

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS**  
**UNIDAD DE POSGRADO FACULTAD DE CIENCIAS**  
**FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS**

**ESPECIALIDAD EN TECNOLOGÍA COSMÉTICA**



**EMULSIONES CON ACEITE DE SEMILLAS DE UVA**  
**FACTORES LIGADOS A SU**  
**PREPARACIÓN Y ESTABILIDAD**

**PROYECTO DE GRADO PRESENTADO PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO**  
**DE ESPECIALISTA EN “TECNOLOGÍA COSMÉTICA”**

**ELABORADA POR: CAROLINA MONTENEGRO REYNAGA**

Lugar de realización del Proyecto:  
Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas

La Paz, Bolivia  
2018

*En toda victoria conquistada, se hace siempre  
un gesto de gratitud, por eso:*

*A Dios por ser la luz de mi vida y darme la fortaleza  
para seguir adelante.*

*A mi familia por el amor y apoyo en estos años de lucha,  
por la alegría de dar sentido y ser el soporte de mi vida.*

*En la esperanza de caminar siempre juntos.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Mis agradecimientos sinceros:

A Dios, por haberme dado el don de la vida, por guiarme en el camino de la vida, por regalarme sus bendiciones hoy y siempre.

A mi Universidad Mayor de San Andrés, Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas, por la oportunidad concedida para la realización de este curso, en especial al Laboratorio de Farmacotecnia II.

A todos los profesores del curso, en especial a la Coordinadora de la Especialidad en Tecnología Cosmética, Dra. María Luisa Daza Calderón, mi amiga del alma, que sin su esfuerzo no hubiera sido posible la realización de este programa.

A mi esposo Gustavo por su amor y apoyo incondicional.

A mis hijas(o) Karina, Cecilia y Gustavito, mi mayor tesoro, por ser mi luz y mi orgullo.

A mi querida mamá, por ser una madre de oro y un ejemplo de vida.

A mis compañeros de curso, funcionarios de la Facultad y a todas las personas que de una u otra manera contribuyeron en la realización de este trabajo.

¡Muchas Gracias!

## TABLA DE CONTENIDO

	pag.
<b>RESUMEN</b>	i
<b>ABSTRACT</b>	ii
<b>LISTA DE TABLAS</b>	iii
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	iv
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	3
<b>III. FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	4
<b>IV. OBJETIVOS</b>	4
<b>4.1. OBJETIVO GENERAL</b>	4
<b>4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	4
<b>V. MARCO TEÓRICO</b>	6
<b>5.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS</b>	6
<b>5.2. COSMÉTICOS</b>	7
<b>5.2.1. Clasificación de Cosméticos</b>	7
<b>5.3. EMULSIONES</b>	8
<b>5.3.1. Cremas</b>	9
<b>5.3.2. Clasificación</b>	10
<b>5.3.3. Características</b>	10
<b>5.3.4. Excipientes</b>	11
<b>5.3.5. Formulación de Emulsiones como Sistemas Héterodispersos</b>	11
<b>5.3.6. Tipos de Emulsiones</b>	12
<b>5.3.6.1. Emulsiones de dos Fases</b>	12
<b>5.3.6.2. Microemulsiones</b>	13
<b>5.3.6.3. Emulsiones Múltiples</b>	13
<b>5.3.7. Distribución de Fases</b>	15
<b>5.3.7.1. Regla de Bancroft</b>	15
<b>5.4. CONSIDERACIONES FISICOQUÍMICAS</b>	15
<b>5.4.1. Tensión Interfacial</b>	15
<b>5.4.2. Posibilidades para vencer o disminuir la tensión Interfacial</b>	16
<b>5.4.2.1. Teoría de Formación del Filme</b>	16
<b>5.4.2.2. Teoría de la Cuña</b>	17
<b>5.5. TECNOLOGÍA</b>	17
<b>5.5.1. Proceso de Fabricación</b>	17
<b>5.5.1.1. Orden de Adición de las Fases</b>	18
<b>5.5.1.2. Medio Técnico Utilizado</b>	19
<b>5.6. AGENTE TENSIOACTIVO</b>	19
<b>5.6.1. Concentración Micelar Crítica (c.m.c.)</b>	21
<b>5.6.2. Clasificación de los Compuestos Tensioactivos</b>	22
<b>5.6.2.1. Constitución Química</b>	22
<b>5.6.2.1.1. Emulsificantes Primarios</b>	23
<b>5.6.2.1.2. Emulsificantes Secundarios</b>	25
<b>5.6.2.1.3. Emulsificantes insolubles</b>	26
<b>5.6.2.2. Características de Aplicación de los Tensioactivos</b>	26

