulsiones, ya que la concentración en la fase acuosa de los agentes preservantes determina el grado de efectividad bacteriostática o bactericida que ejerce sobre el preparado.

#### **IV. Modo de preparación de una emulsión:**

Antes que una emulsión sea preparada, se analizan y se separan todos los componentes de acuerdo a la hidro o liposolubilidad de cada uno de los constituyentes. Luego, se elige el tipo de agente emulsificante a utilizar según la emulsión requerida. Una vez pesados todos los ingredientes de la emulsión, es necesario fundir todos los constituyentes sólidos, para así obtener una fluida viscosidad de ambas fases por separado.

Una vez que se han alcanzado los 70°C de ambas fases, éstas se mezclan, vertiendo la fase acuosa sobre la oleosa, con el objeto de no tener pérdidas de peso y de asegurar la estabilidad debido a la inversión de fase. Se homogenizan hasta obtener una temperatura de 30°C, para así alcanzar una viscosidad deseada.

Para asegurar una correcta preparación en una emulsión, es necesario un tiempo y modo de agitación adecuado, una vez mezcladas las dos fases. Esta tiene que ser constante y ágil, ya que de esto depende una óptima homogenización de todas las partículas de los constituyentes, y además porque determina el tamaño de los glóbulos de fase interna. Por lo tanto, mientras mayor agitación, mayor será la subdivisión de los glóbulos, ya que como se mencionó anteriormente, éstos deben tener un diámetro entre 0,1-100 µm para garantizar una mayor estabilidad de la emulsión y retardar o evitar los posibles fenómenos de coalescencia.

La inestabilidad ocurrida en las preparaciones magistrales, tales como, las emulsiones O/W no iónica, permite conocer si el problema, se debe a la emulsión base usada o él o los principios activos agregados en ella.

Considerando las posibles causas de inestabilidad de una emulsión, nos detendremos a conocer los ingredientes y principios activos de la preparación a estudiar y sus principales características y funciones.

## **1.5. Principios activos agregados a la formulación**

### **1.5.1. Acido Glicólico**

---

-Características generales:

Este es un ácido que pertenece a los llamados α- hidroxilácidos (AHAs) o ácidos frutales. Son ácidos naturales, no tóxicos, que proceden de frutas y otros vegetales. Son un grupo especial de ácidos orgánicos de cadena no muy larga que tienen en común un grupo hidroxilo en posición alfa o posición 2 (Tucci, et al, 1999).

Los AHAs que se conocen son (Tucci, et al, 1999):

- Acido Glicólico: (proveniente de la caña de azúcar, uva, remolacha, alcachofa, piña).
- Acido Láctico: (proveniente de la fermentación bacteriana de la glucosa, yoghurt)
- Acido Málico: (proveniente de la manzana)
- Acido Cítrico: (proveniente de la naranja)
- Acido Manecilla: (proveniente de la almendra amarga)

El más simple, es decir, de menor peso molecular, y por lo tanto, con una mayor penetración sobre la piel, es el Acido Glicólico. (Kostarelos, et al, 1999; Tucci, et al 1998).

-Sinónimos (Martindale,1996):

- Acido Hidroxiacético, Acido Hidroxietanoico

-Fórmula Química (Martindale, 1996):

- $\text{OH-CH}_2\text{-COOH (C}_2\text{H}_4\text{O}_3\text{)}$

-Características Físicoquímicas (Martindale, 1996, The Index Merck, 2001):

- pH : 1,85 (en solución acuosa al 10%)
- PM (peso molecular) : 76.05 g/mol
- Punto de fusión : 77°C-78°C.
- Punto de ebullición: : 100°C (con descomposición térmica).
- Densidad aparente : :600 Kg/m<sup>3</sup>.
- Solubilidad : en agua, alcohol, metanol, acetona, ácido acético y éter etílico.

-Características Organolépticas (The Index Merck, 2001):

- Cristales incoloros, levemente higroscópicos.

-Mecanismo de acción:

La Queratinización es el proceso por el cual se forman las proteínas características del pelo, uñas y de la epidermis, y consiste básicamente en la oxidación de dos moléculas de cisteína para constituir una de cistina. La energía necesaria para esta reacción proviene del glucógeno. Este proceso afecta los sistemas enzimáticos de la célula, condicionando su transformación en estructuras córneas, que luego se eliminan por descamación (Viglioglia, 1996). Las células córneas se hallan repletas de queratina. La queratina es un proteína elástica y sus moléculas son centenares de veces más largas que anchas, y se hallan unidas por eslabonamientos cruzados que constituyen un verdadero hilado, estos últimos son los puentes disulfuro (que son muy resistentes a la acción de agentes químicos y físicos) y los puentes de hidrógenos (Viglioglia, 1996).

La Hiperqueratinización es el engrosamiento del estrato córneo, que se produce por un menor grado de descamación de las capas externas, debido a una mayor cohesión de los corneocitos entre sí, que da como resultado una piel seca, deshidratada y áspera, con poca flexibilidad y profundización de arrugas (Costa y Correa, 2000). Se ha descubierto que los AHAs intervienen en los procesos de descamación del estrato córneo, controlando el correcto desarrollo y evitando la hiperqueratinización, por lo tanto, los AHAs, específicamente el Acido Glicólico, tiende a aumentar el grado de descamación, disminuyendo la cohesión intercornecitaria, con el objeto de retardar un envejecimiento cutáneo precoz.

La cohesión entre corneocitos, viene dada por dos enlaces iónicos, especialmente por los puentes de hidrógeno que unen dos cadenas proteicas.

El Acido Glicólico por su estructura química y conformación estérica, es capaz de reaccionar frente a grupos polares de la queratina en forma similar al agua, rompiendo uniones puentes de hidrógeno provocando así un estiramiento de las cadenas proteicas.

De esta manera se modifican las propiedades mecánicas y mejora la plasticidad del estrato córneo (Viglioglia,1996) con resultados diferentes dependientes de la dosis administrada:

- **A bajas dosis de Acido Glicólico (<8%)** : las cadenas proteicas de las células epidérmicas son ligeramente separadas sin llegar a romper el enlace, mejorando la flexibilidad e hidratación del estrato córneo, otorgando un efecto fílmico.
- **A altas dosis de Acido Glicólico (8-20%)**:los enlaces que unen las cadenas proteicas de las células epidérmicas se rompen, por lo que éstas se separan aumentando rápidamente la descamación, produciéndose un efecto exfoliante o peeling.

La literatura describe que existe una directa relación entre pH ácido, irritación y renovación celular (Kostarelos, et al, 1999). De hecho, la piel tiene una bien conocida capacidad de adaptarse a los tratamientos con una respuesta de acomodación, de esta manera, mientras el producto puede ser inicialmente irritante, a medida que pasa el tiempo esta acción disminuye. Considerando lo anterior, cabe preguntarse: ¿es la piel la que se acomoda al tratamiento prolongado con AHAs o se debe a una menor actividad de los AHAs a través del tiempo, o simplemente, es un fenómeno natural donde se satura la renovación natural de la piel? (Smith,1995).

-Efectos terapéuticos: (Tucci, et al, 1999, Zudhoff y Rijsbergen, 2001, Tsen-Fang, 2001):

- efecto plastificante e hidratante
- efecto regulador de la queratinización epidérmica
- efecto modulador de la exfoliación o descamación
- efecto acelerador del recambio celular
- efecto antimanchas
- efecto atenuador de arrugas superficiales.

## **1.5.2. Hidroquinona**

---

-Sinónimos (The Index Merck, 2001):

- 1-4- Benzenediol, *p*- Dihidroxibenzeno, Hidroquinol, Quinol.

-Fórmula Química (The Index Merck, 2001):



-Características Físicoquímicas (The Index Merck, 2001, Martindale, 1996):

pH : 4,15 (en solución acuosa al 4%)

PM (peso molecular : 110,1 g/mol.

Punto de fusión : 170°C-171°C

Punto de ebullición : 285°C-287°C

Solubilidad : en agua, alcohol, cloroformo.

-Características Organolépticas (Martindale, 1996):

Cristales con forma de finas y pequeñas agujas blancas que con la exposición del aire tornan un leve color rosado.

-Mecanismo de acción:

Existen tres mecanismos descritos para blanquear la piel (Zudhoff y Rijsbergen, 2001):

- 1.- Suprimiendo la formación de tirosinasa.
- 2.- Inhibiendo la actividad de la tirosinasa.
- 3.- Reduciendo directamente la formación de melanina.

En este último mecanismo actúa la Hidroquinona, ya que induce el blanqueamiento de la piel por medio de la denaturación y muerte de las células pigmentarias (Zudhoff y Rijsbergen, 2001). Es decir, inhibe la síntesis de DNA y RNA, degradando los melanosomas y destruyendo los melanocitos (Zhai y Howard, 2001) Otro mecanismo propuesto, es la inhibición de la conversión de Dopa a Melanina por la inhibición de la enzima Tirosinasa (El Manual Merck, 1999).

Es así, que la enzima clave en la síntesis de melanina es la tirosinasa, ésta es activada cuando la piel es expuesta a los rayos UV y además interviene en varios estados de la formación del pigmento (Zudhoff y Rijsbergen, 2001).

Como anteriormente se mencionó, la epidermis está constituida por tres tipos celulares, los queratinocitos, células de Langerhans y los melanocitos. Estos últimos, se encuentran en la capa basal de la epidermis, y son los encargados de producir melanina. La melanina es un pigmento natural de la piel, encargada de protegerla frente a la radiación UV. Después de la producción de la melanina, en los melanocitos, ésta es transferida a los queratinocitos donde se manifiesta el color de la piel. La melanina es sintetizada en variadas concentraciones, dependiendo del tipo de piel (disposición genética) y efectos ambientales, por lo tanto, el color de la piel es dependiente de la

cantidad y tipo de melanina producida (Zudhoff y Rijsbergen, 2001).

Existen dos tipos de melanina, la fenomelanina, la cual es amarilla-anaranjada, y la eumelanina que es negra (Zudhoff y Rijsbergen, 2001).