5.6.2.2.1. Emulsificantes	26
5.6.2.2.2. Detergentes	27
5.6.2.2.3. Dispersante	27
5.6.2.2.4. Solubilizante	28
5.7. EQUILIBRIO HIDRÓFILO-LIPÓFILO	28
5.8. FACTORES DE ESTABILIDAD	32
5.8.1. Tamaño de las Partículas	33
5.8.2. Densidad de las Fases	34
5.8.3. Carga Eléctrica de las Partículas	34
5.8.4. Concentración de la Fase Interna	34
5.8.5. Viscosidad de la Fase Externa	35
5.8.6. Adición de Estabilizantes	35
5.9. ESTABILIDAD DE LAS EMULSIONES	35
5.10. MÉTODOS PARA DETERMINAR LA ESTABILIDAD	36
5.10.1. Envejecimiento	36
5.10.1.1. Efectos Térmicos	37
5.10.1.2. Centrifugación	37
5.10.1.3. Termo-ópticos	37
5.10.2. Medida del Grado de Dispersión	37
5.10.2.1. Apreciación Macroscópica	37
5.10.2.2. Apreciación Microscópica	38
5.10.2.3. Conductividad Eléctrica	38
5.10.2.4. Viscosidad	38
5.10.2.5. Método Fotométrico	39
VI. DISEÑO METODOLÓGICO	39
6.1. INSTRUMENTOS Y MATERIALES	39
6.2. MATERIAS PRIMAS UTILIZADAS	40
6.2.1. Aceite de Semillas de Uva	40
6.2.2. Tensioactivos	41
6.2.2.1. Volpos	42
6.2.2.2. Tween 80	43
6.2.2.3. Carbopol	43
6.2.2.4. Trietanolamina	44
6.3. MÉTODO DE PREPARACIÓN	45
6.3.1. Efecto HLB	45
6.3.2. Determinación del HLB <sub>r</sub> del Aceite de Semillas de Uva	46
6.3.3. Cálculo HLB	46
6.3.4. Efecto de la Viscosidad y Densidad	48
6.3.4.1. Determinación de la Viscosidad	49
6.3.4.2. Determinación de la Densidad	50
6.3.5. Efecto Térmico	51
6.3.6. Influencia del pH y Electrolitos	51
6.3.7. Verificación Microscópica	51
VII. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	53
VIII. CONCLUSIONES	63
IX. BIBLIOGRAFÍA	65

**RESUMEN**

En el presente trabajo se realizó un estudio macroscópico y microscópico de la estabilidad de las emulsiones, y la influencia de varios factores de orden fisicoquímico sobre las mismas. Fueron también utilizados diferentes sistemas emulsificantes en la preparación, formación y distribución de la fase interna de la emulsión de orientación O/A, conteniendo aceite de semillas de uva, y una mezcla de agentes tensioactivos no iónicos en proporciones variables, de los mismos se determinó su HLB<sub>r</sub>, se realizaron diferentes ensayos de estabilidad para determinar, qué sistemas eran los más estables y evaluar los diferentes factores que están ligados a la preparación y estabilidad de las emulsiones. Los resultados obtenidos están de acuerdo con el propósito del trabajo.

**ABSTRACT**

The present work involved a macroscopic and microscopic study of the stability of emulsions and the influence of several physico-chemical factors over them. Various surfactant systems were also used to form and disperse the internal phase of the O/A emulsion, containing grape seed oil and a mixture of nonionic surfactants in varying proportions, from which was determined the HLB. Different stability tests were carried out to identify which systems were the most stable and subsequently to evaluate different factors that are linked to preparation and stability of the emulsions. The results obtained are in agreement with the initial purpose of this work.