-Efectos terapéuticos (Zhai y Howard, 2001):

Es un agente despigmentante, es decir, un blanqueador de la piel hiperpigmentada. Por lo tanto, está indicada en alteraciones como melasma, pecas y léntigos seniles.

## **1.6. Formulación de la hipótesis**

Los principios activos, Acido Glicólico al 10% e Hidroquinona al 4%, agregados a la emulsión base O/W no iónica, podrían ser los causantes de la inestabilidad física que presenta el preparado magistral. Por esto, se estudiará, la influencia que ellos ejercen sobre la emulsión base O/W no iónica.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivos Generales

- Estudiar la estabilidad física de un preparado magistral que contiene Acido Glicólico al 10% o Hidroquinona al 4% o ambos en un tipo de emulsión no iónica O/W, por un período de 90 días en condiciones ambientales.
- Profundizar los conocimientos científicos y tecnológicos entregados durante la carrera.

### 2.2. Objetivos Específicos

- Revisar bibliografía relacionada con el tema.
- Estudiar la estabilidad física en el tiempo, de un preparado magistral tipo emulsión no iónica O/W.
- Estudiar la estabilidad física en el tiempo, de un preparado magistral, que contiene

Acido Glicólico al 10% y Citrato de sodio al 10%, en un tipo de emulsión no iónica O/W.

- Estudiar la estabilidad física en el tiempo, de un preparado magistral que contiene Hidroquinona al 4% y solución buffer Acido Cítrico/Citrato de sodio pH 4 al 10%, en un tipo de emulsión no iónica O/W.
- Estudiar la estabilidad física en el tiempo, de un preparado magistral que contiene Acido Glicólico al 10% en la base ya mencionada, adicionando Hidroquinona al 4% y solución Buffer al 10%.
- Evaluar, si la posible inestabilidad en el tiempo, del preparado magistral en cuestión, se debe a la Emulsión base o a la adición de los componentes antes descritos o a la mezcla de ambos.
- Realizar las recomendaciones de cambios, si es que fuera necesario, para una mejor estabilidad, seguridad y eficacia de los preparados magistrales, con Acido Glicólico y/o Hidroquinona en un tipo de emulsión no iónica O/W.

## 3. MATERIALES Y METODOS

### 3.1. Materias Primas

- Acido Glicólico
- Hidroquinona fotopur
- Citrato de sodio USP
- Acido cítrico anhidro USP
- EDTA disódico BP
- Sodio sulfito FG
- Hidróxido de Sodio (PA)
- Agua destilada
- Metilparabeno (NIPAGIN)
- Alcohol cetílico CEKOL C-16 AARHUS
- AMERCHOL L-101
- Miristato de isopropilo cosmético.
- Monoesterato de glicerilo autoemulsionable.

- Oxynex R-2004, Merck
- Propilparabeno (NIPASOL)
- Simeticona USP oil dermatología
- Tween 80 (polisorbato 80)
- Vaselina líquida alta viscosidad
- Vaselina sólida blanca
- Alcohol Bencílico
- Propilenglicol USP
- Glicerina bidestilada USP

## **3.2. Materiales y Equipos**

- Centrífuga Selecta Mixtasel
  - Balanza analítica Denver AA-200
  - Balanza digital Acculab V-200
  - Estufa incubadora VWR 1510 E
  - Potes plásticos de 50 grs de color negro
  - Peachímetro Hanna HI 9321. Electrodo HI 1131
  - Viscosímetro Viscostar-R
  - Bolsas de mezclado de Polietileno

## **3.3. Método**

### I. Preparación de los reactivos:

- Emulsión Base:

Se preparó 5,0 Kg de emulsión base no iónica O/W de acuerdo a formulación y método descrito en los anexos N° 1 y N° 3, respectivamente.

- Solución Buffer:

Se preparó 500 ml de solución buffer Acido Cítrico/Citrato de sodio pH 4, de acuerdo a formulación y método descrito en los anexos N° 2 y N° 4, respectivamente.

### III. Tipos de formulaciones a estudiar:

Se definieron 6 diferentes tipos de preparados:

1. Emulsión base no iónica O/W (Eb).
2. Emulsión base no iónica más citrato de sodio al 10% (Eb + Cit).
3. Emulsión base no iónica, más solución buffer Acido Cítrico / Citrato de sodio pH 4 al 10% (Eb + Buffer).
4. Emulsión base más Hidroquinona con solución buffer Acido Cítrico / Citrato de sodio pH 4 al 10% (Eb + HQ).
5. Emulsión base no iónica más Acido Glicólico al 10% con Citrato de sodio al 10% (Eb + AG).
6. Emulsión base no iónica más Acido Glicólico al 10% e Hidroquinona al 4% con buffer Acido Cítrico / Citrato de sodio pH 4 al 10% (Eb + AG + HQ).

IV. Preparación de los diferentes tipos de preparados:

- Emulsión base no iónica O/W (Eb):

Se pesaron 250gr de la emulsión base y se procedió a envasar 5 potes de ésta.

- Emulsión base no iónica O/W más Citrato de sodio al 10% (Eb + Cit):

Se pesaron 25gr de Citrato de sodio los cuales se humectaron con cantidad suficiente de propilenglicol y se completó a peso (250gr) con la emulsión base. Luego se homogenizó en una bolsa de polietileno, obteniéndose una concentración al 10% de Citrato de sodio. De esta manera se obtuvo 5 potes de 50gr al 10%.

- Emulsión base no iónica O/W, más solución buffer Acido Cítrico / Citrato de sodio pH 4 al 10% (Eb + Buffer):

Se pesaron 25gr de solución buffer Acido Cítrico / Citrato de sodio pH 4, previamente elaborado, y se completó a peso (250gr) con la emulsión base. Luego se homogenizó en una bolsa de polietileno, obteniéndose una concentración al 10% de solución Buffer. De esta manera se obtuvo 5 potes de 50 gr al 10%.

- Emulsión base no iónica O/W más Hidroquinona al 10% con solución buffer Acido Cítrico / Citrato de sodio pH 4 al 10% (Eb + HQ):

Se pesaron 10gr de Hidroquinona más 25gr de solución buffer Acido Cítrico / Citrato de sodio pH 4. Luego se completó a peso (250gr) con la emulsión base obteniéndose 5 potes de 50gr con Hidroquinona al 4% (más Buffer al 10%).

- Emulsión base no iónica O/W más Acido Glicólico al 10% con Citrato de sodio al 10% (Eb + AG):

Se pesaron 25gr de Acido Glicólico y 25 gr de Citrato de sodio los cuales se humectaron con cantidad suficiente de propilenglicol. Luego se completó a peso (250gr) con la emulsión base obteniéndose 5 potes de 50gr con Acido Glicólico al 10% y Citrato de

sodio al 10%.

- Emulsión base no iónica O/W más Acido Glicólico al 10% e Hidroquinona al 4% con buffer Acido Cítrico / Citrato de sodio pH 4 al 10%. (Eb + AG + HQ):

Se pesaron 10gr de Hidroquinona más 25gr de Acido Glicólico, los cuales se humectaron con los 25gr de solución Buffer. Luego se completó a peso (250gr) con la emulsión base obteniéndose 5 potes de 50gr con Hidroquinona al 4% y Acido Glicólico al 10% (más Buffer al 10%).

#### **Observación:**

A todas las muestras que llevan Acido Glicólico al 10% se les agregó Citrato de sodio, con el objeto de ajustar el pH a un rango tolerable para la piel, excepto, a las muestras que tiene Acido Glicólico al 10% e Hidroquinona, ya que a ésta se le agregó un buffer de Acido Cítrico-Citrato de sodio pH 4.

#### V. Tiempos de estudio:

Se analizaron 5 muestras de cada tipo de formulación en cada tiempo de estudio, es decir, 5 muestras de cada formulación para el día 0, 5 muestras para el día 45 y 5 muestras para el día 90, obteniéndose un total de 90 muestras de 50 gr.

#### VI. Se etiquetaron los 90 potes a analizar.

VII. El proceso de mezclado de las muestras, se realizó en bolsas de polietileno, previo al envasado en potes de 50gr.

VIII. Las muestras analizadas los días 45 y 90, fueron conservadas debidamente cerradas en una estufa a 25 °C.

#### IX. Para el estudio de estabilidad física se consideraron los siguientes parámetros:

- Viscosidad
- pH
- Prueba de centrifuga a 3500 rpm por 10 minutos
- Características organolépticas

#### **IX. Análisis estadístico de los datos:**

Una vez obtenidos los datos, éstos fueron sometidos a tratamiento estadístico, para ver si cumplían con los supuestos de aleatoriedad, normalidad del error, y homogeneidad de varianzas (supuestos ANDEVA), que exige este tipo de análisis.

Los diferentes resultados de los parámetros evaluados, fueron analizados a través de un análisis de varianza (ANDEVA). En los casos donde se detectó diferencia de medias, se procedió a diferenciarlos por medio de la prueba diferencia de promedios o medias, TUKEY (al 5% de significancia,  $\alpha=0.05$ ). Para realizar los análisis estadísticos se usaron los programas Excel y Statgraphics 2.0.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Viscosidad

#### Condiciones

Cada una de las muestras fueron sometidas por un minuto en un viscosímetro “Viscostar-R” de cilindro PD a 3 rpm a T° ambiente (20°C).

Los valores promedios de viscosidad correspondientes al día 45 (Ver anexo N° 7), no se consideraron, ya que eran incongruentes con respecto al día 0 y día 90. Por lo que, el análisis estadístico consideró sólo los valores promedios del día 0 y 90.

**TABLA 1. Valores promedios de viscosidad en los tiempos 0 y 90 días:**

	<b>Día 0</b>	<b>Día 90</b>
<b>Eb</b>	252767 a*	249370 a
<b>Eb+Cit</b>	217743 a	186107 b
<b>Eb+Buffer</b>	203320 a	188087 a
<b>Eb+AG</b>	267367 a	143980 b
<b>Eb+HQ</b>	252587 a	139560 b
<b>Eb+AG+HQ</b>	263317 a	168250 b

\* Valores con letras diferentes, son significativos a la prueba de diferencia de medias TUKEY ( $\alpha=0,05$ )

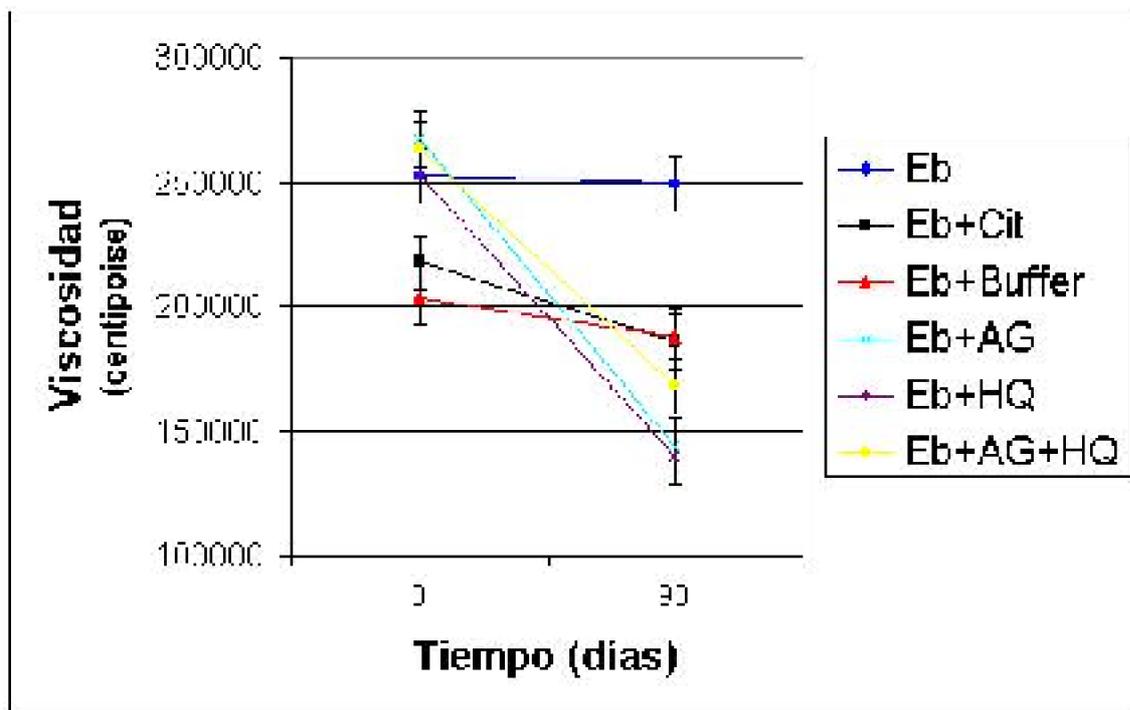


GRAFICO 1. Viscosidad promedio de todas las muestras v/s Tiempo en los 0 y 90 días

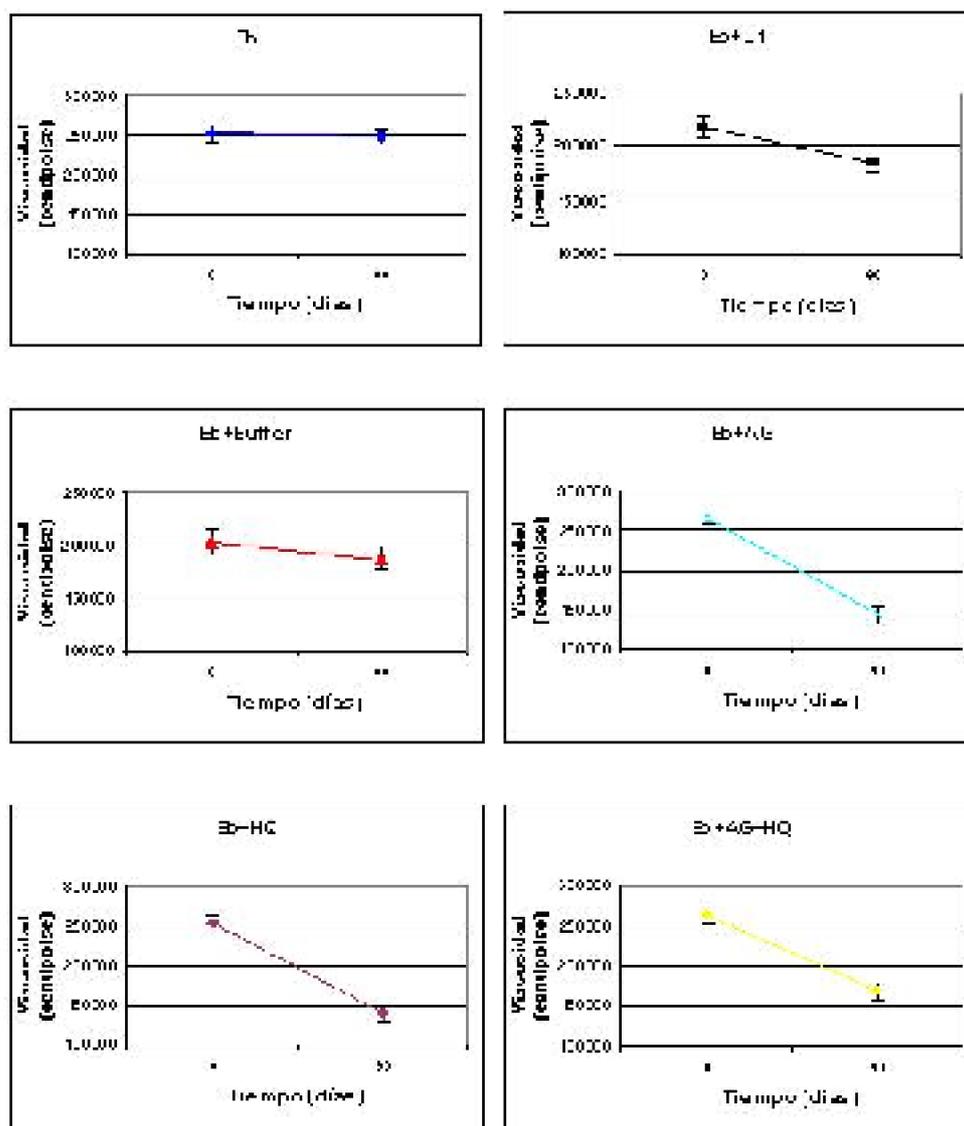


GRAFICO 2. Viscosidad promedio de cada muestra v/s Tiempo, en los días 0 y 90:

En los gráficos N° 1 y 2 se observa lo siguiente:

- Emulsión Base (Eb):  
La viscosidad se conserva a través de los días 0 y 90,
- Emulsión base + Citrato de sodio (Eb + Cit):  
La viscosidad se comporta diferente los días 0 y 90, disminuyendo el día 90.
- Emulsión base + Buffer (Eb + Buffer):  
La viscosidad se conserva a través de los días 0 y 90,
- Emulsión base + Acido Glicólico (Eb + AG):

**Estudio de la influencia del Acido Glicólico al 10% e Hidroquinona al 4% sobre la estabilidad física de una emulsión O/W no iónica**

La viscosidad disminuye a través del tiempo, es decir, el día 90 disminuye con respecto al día 0.

- Emulsión base + Hidroquinona (Eb + HQ):

La viscosidad disminuye a través del tiempo, es decir, el día 90 disminuye con respecto al día 0.

- Emulsión base + Acido Glicólico + Hidroquinona (Eb + AG + HQ):

La viscosidad se comporta diferente en los días 0 y 90, es decir, el día 90 disminuye con respecto al día 0.

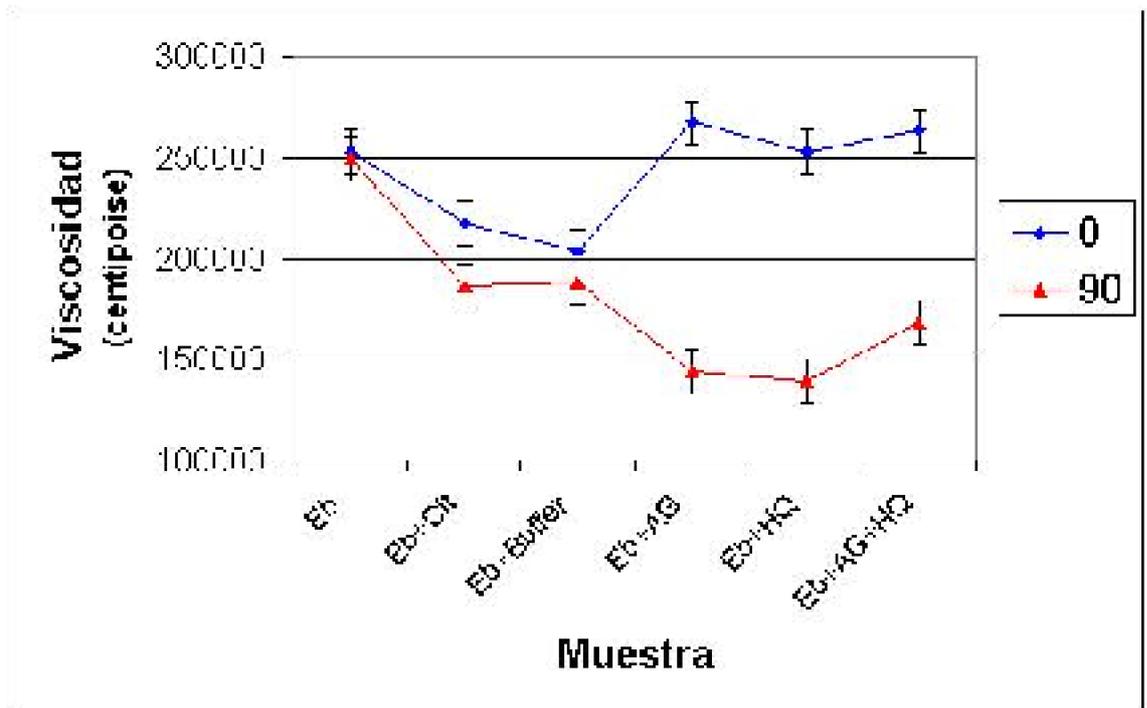


GRAFICO 3. Viscosidad promedio v/s Muestras en los tiempos 0 y 90 días:

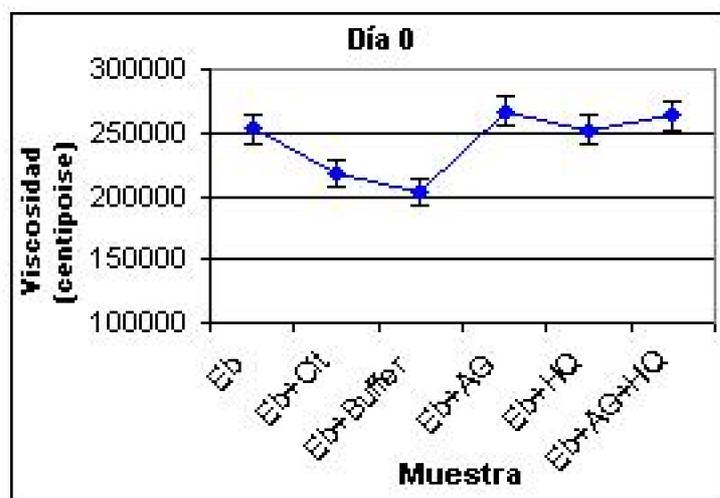


GRAFICO 4. Viscosidad promedio v/s muestras, en el día 0:

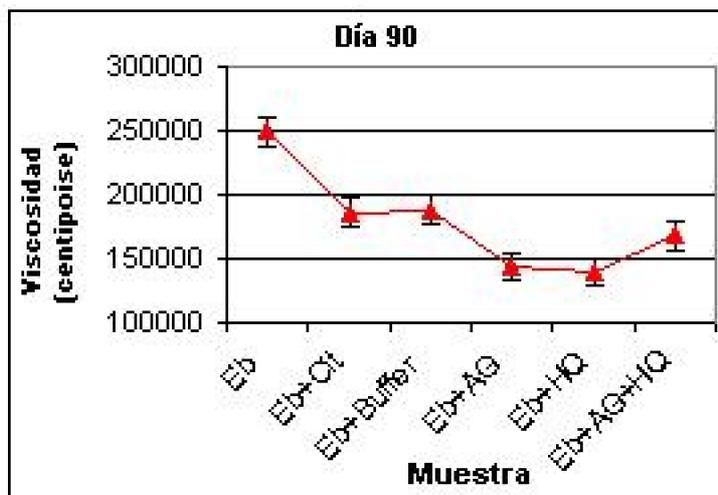


GRAFICO 5. Viscosidad promedio v/s muestras, en el día 90:

En los gráficos N° 3, 4 y 5, se observa lo siguiente:

· Emulsión Base (Eb):

Día 0:

La viscosidad se comporta igual a las muestras que contienen Emulsión base + Acido Glicólico, Emulsión base + Hidroquinona y Emulsión base + Acido Glicólico + Hidroquinona.

La viscosidad se comporta diferente a las muestras que contienen Emulsión base + Citrato de Sodio y Emulsión base + Buffer.

Día 90:

La viscosidad se comporta diferente a todas las muestras existentes, es decir, la emulsión base tiene el valor más alto, con respecto a las otras muestras.

Además se observa que, si bien la viscosidad de la base el día 0 no fue el más alto comparado con las otras muestras, el día 90, la emulsión base tuvo el valor más alto con respecto a las otras. Esto, debido a que la emulsión base sí conservó su viscosidad a lo largo del tiempo, mientras que las otras disminuyeron dicho parámetro.

· Emulsión base + Citrato de sodio (Eb + Cit):

Día 0:

La viscosidad se comporta igual a la Emulsión base + Buffer y diferente a todas las otras muestras existentes.

Día 90:

La viscosidad disminuye con respecto al día 0, igualando a las muestras que contienen: Emulsión base + Buffer y Emulsión base + Acido Glicólico + Hidroquinona.

La viscosidad difiere de las muestras que contienen Emulsión base, Emulsión base +

Acido Glicólico y Emulsión base + Hidroquinona.

Por lo tanto, los días 0 y 90, se observan valores de viscosidad iguales a los que presenta la Emulsión base + Buffer.

· Emulsión base + Buffer (Eb + Buffer):

Día 0:

La viscosidad se comporta igual a la Emulsión base + Citrato de sodio y diferente a todas las otras muestras existentes.

Día 90:

La viscosidad, mantiene el valor original del día 0. Sin embargo alcanza valores similares con las muestras que contienen Emulsión base + Citrato de sodio y Emulsión base + Acido Glicólico + Hidroquinona. Difiere con las muestras que contienen Emulsión base, Emulsión base + Acido Glicólico y Emulsión base + Hidroquinona.

Por lo tanto, los días 0 y 90, se observan valores de viscosidad iguales a los que presenta la Emulsión base + Citrato de sodio. Esto se puede explicar, ya que la solución Buffer contiene como sustancia tampón Acido cítrico / Citrato de sodio.

Emulsión base + Acido Glicólico (Eb + AG):

Día 0:

La viscosidad de la Emulsión base + Acido Glicólico, iguala los valores de las muestras que contienen: Emulsión base, Emulsión base + Hidroquinona y Emulsión base + Acido Glicólico + Hidroquinona. Por lo tanto, difiere de las muestras que contienen: Emulsión base + Citrato de sodio y Emulsión base + Buffer.

Día 90:

La viscosidad disminuye a través del tiempo, presentando valores iguales a las muestras que contienen Emulsión base + Hidroquinona y difiriendo de todas las otras muestras, es decir de aquellas que contienen: Emulsión base, Emulsión base + Citrato de sodio, Emulsión base + Buffer y Emulsión base + Acido Glicólico + Hidroquinona.

Por lo tanto, se observa que la muestra Emulsión base + Acido Glicólico, se comporta de manera similar a la muestra que contiene Emulsión base + Hidroquinona, los días 0 y 90.

· Emulsión base + Hidroquinona (Eb + HQ):

Día 0:

La viscosidad de la Emulsión base + Hidroquinona, iguala los valores que presentan las muestras que contienen Emulsión base, Emulsión base + Acido Glicólico y Emulsión base + Acido Glicólico + Hidroquinona. Por lo tanto, difiere de las muestras que contienen: Emulsión base + Citrato de sodio y Emulsión base + Buffer.

Día 90:

La viscosidad disminuye con respecto al día 0, presentando un valor similar a la

muestra que contiene Emulsión base + Acido Glicólico y difiriendo de todas las otras muestras, es decir de aquellas que contienen: Emulsión base, Emulsión base + Citrato de sodio, Emulsión base + Buffer y Emulsión base + Acido Glicólico + Hidroquinona.

· Emulsión base + Acido Glicólico + Hidroquinona (Eb + AG + HQ):

Día 0:

La viscosidad de la Emulsión base + Acido Glicólico + Hidroquinona, iguala los valores que presentan las muestras que contienen: Emulsión base, Emulsión base + Acido Glicólico y Emulsión base + Hidroquinona. Por lo tanto, difiere de las muestras que contienen: Emulsión base + Citrato de sodio y Emulsión base + Buffer.

Día 90:

La viscosidad disminuye con respecto al día 0, igualando a las muestras que contienen: Emulsión base + Citrato de sodio y Emulsión base + Buffer. Por lo tanto, difiere de las muestras que contienen Emulsión base, Emulsión base + Acido Glicólico y Emulsión base + Hidroquinona.

## 4.2. pH

### Condiciones:

Las mediciones se hicieron a T° ambiente (20°C) en un peachímetro “Hanna instruments”

**TABLA 2. Valores promedios de pH en los días 0, 45 y 90:**

	<b>Día 0</b>	<b>Día 45</b>	<b>Día 90</b>
<b>Eb</b>	6,94 a	6,87 a	6,63 b
<b>Eb+Cit</b>	7,74 a	7,49 bc	7,41 c
<b>Eb+Buffer</b>	4,45 a	4,32 ab	4,40 a
<b>Eb+AG</b>	3,90 a	3,79 ab	3,80 ab
<b>Eb+HQ</b>	4,45 ab	4,22 b	4,31 b
<b>Eb+AG+HQ</b>	2,75 a	2,62 ab	2,72 a

\* Valores con letras diferentes, son significativos a la prueba de diferencia de medias TUKEY ( $\alpha=0,05$ )

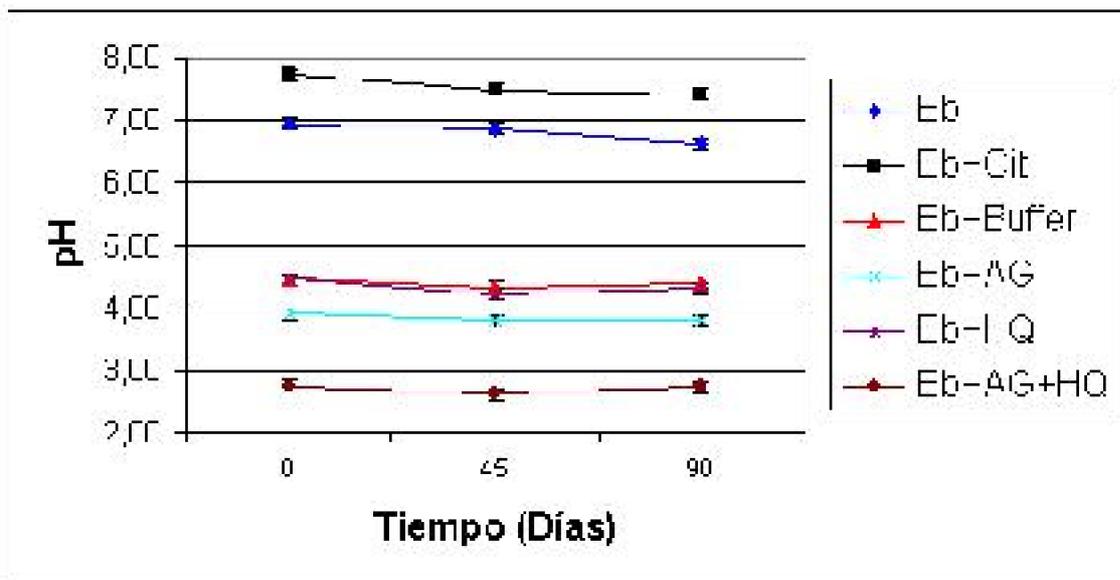


GRAFICO 6. Valores promedio de pH de todas las muestras v/s Tiempo, en los días 0, 45 y 90:

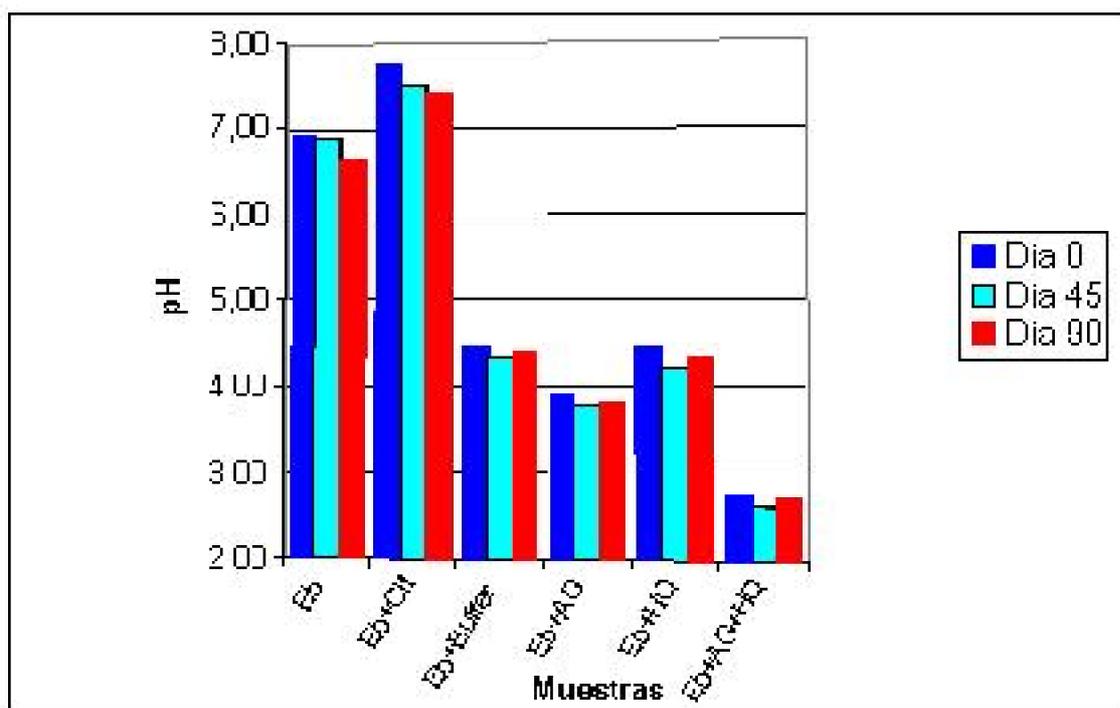


GRAFICO 7. Valores promedio de pH v/s muestra, en los tiempos 0, 45 y 90 días:

En los gráficos N° 6 y 7, se observa lo siguiente:

Emulsión base (Eb):

En el día 0, 45 y 90, se puede observar que, el pH de la Emulsión base difiere de todas las otras muestras existentes.

El día 45, se mantiene el valor original, sin embargo, el día 90 disminuye. Esto

sugiere pensar, que ocurre lo mismo para todas las otras muestras, sin embargo no fue así, lo que implica que las otras muestras equilibraron el aumento de protones del día 90 o acidez de la Emulsión base, conservando los mismos valores de pH los días 45 y 90.

- Emulsión base + Citrato de sodio (Eb + Cit):

En el día 0, 45 y 90, se puede observar que, el pH de la Emulsión base + Citrato de sodio, difiere de todas las otras muestras existentes, ya que presenta el valor más básico de todas las otras muestras.

El perfil de pH, indica que el día 45, disminuye su valor con respecto al día 0, sin embargo, éste se mantiene el día 90 con respecto al día 45.

- Emulsión base + Buffer (Eb + Buffer):

En los días 0, 45 y 90, se puede observar que, el pH de la Emulsión base + Buffer iguala los valores de pH, de la muestra que contiene Emulsión base + Hidroquinona. Esto se explica, ya que la Emulsión base + Hidroquinona contiene solución Buffer a la misma concentración que la muestra que contiene Emulsión base + Buffer, por lo tanto, se comprueba que el Buffer es efectivo en la Emulsión base + Hidroquinona.

El perfil de pH, indica que en los días 0, 45 y 90 se conservan los mismos valores.

- Emulsión base + Acido Glicólico (Eb + AG):

En el día 0, 45 y 90, se puede observar que, el pH de la Emulsión base + Acido Glicólico difiere de todas las otras muestras existentes.

El perfil de pH, indica que en los días 0, 45 y 90 se conservan los mismos valores.

- Emulsión base + Hidroquinona (Eb + HQ):

En los días 0, 45 y 90, se puede observar que, el pH de la Emulsión base + Hidroquinona, iguala los valores de pH, de la muestra que contiene Emulsión base + Buffer.

El perfil de pH, indica que en los días 0, 45 y 90 se conservan los mismos valores.

- Emulsión base + Acido Glicólico+ Hidroquinona (Eb + AG + HQ):

En el día 0, 45 y 90, se puede observar que, el pH de la Emulsión base + Acido Glicólico + Hidroquinona, difiere de todas las otras muestras existentes.

El perfil de pH, indica que en los días 0, 45 y 90 se conservan los mismos valores.

### 4.3. Centrífuga

#### Condiciones:

Las mediciones se realizaron a 3500 rpm por 10 minutos en los 3 diferentes tiempos

**Estudio de la influencia del Acido Glicólico al 10% e Hidroquinona al 4% sobre la estabilidad física de una emulsión O/W no iónica**

---

medidos.

**TABLA 3. N°de potes que presentaron separación de fases:**

	<b>Día 0</b>	<b>Día 45</b>	<b>Día 90</b>
<b>Eb</b>	0/5	0/5	0/5
<b>Eb+Cit</b>	0/5	5/5	5/5
<b>Eb+Buffer</b>	0/5	0/5	0/5
<b>Eb+AG</b>	0/5	1/5	5/5
<b>Eb+HQ</b>	0/5	5/5	5/5
<b>Eb+AG+HQ</b>	0/5	5/5	5/5

0/5: De los 5 potes analizados ninguno presentó separación de fases.

1/5: De los 5 potes analizados uno presentó separación de fases.

5/5: De los 5 potes analizados todos presentaron separación de fases.

- Emulsión base (Eb):

No hubo separación de fases los días 0, 45 y 90.

- Emulsión base + Citrato de sodio (Eb + Cit):

El día 0, no hubo separación de fases, no obstante, los días 45 y 90, sí hubo separación de fases.

- Emulsión base + Buffer (Eb + Buffer):

No hubo separación de fases los días 0, 45 y 90.

- Emulsión base + Acido Glicólico (Eb + AG):

El día 0, no hubo separación de fases, no obstante, el día 45, un pote presentó dicha separación. El día 90, sí hubo separación de fases en los 5 potes de la preparación.

- Emulsión base + Hidroquinona (Eb + HQ):

El día 0, no hubo separación de fases, no obstante, los días 45 y 90, sí hubo separación de fases.

- Emulsión base + Acido Glicólico+ Hidroquinona (Eb + AG + HQ):

El día 0, no hubo separación de fases, no obstante, los días 45 y 90, sí hubo separación de fases.

**FOTO 3.** Foto correspondiente al día 90, que representan a las diferentes muestras:

Eb Eb+Cr Eb+Buter Eb-HQ Eb+AG Eb+AG+HQ



## 4.4. Características organolépticas

### 4.4.1. Características organolépticas de la Emulsión base (Eb)

	Día 0	Día 45	Día 90
<b>Color</b>	blanco	blanco	blanco
<b>Olor</b>	a fruta	a fruta	a fruta
<b>Aspecto</b>	esponjoso y compacto	esponjoso y compacto	esponjoso y compacto
<b>Textura</b>	cremosa y suave	cremosa y suave	cremosa y suave

### 4.4.2. Características organolépticas de la Emulsión base + Citrato de sodio (Eb+Cit)

	<b>Día 0</b>	<b>Día 45</b>	<b>Día 90</b>
<b>Color</b>	blanco	blanco	blanco
<b>Olor</b>	a fruta	a fruta	a fruta
<b>Aspecto</b>	esponjoso y compacto	más líquido, con exudado	con harto exudado y con pequeños grumos
<b>Textura</b>	cremosa y suave	loción y suave	loción y suave

#### 4.4.3. Características organolépticas de la Emulsión base + Buffer (Eb+Buffer)

---

	<b>Día 0</b>	<b>Día 45</b>	<b>Día 90</b>
<b>Color</b>	blanco	blanco	blanco
<b>Olor</b>	a buffer	a buffer	fuerte a buffer
<b>Aspecto</b>	esponjoso y compacto	con exudado	con exudado
<b>Textura</b>	cremosa y suave	cremosa y suave	cremosa y suave

#### 4.4.4. Características organolépticas de la Emulsión base + Acido Glicólico al 10% (Eb+AG)

---

	<b>Día 0</b>	<b>Día 45</b>	<b>Día 90</b>
<b>Color</b>	blanco	blanco	blanco
<b>Olor</b>	a fruta	a fruta	a fruta
<b>Aspecto</b>	esponjoso y compacto	con exudado pero compacto	más líquido, con exudado
<b>Textura</b>	cremosa y suave	cremosa y suave	cremosa y suave