## LISTA DE TABLAS

	<b>pag.</b>
<b>TABLA 1 –</b> Diferentes concentraciones de Tween 80 y Volpo 3 para evaluar el efecto HLB del aceite de semillas de uva.	<b>47</b>
<b>TABLA 2 -</b> Diferentes concentraciones de Volpo 3 y Volpo 10 para evaluar el efecto HLB del aceite de semillas de uva	<b>48</b>
<b>TABLA 3 -</b> Diferentes concentraciones de Volpo 3 y Volpo 20 para evaluar el efecto HLB del aceite de semillas de uva.	<b>48</b>
<b>TABLA 4 -</b> Evaluación de la estabilidad con relación al HLB de las diferentes concentraciones de emulsificantes Volpo 3 y Tween 80.	<b>53</b>
<b>TABLA 5 -</b> Evaluación de la estabilidad con relación al HLB, utilizando Volpo 3 y Volpo 10	<b>54</b>
<b>TABLA 6 -</b> Evaluación de la estabilidad con relación al HLB, utilizando Volpo 3 y Volpo 20	<b>54</b>
<b>TABLA 7 -</b> Evaluación de la estabilidad en emulsiones de HLB 9,12 utilizando concentraciones mínimas de Carbopol y Trietanolamina.	<b>55</b>
<b>TABLA 8 -</b> Evaluación de la estabilidad después de centrifugar a diferentes rotaciones.	<b>55</b>
<b>TABLA 9 -</b> Estabilidad de las emulsiones en relación a su viscosidad y densidad.	<b>56</b>
<b>TABLA 10-</b> Estabilidad de las emulsiones en relación a las influencias térmicas después de 30 días (Emulsión c/HLB 9,12 y 0,2% de Carbopol)	<b>56</b>
<b>TABLA 11-</b> Efecto del pH y electrolitos en la estabilidad de las emulsiones después de 24 horas de reposo	<b>57</b>



## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1 - Molécula de carbomer en estado enrollado</b>	<b>9</b>
<b>FIGURA 2 - Molécula de carbomer en estado desenrollado</b>	<b>9</b>
<b>FIGURA 3 - Representación esquemática de una emulsión Múltiple.</b>	<b>14</b>
<b>FIGURA 4 - Representación gráfica de una molécula de Tensioactivo</b>	<b>20</b>
<b>FIGURA 5 - Orientación ideal de las moléculas de un Tensioactivo en un líquido acuoso.</b>	<b>21</b>
<b>FIGURA 6 - Sistema HLB creada por Griffin.</b>	<b>32</b>
<b>FIGURA 7 - Emulsión c/0,02% de Carbopol</b>	<b>58</b>
<b>FIGURA 8 - Emulsión c/0,04% de Carbopol</b>	<b>58</b>
<b>FIGURA 9 - Emulsión c/0,06% de Carbopol</b>	<b>59</b>
<b>FIGURA 10 - Emulsión c/0,08% de Carbopol</b>	<b>59</b>



## I. INTRODUCCIÓN

Las emulsiones son sistemas coloidales termodinámicamente inestables, pero con cierta estabilidad cinética, que contienen dos líquidos inmiscibles; aceite o disolución orgánica y agua o una disolución acuosa. De estos uno se dispersa finamente, de forma discontinua en el seno del otro, denominándose fase dispersa y fase continua, respectivamente, sin embargo, para formar una emulsión estable, es necesaria la presencia de un tercer componente, el sistema emulsificante, el mismo que puede actuar por diversos mecanismos (1).

Existen múltiples materias primas y también métodos para la obtención de emulsiones, actualmente varios aceites y técnicas específicas han sido estudiados, en el presente trabajo, como fase oleosa se utilizará el aceite de semillas de uva que es una fuente rica de aceites esenciales y ácidos grasos, principalmente los ácidos oleico, palmítico, mirístico, esteárico, linoleico, conjuntamente con un 2 - 5% de material insaponificable (2). La utilidad cosmética del aceite está dada por el alto contenido de ácido oleico y ácido linoleico (3), ya que éste último es un ácido graso que mantiene la integridad epidérmica. Por lo tanto, el aceite de semillas de uva puede ser utilizado particularmente en cremas para pieles secas, productos antiarrugas, emulsiones reconstructivas y lociones corporales. Como fase emulsificante se utilizarán dos agentes tensioactivos, uno de orientación lipofílica y el otro de orientación hidrofílica.

El presente trabajo pretende relacionar los diferentes factores que están relacionados con su tecnología y estabilidad, puesto que la inestabilidad de las emulsiones es una consecuencia, entre otros factores, de la selección de los componentes de la fase oleosa y emulsificante, que darán lugar a diferentes tamaños de gotículas formadas como fase interna, porque cuanto mayores sean éstas el sistema disperso estará más sensible a

la acción de la gravedad, también la adecuada selección y concentración de la fase emulsificante, en relación con la proporción de la fase dispersa y la dispersante, y el procedimiento de emulsificación determinan fundamentalmente la estabilidad del sistema. El estudio de estos factores en emulsiones recientemente preparadas con un nuevo aceite y sometidas a diferentes ensayos de estabilidad es el propósito de este trabajo evitando modificaciones en su comportamiento reológico.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El estudio de las emulsiones es de gran interés en una inmensa cantidad de productos que utilizamos a diario como son las cremas para el cuidado personal, labiales, algunos alimentos y productos agroquímicos como los insecticidas y pesticidas. En el sector de los cosméticos, las cremas hidratantes, protectoras para los rayos UV, etc.; también son emulsiones de gotículas aceitosas dispersas en agua. En el sector farmacéutico, las emulsiones pueden servir para encapsular los fármacos activos y después liberarlos cuando se encuentran en la corriente sanguínea. (4)