#### 4.4.5. Características organolépticas de la Emulsión base + Hidroquinona al 4% (Eb+HQ)

---

	<b>Día 0</b>	<b>Día 45</b>	<b>Día 90</b>
<b>Color</b>	blanco	blanco	blanco
<b>Olor</b>	a fruta	a buffer	fuerte a buffer
<b>Aspecto</b>	esponjoso y compacto	con harto exudado y con grandes grumos	absolutamente cortada y con grandes grumos
<b>Textura</b>	cremosa y suave	loción y suave	dura

---

#### 4.4.6. Características organolépticas de la Emulsión base + Acido Glicólico al 10% e Hidroquinona al 4% (Eb+AG+HQ)

---

	<b>Día 0</b>	<b>Día 45</b>	<b>Día 90</b>
<b>Color</b>	amarillento	amarillento	amarillento
<b>Olor</b>	a buffer	a buffer	a buffer
<b>Aspecto</b>	esponjoso y compacto	con hartado exudado y con pequeños grumos	hartado exudado, al agitar se mezcla
<b>Textura</b>	cremosa y suave	loción y suave	loción y suave



## 5. DISCUSION

### 5.1. Viscosidad

Se observa que la viscosidad se ve afectada al introducir los principios activos en la formulación base a los 90 días. Esto se manifiesta, ya que la emulsión base conserva los valores de viscosidad a través del tiempo, mientras que Emulsión base + Acido Glicólico, Emulsión base + Hidroquinona y Emulsión base + Acido Glicólico e Hidroquinona disminuyen su viscosidad el día 90. Además, la Emulsión base representa los valores más altos de dicho parámetro el día 90, pese de estar sometida a las mismas condiciones de temperatura y viscosidad, que toda las otras muestras.

La muestra que contiene, Emulsión base + Buffer, presenta el valor más bajo de viscosidad del día 0, lo que puede explicarse debido a que la solución buffer es líquida, por lo que disminuye la viscosidad de la base. Con respecto a la Emulsión base + Citrato de sodio, también presenta un valor bajo, ya que el citrato de sodio se humecta con propilenglicol en cantidad suficiente, el cual también es líquido.

Las muestras que ajustan pH, es decir, Emulsión base + Buffer y Emulsión base + Citrato de sodio, en el día 0, ven contrarrestados sus valores bajos de viscosidad, o sea aumentan, cuando se agregan los principios activos, ya sea juntos o separados, porque el Acido Glicólico y la Hidroquinona son polvos sólidos, lo que se manifiesta con valores

similares de viscosidad de la Emulsión base del día 0.

Además se observa que las muestras que contienen los principios activos por separado o la mezcla de ambos, presentan grandes diferencias de viscosidad entre los días 0 y 90.

Los valores promedios de viscosidad del día 45, no fueron considerados en el análisis, ya que éstos, resultaron incongruentes con los valores del día 0 y 90. Esto puede deberse, a que no se realizó la medición de viscosidad a la misma T°, que para el día 0 y 90 (20°C). El antecedente que fundamenta tal juicio, es que la T° tiene una influencia sobre la viscosidad (Martin, 1993), pero no existe una relación conocida que permita corregir los valores medidos el día 45. Por lo tanto, éstos fueron descartados, atribuyendo la falta a un error experimental.

## 5.2. pH

La solución Buffer al 10% (concentración usada en todas las muestras que tienen Buffer) posee un pH 4, él cual es efectivo para la Emulsión base + Hidroquinona, ya que se mantienen los mismos valores de pH 4, de la muestra control Emulsión base + Buffer, en los días 0, 45 y 90.

Sin embargo, en la muestra Emulsión base + Acido Glicólico + Hidroquinona, que también contiene solución Buffer al 10% pH 4, el pH disminuye a 2,69 (valor promedio de los días 0, 45 y 90), lo que implica que éste, no es eficaz en el preparado formulado con ambos principios activos.

Existen diferentes tipos de tampones, dependiendo del valor que se quiera ajustar el pH, para esto, es necesario considerar la ruta de administración del preparado (Thompson, 1998). Como en este caso es la piel, que posee un pH 5,5, la solución buffer utilizada, debe mantener un pH no irritante al aplicar el producto sobre ésta. Sin embargo, la literatura describe, que para lograr un efecto estimulador de la renovación celular, es necesario que el Acido Glicólico no sea neutralizado completamente, es decir, que se mantenga un pH ácido de alrededor de 3, lo que implica que existe una fuerte correlación entre pH ácido e irritación, es decir, que para que el principio activo sea eficaz es necesario que se genere un efecto irritante sobre la piel.(Smith, 1995).

Al comprobar química y matemáticamente (Ver cálculo en Anexo N° 10), la capacidad tampónica de la solución buffer en cuestión, se demuestra que ésta, se ve superada, ante la presencia del Acido Glicólico al 10%.

La capacidad tampónica se define como la medida de resistencia a los cambios de pH de una solución, cuando pequeñas cantidades de ácidos o bases son agregados a la solución (Thompson, 1998). Químicamente se expresa:  $\beta = \Delta B / \Delta pH$

Donde :

$\Delta B$  : son los gramos equivalentes por litro de la base fuerte agregada a la solución Buffer, que en este caso corresponde al NaOH.

$\Delta pH$  : es el cambio de pH.

Por lo tanto, al verificar las cantidades de moles del Acido Cítrico, Hidróxido de Sodio y Acido Glicólico, se comprueba que la cantidad de moles en el preparado de éste último, es superior a la cantidad de moles del tampón, formado por el Acido Cítrico e Hidróxido de sodio.

### 5.3. Centrífuga

La muestra que contiene Emulsión base + Citrato de sodio, es más susceptible a presentar separación de fase, que la muestra que contiene Acido Glicólico (y Citrato de sodio), ya sea, por el pH básico que presenta la Emulsión base + Citrato de sodio y/o por la cantidad de Citrato de sodio libre. Esto queda de manifiesto, ya que el día 45 todos los potes con Emulsión base + Citrato de sodio presentaron separación de fase, mientras que la muestra con Acido Glicólico (y citrato de sodio) no presenta dicha separación el día 45, a excepción de un pote.

### 5.4. Características organolépticas

#### **Emulsión base:**

Se observa que la Emulsión base permanece con sus características organolépticas constantes a través de los días 0, 45 y 90

#### **Emulsión base + Citrato de sodio :**

Se observa que a medida que transcurre el tiempo, la Emulsión base + Citrato de sodio se va haciendo más líquida, tipo loción y con formación de grumos.

#### **Emulsión base + Buffer**

Se observa que a medida que transcurre el tiempo se va formando exudado, sin perder la textura.

#### **Emulsión base + Acido Glicólico**

Se observa que a medida que transcurre el tiempo se va formando exudado, sin perder la textura.

#### **Emulsión base + Hidroquinona**

Se observa que a medida que transcurre el tiempo se va formando exudado, hasta que se observa una emulsión absolutamente cortada y con grandes grumos .

#### **Emulsión base + Acido Glicólico + Hidroquinona**

Se observa una emulsión con hartos exudados y con pequeños grumos

## 5.5. Discusión Integrada

Integrando todo lo discutido anteriormente, y de acuerdo a todos los parámetros medidos, se ha podido establecer, para cada formulación, lo siguiente:

### **Emulsión Base:**

- La viscosidad se mantiene a través del tiempo.
- El pH se mantiene el día 45 disminuyendo levemente el día 90.
- La prueba de centrifuga, ha indicado que no hubo separación de fases en los 3 tiempos medidos.
- Las características organolépticas son buenas, manteniéndose en el tiempo.

### **Emulsión base + Citrato de sodio:**

- La viscosidad disminuye a través del tiempo.
- El pH disminuye el día 45 y 90, con respecto al día 0.
- La prueba de centrifuga, ha indicado que sí hubo separación de fases en los días 45 y 90.
- Las características organolépticas van cambiando, desfavoreciendo su apariencia a través del tiempo.

### **Emulsión base + Buffer:**

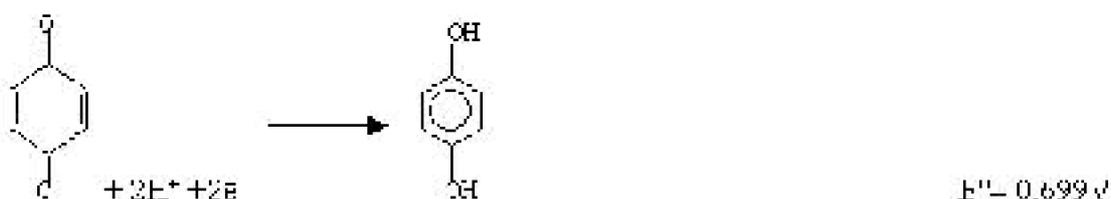
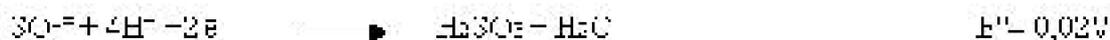
- La viscosidad se mantiene a través del tiempo.
- El pH se mantiene a través del tiempo.
- La prueba de centrifuga, ha indicado que no hubo separación de fases en los 3 tiempos medidos.
- Las características organolépticas son buenas, aunque con formación de exudado a medida que transcurre el tiempo.

### **Emulsión Base + Acido Glicólico:**

- La viscosidad disminuye a través del tiempo.
- El pH se mantiene a través del tiempo, demostrando que el Citrato de sodio ajusta la acidez, a un pH deseado para el producto.
- La prueba de centrifuga, ha indicado que el día 45 hubo un sólo pote que presentó separación de fases, mientras que el día 90, hubo separación de fases en los 5 potes.
- Las características organolépticas van cambiando, desfavoreciendo su apariencia a través del tiempo.

**Emulsión Base + Hidroquinona:**

- La viscosidad disminuye a través del tiempo.
- El pH se mantiene a través del tiempo, demostrando que la solución Buffer que implícitamente está contenida, es eficaz a través del tiempo, ya sea porque se mantiene el pH, indicando que la sustancia tampón (Acido Cítrico / Citrato de sodio) es efectiva y también porque el antioxidante (sulfito de sodio) que la compone, cumple con su rol. Esto se puede demostrar mediante los siguientes potenciales redox::



Demostrándose así, que la quinona, oxida al sulfito a sulfato, y ella se reduce a Hidroquinona.(Feiser y Faiser, 1960)

- La prueba de centrifuga, ha indicado que sí hubo separación de fases en los días 45 y 90.
- Las características organolépticas van cambiando, desfavoreciendo considerablemente su apariencia a través del tiempo, hasta obtener una emulsión absolutamente cortada.

**Emulsión base + Acido Glicólico + Hidroquinona:**

- La viscosidad disminuye a través del tiempo.
- El pH se mantiene a través del tiempo, observándose los valores más bajos o ácidos con respecto a las otras muestras.
- La prueba de centrifuga, ha indicado que sí hubo separación de fases en los días 45 y 90.
- Las características organolépticas van cambiando, desfavoreciendo su apariencia a través del tiempo.



## 6. CONCLUSION Y PROYECCION DEL TRABAJO

- Se observa que en las condiciones del ensayo, la Emulsión base es físicamente estable, luego de analizar los 4 parámetros estudiados, viscosidad, pH, prueba de centrífuga y características organolépticas.
- La solución Buffer al 10%, utilizada para la Emulsión base + Hidroquinona al 4% mantiene al producto físicamente estable, en el parámetro pH, en los 3 tiempos analizados.
- La Emulsión base + Acido Glicólico al 10%, tamponado con citrato de sodio al 10%, es más estable que la Emulsión base + Hidroquinona al 4% tamponado con solución buffer al 10%. Esto se fundamenta, debido a la prueba de centrífuga realizada el día 45. En el caso de las muestras que contienen Acido Glicólico, sólo un pote presentó separación de fases, mientras que las muestras que contiene Hidroquinona, los 5 potes presentaron separación de fases. Además, las muestras que contienen Hidroquinona, el día 90, mostraron características organolépticas considerablemente desmejoradas, con un notorio deterioro de su apariencia.
- En la Emulsión base + Acido Glicólico e Hidroquinona (más solución Buffer al 10%), se aprecia que la solución Buffer no es efectiva a esas concentraciones de principios activos, ya que, se obtiene un valor de muy bajo pH, lo cual podría ser lo que ocasiona el problema de inestabilidad del preparado.

- Se recomienda realizar una nueva formulación (Anexo N° 11), donde el resultado de pH es entre 3-4 (específicamente 3,8), lo que es bueno, ya que, es seguro para la piel y además es efectivo para el uso terapéutico que se quiere obtener con este preparado.
- Se sugiere realizar a continuación, análisis químicos en el preparado que contiene Hidroquinona, para determinar, si sólo hay una inestabilidad física o también es química.

---

## BIBLIOGRAFIA

- Cisternas, P.J (2001) Efecto Hidratante de estéres de #- Hidroxiácidos. Tesis, Departamento de Ciencias Tecnología Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile. Pág:1-12.
- Connors, K.A. (1997). Chemical Stability of Pharmaceuticals, "A Handbook for Pharmacists".
- Costa, E., Correa, O., (2000). Los Alfa-Hidroxiácidos y su utilización en terapéutica. *Pharmakon*. N°3 sept:, pág 17.
- El Manual Merck (1999), 10ª edición española, editado por Mark Beers y Robert Berkow.
- Fieser, L., Fieser, M. (1960). Química orgánica. Editorial Grijalbo. Pag 855.
- Fox, Ch., (2000). Skin Care Review 1995-1999. *Com. & Toil* 117(7): 55-75.
- Handbook of Pharmaceutical Excipients (1994). 2ª Edición, editado por Wade, A y Weller, P. The Pharmaceutical Press, London.
- Howard C., Loyel V. A jr, Popovish N.(1993). Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.7ª Edición, editado por Donna Balado, U.S.A.
- Kostarlos. K, Tselepi.T, Teknetzis.A. (1999). AHA and Exfoliative Skin Diseases. *Com. & Toil*. 114 (6): 43-49.
- Maprim Representaciones LTDA., Amerchol L-101®
- Maprim Representaciones LTDA, Miristato de isopropilo, Lexol®

- Martin A., Swarbricck J., Camarata A. (1993) *Physical Pharmacy*, 3ª Edición. , editado por Lea y Febiger, U.S.A. Pág: 487-495.
- Martindale, *The Extra Pharmacopoeia* (1996). 31ª Edición, editado por James Reynolds. London Royal Pharmaceutical Society.
- Orth, D., Widjaja, J., Ly, L. and Cao, N. (1998). *Stability and Skin Persistence of Topical Products. Com. & Toil* 113:51-62.
- Oxynex ®, Merck. Antioxidantes.
- Pharmaceutical Tecnology, (1998). Marcel Dekker Inc., New York.
- Remington, G. (1995). *The Science and Practice of Pharmacy*, 19ª edición, editado por Mack Publishing Association. U.S.A. Pág: 639-643.
- Schuelle, R. And Romanoswki, P. (1998). *Understanding Emulsions. Com. & Toil.* 113: 39-44.
- Smith, W. (1995). *Hidroxiácidos y envejecimiento cutáneo. Cosméticos Nuevos.* 2: 31-36.
- The Pharmaceutical Codex, "Principles and Practice of Pharmaceutics" (1994) 20ª edición, Editado por: Walter Lund, London. Pág: 82-91; 277-321.
- Thompson, J.E. (1998). *Apractical Guide to Contemporany Pharmacy Practice.* 1ª Edition, edited by Donna Balado, USA., Pág. 14-29.
- The Index Merck (2001). *An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals.* 9ª Edición, editado por Maryadele O'Neil. Merck & CO.; INC, USA.
- Tucci. M. G., Mattioli. M., Biagini. G., Velluci, E., Morganti, P., Talassi, O., Solsun, R. and Ricotti, G. (1998). *AHAs and Derivates. Com. & Toil.* 113:55-58.
- United States Pharmacopoeia (2000), *US Pharmacopeia and National Formulary.* 24ª Edición, USA.
- Viglioglia, P. y Rubin, J. (1996) *Cosmetría II: Fundamentos Científicos y Técnicos.* 4ª Edición. Ediciones de Cosmetría, Argetina. Pág. 22-158.
- Zuidhoff, H.W., Van Rijsbergen. J.M. (2001). *Whitening Efficay of Frecuently Used Whitening Agent. Com. & Toil.* 116 (1): 53-59.
- Zhai, H., Howard, I., and M.D. (2001). *Skin Whitening Agent. Com. & Toil.* 116 (1): 20-24.

# ANEXOS

## **ANEXO 1. Formulación Emulsión Base O/W no iónica:**

**Estudio de la influencia del Acido Glicólico al 10% e Hidroquinona al 4% sobre la estabilidad física de una emulsión O/W no iónica**

<b>FASE</b>	<b>Descripción</b>	<b>Función</b>	<b>Cant%</b>	<b>Cant. Lote (5 Kg)</b>
FO	Alcohol Cetílico CEXOL C-16 AARHUS	Grasa	6.50	325
FO	Amerchol L-101	Humectante	2.00	100
FO	Miristato de isopropilo cosm	Emoliente	3.00	150
FO	Monoesterato de glicerilo autoem	Emulsificador	5.00	250
FO	OXYNEX R-2004	Antioxidante	0.01	0.5
FO	Propilparabeno (NIPASOL)	Preservante	0.05	20.5
FO	Simeticona USP OIL Dermatología	Lubricante	1.00	50
FO	Tween 80 (Polisorbato 80)	Tensioactivo no iónico	2.00	100
FO	Vaselina líquida alta viscosidad	Vehículo oleoso	3.00	150
FO	Vaselina sólida blanca	Vehículo oleoso	3.00	150
FA	Agua destilada	Vehículo	72.85	3642.5
FA	Alcohol bencílico	Solubilizante	1.00	50
FA	Glicerina bidestilada USP (Glicerol)	emoliente	3.00	150
FA	Metilparabeno (NIPAGIN)	preservante	0.10	5

**Donde:**

**FO:** Fase oleosa

**FA:** Fase acuosa

**Oxynex R-2004, Merck**, es un conjunto de sustancias: Butihidroxitolueno, Palmitato de ascorbilo, Acido cítrico y Mono y diglicéridos de ácidos grasos para cosmética. Tienen por función proteger de oxidación a las sustancias grasas de la fase oleosa de la emulsión O/W no iónica (Oxynex®, Merck).

**Amerchol L-101** es un líquido oleosoluble, multiesterol, conformado por una mezcla de alcoholes de lanolina en aceite mineral que otorga propiedades emolientes y emulgentes (Maprin Representaciones Ltda., Amerchol®).

**Tween 80**, pertenece a los polisorbatos, que pertenecen a una serie de ésteres de ácidos grasos de sorbitol, copolimerizado con aproximadamente 20 moles de óxido de etileno por cada molécula de sorbitol. Su principal función es agente emulsificante de emulsiones O/W. El valor de su HBL es 15 (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994)

## **ANEXO 2. Formulación Solución Buffer Acido Cítrico/ Citrato de Sodio pH 4:**

Fase	Descripción	Función	Cant %	Cant Lote (500ml)
FA	Acido cítrico anhidro	Tampón	26.00	130.00
FA	Agua destilada csp	Vehículo	100.00	500.00
FA	EDTA disódico	Quelante	0.50	2.50
FA	Hidróxido de sodio	Basificante	6.00	30.00
FA	Sodio sulfito F.G	antioxidante	6.00	30.00

### **ANEXO 3. Método de elaboración de la Emulsión Base no iónica O/W:**

1. Se pesan las materias primas de la fase oleosa y acuosa, por separado, según las cantidades que se detallan en Anexo N°1.
  2. Se calientan por separado ambas fases, hasta alcanzar una T° de 70°C.
  3. Se vierte la fase acuosa sobre la fase oleosa.
  4. Se homogeniza revolviendo la emulsión ya formada, hasta alcanzar una T° de 30°C.
  5. Se comprueba el valor de pH 7.

### **ANEXO 4. Método de elaboración de la solución Buffer**

1. Se pesan todos los ingredientes sólidos según la formulación descrita en Anexo N° 2.
  2. Se completa en cantidad suficiente para 500ml con agua destilada.
  3. Se homogeniza la solución.
  4. Se verifica el valor de pH 4.

### **ANEXO N° 5. Análisis de Varianza de Viscosidad**

**Estudio de la influencia del Acido Glicólico al 10% e Hidroquinona al 4% sobre la estabilidad física de una emulsión O/W no iónica**

Fuente	Suma de Cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados Medios	F	P-Value
Muestra	6,58525E10	5	1,31705E10	10,70	0,0000
Tiempo	1,81085E11	1	1,81085E11	147,05	0,0000
Interacción	1,0469E11	5	2,09381E10	17,00	0,0000
Error	2,05648E11	167	1,23142E9		
Total	5,56794E11	178			

P-value indica que al menos una de las muestras, se comporta diferente en cuanto a los valores promedios obtenidos en el parámetro de viscosidad es decir, p valor menor a 0,05, indica que al menos uno de los tratamientos es distintos de los demás.

## ANEXO 6. Análisis de varianza de Ph

Fuente	Suma de Cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados Medios	F	P-Value
Muestra	258,652	5	51,7304	24692,32	0,0000
Tiempo	0,49129	2	0,24556	117,2100	0,0000
Interacción	0,31773	10	0,03177	15,17000	0,0000
Error	0,15084	72	0,00209		
Total	259,612	89			

P-value indica que al menos una de las muestras, se comporta diferente en cuanto a los valores promedios obtenidos en el parámetro de pH, es decir, p valor menor a 0,05, indica que al menos uno de los tratamientos es distintos de los demás

## ANEXO 7. Valores de Viscosidad que presentaron todos los pots:

Tiempo (días)	Pote	Eb	Eb-Cit	Eb buffer	Eb AG	Eb HQ	Eb AG+HQ
0	1 1 1	222 2450 254 450 2 58365028730925078526828855802280930880012722851093					
45	1 1 1	212 2000 396 400 2 5457530912046050820826543050250236096565933241078					
90	1 1 1	2292850 276 450 2 51366902556005218558248095709053008922089300529275					

## ANEXO 8. Valores de pH que presentaron todos los potes:

Tiempo (días)	Pote	Eb	Eb-Cit	Eb buffer	Eb AG	Eb HQ	Eb AG+HQ
0	1 2 3 4	6,91 6,98 6,87 6,97	6,97 7,77 7,74 7,44	7,44 7,44 7,45 7,87	3,23 3,30 3,03 3,14	6,01 6,12 5,4 6,1	2,54 2,73 2,97 2,75 2,78
45	1 2 3 4	6,85 6,80 6,87 6,97	6,87 7,52 7,49 7,48	7,48 7,46 7,84 3,18	3,18 3,27 4,51 3,42	7,23 7,26 7,2 2,50	2,60 2,62 2,57 2,75 2,78
90	1 2 3 4	6,57 6,63 6,64 6,67	6,70 7,41 7,45 7,40	7,40 7,40 7,41 3,56	2,78 3,33 4,38 4,24	7,3 7,3 7,3 2,73	2,69 2,78 2,71 2,75 2,78

## ANEXO 9. Tabla de separación de fases que presentaron todos los potes:

Tiempo (días)	Pote	Eb	Eb-Cit	Eb buffer	Eb AG	Eb HQ	Eb AG+HQ
0	1 2 3 4	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0
45	1 2 3 4	0 0 0 0	1 1 1 1	0 0 0 0	1 0 0 0	1 1 1 1	1 1 1 1
90	1 2 3 4	0 0 0 0	1 1 1 1	0 0 0 0	1 1 1 1	1 1 1 1	1 1 1 1

## ANEXO 10. Cálculo de la capacidad tampónica de la solución Buffer en el preparado

Tampón: Acido cítrico / citrato de sodio

$H_3C_6H_5O_7$	+	Na OH	$\leftrightarrow$	$H_2C_6H_5O_7Na$	+	$H_2O$
$H_3C_6H_5O_7$	=	$H_3Cit$	=	Acido Cítrico		
$H_2C_6H_5O_7Na$	=	Citrato de Sodio				

En el Buffer: (500ml)

$$[H_3C_6H_5O_7] = 26\% \text{ P/P}$$

$$PM = 192 \text{ g/mol}$$

$$n = \frac{g}{PM} \Rightarrow \frac{130g}{192g/mol} \Rightarrow n = 0,67 \text{ moles de Ácido Cítrico}$$

[NaOH] = 6%

PM = 39,98 g/mol

$$n = \frac{g}{PM} \Rightarrow \frac{30g}{39,98g/mol} \Rightarrow n = 0,75 \text{ moles de NaOH, presentes en el tampón}$$

**Balanza de moles del Acido Cítrico/Citrato de sodio:**

$H_3Cit$	+	$OH^-$	$\leftrightarrow$	$H_2Cit^-$	+	$H_2O$
0,67		0,75		-----		
-----		0,08		0,67		
$H_2Cit^-$	+	$OH^-$	$\leftrightarrow$	$HCit^{2-}$	+	$H_2O$
0,67		0,08		-----		
0,59		-----		0,08		

En el preparado: (50g)

Según lo que se agregó de Buffer [10%] al preparado de 50 g, el factor de dilución es:

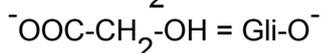
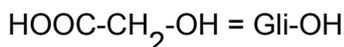
$$\frac{5ml}{500ml} = 0.01$$

Y como la  $[H_2Cit^-]$  en el buffer de 500ml es de 0,67 moles por el factor de dilución resulta en 0,0059 moles presentes en el preparado.

Además, como la  $[HCit^{2-}]$  en el buffer de 500ml es de 0,08 moles por el factor de dilución resulta en 0,0008 moles presentes en el preparado.

[Acido Glicólico] = 10% pKa = 3,831

$$K_a = 1,475 \cdot 10^{-4}$$



PM = 76 g/mol

$$n = \frac{g}{PM} \Rightarrow \frac{5g}{76g/mol} \Rightarrow n = 0.06579$$

moles de principio activo en el preparado de 50g.

Sin embargo, al ser el Acido Glicólico un ácido débil, en presencia de una base, como lo es el citrato, se forma intrínsecamente un tampón de glicolato, el cual tampona el preparado, entonces ocurre la siguiente reacción en éste:

Donde:

Gli-OH: Acido Glicólico

Gli-O<sup>-</sup>: Glicolato

<b>Gli-OH</b>	<b>+</b>	<b>HCit<sup>2-</sup></b>	$\leftrightarrow$	<b>Gli-O<sup>-</sup></b>	<b>+</b>	<b>H<sub>2</sub>Cit<sup>-</sup></b>
0,06579		0,0008		----		0,0059
0,06499		----		0,0008		0,0067
<b>Gli-OH</b>	<b>+</b>	<b>H<sub>2</sub>Cit<sup>-</sup></b>	$\leftrightarrow$	<b>Gli-O<sup>-</sup></b>	<b>+</b>	<b>H<sub>3</sub>Cit</b>
0,06499		0,0067		0,0008		----
0,05829		----		0,0075		0,0067

Y como la cantidad de moles de Acido Glicólico en el preparado es de 0,05829, se comprueba que la suma de los moles del citrato mono y diprótico no supera a los moles del Acido Glicólico.

Es decir:

$$n_{\text{HCit}^{2-}} + n_{\text{H}_2\text{Cit}^-} < 0,05829 \text{ moles de Acido Glicólico.}$$

$$0,0075 \text{ moles } \text{HCit}^{2-} + \text{H}_2\text{Cit}^- < 0,05829 \text{ moles de Acido Glicólico.}$$

## ANEXO N° 11. Formulación Recomendada:

Según el anexo N°11, los moles de Acido Glicólico que no fueron tamponados, es decir:

$$0,05829 \text{ moles de Acido Glicólico menos los moles de } \text{HCit}^{2-} + \text{H}_2\text{Cit}^- (0,0075) = 0,0507 \text{ moles de Acido Glicólico.}$$

Y según la ecuación:

<b>3 Gli-OH</b>	<b>+</b>	<b>Cit<sup>3-</sup></b>	$\rightarrow$	<b>3 Gli-O<sup>-</sup></b>	<b>+</b>	<b>H<sub>3</sub>Cit</b>
Es decir:		3 moles de Gli-OH		$\rightarrow$		1 mol de Cit <sup>3-</sup>
		0,0507 moles de Gli-OH		$\rightarrow$	X	
				X = 0,0169 mol de Cit <sup>3-</sup>		

$$n = \frac{g}{PM} \Rightarrow 0,0163 \text{ mol de Cit}^{3-} = \frac{g}{250 \text{ g/mol}}$$

$\Rightarrow g = 4,35 \text{ gr de Citrato de sodio, esca teóricamente se debe agregar al 8,72\%}$

Por lo tanto, la formulación que se recomienda es la siguiente:

Ácido Glicólico	10%	(5g)	Hidroquinona	4%	(2g)
Citrato de sodio	8,72%	(4,4g)	Propilenglicol c.s		(0,5g)
Propilenglicol	c.s	(1g)	Buffer	10%	(5g)
Emulsión base	c.s.p	50g			

Una vez pesados los principios activos en recipientes separados (mortero) se humectan en c.s con propilenglicol, luego se agrega el buffer en el mortero que contiene la Hidroquinona. Por último se calcula la cantidad a pesar de crema base para completar los 50g, esta cantidad se divide en 2, y cada una se agrega a los diferentes morteros hasta obtener 2 mezclas homogéneas. Posteriormente estas se mezclan.