El presente trabajo se enfoca en el diseño, formulación y estabilidad de emulsiones y será considerado de importancia porque se pretende utilizar el aceite de semillas de uva, como parte de la fase oleosa, proveniente de la extracción de los residuos de uva que actualmente son considerados como un producto de deshecho o como alimento para el ganado. El extracto de estas semillas es una fuente rica de aceites esenciales y ácidos grasos que puede ser utilizado particularmente en cremas para pieles secas, productos antiarrugas, emulsiones reconstructivas y lociones corporales.

Sin embargo, el mal funcionamiento de este aceite utilizado como parte de la fase oleosa sería sinónimo de inestabilidad del producto cosmético diseñado y elaborado; de allí su radical importancia, de aplicar a las emulsiones elaboradas a partir de las formulaciones propuestas, las diferentes pruebas de evaluación de estabilidad con relación a los factores ligados para este fin.

También se pretende determinar la efectividad del mismo comparando la emulsión con otra que contenga un ya aceite un aceite conocido y caracterizado como material cosmético.

### **III. FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la emulsión más estable de todas las formulaciones propuestas que contienen aceite de semillas de uva, una mezcla de agentes tensioactivos no iónicos en diferentes concentraciones y agua, tomando en cuenta los factores que están ligados e influyen en su estabilidad?

### **IV. OBJETIVOS**

#### **4.1. OBJETIVO GENERAL**

- Diseñar varias emulsiones empleando el aceite de semillas de uva proveniente de los viñedos A2 Tomatitas, una mezcla de agentes tensioactivos no iónicos y agua, evaluar su estabilidad por diferentes ensayos, en función de los factores que están ligados a la preparación, luego elegir la emulsión más estable para evaluar los diferentes factores que están ligados a la adecuada preparación y estabilidad de las mismas.

#### **4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Preparar una serie de sistemas emulsivos con orientación O/A, por la misma técnica, conteniendo 10 g de aceite de semillas de uva, 5 g de una mezcla de emulsionantes (Tween 80 y Volpo 3) en proporciones variables de los mismos y completar con agua hasta 100 g.
- Realizar diferentes ensayos de estabilidad en cada una de las formulaciones y estudiar la misma en todos los sistemas emulsivos, preparados con distintas concentraciones de tensioactivos.

- Realizar los ensayos de estabilidad determinando el HLB crítico, aplicando estrés por el método de centrifugación, modificando el pH, incorporando un electrolito, modificando la viscosidad y observación microscópica con luz común.
- Determinar y calcular del HLB de cada una de las emulsiones y observar en cada caso la estabilidad física.
- Elegir el sistema más apropiado y justificar en esa emulsión los factores ligados a su preparación y estabilidad.

## **V. MARCO TEÓRICO**

### **5.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS**

Desde el principio de la humanidad, se conoce el uso de cosméticos empleados para embellecer, perfumar, realizar acciones de limpieza; los aceites y las cremas (emulsiones viscosas) han sido utilizadas en rituales sagrados y para el cuidado del cuerpo. Pruebas de estos hechos fueron encontrados en el interior de las pirámides egipcias, en pasajes bíblicos y en documentos que describen la vida y los hábitos de griegos y romanos. (5)

Sin embargo, la tecnología de elaboración y uso de emulsiones como un cosmético funcional para la piel, se remonta al desarrollo de la primera crema “cold cream”, que probablemente se inicia con el médico griego Galeno, pero a pesar de tan remotos orígenes, es solamente a partir de 1910 cuando Ostwald diferenció entre emulsiones aceite en agua y agua en aceite que el estudio científico de este tipo de sistemas comienza. A pesar de esto, fue en el siglo XX en el que se produjo un gran progreso en la diversificación de los productos y sus funciones, así como en la seguridad y protección del consumidor.(6)

También el desarrollo de la química de los tensioactivos, en el periodo posguerra, posibilitó un crecimiento excepcional de la industria cosmética.

Es importante recalcar que el empleo de tensioactivos tornó posible y facilitó bastante la fabricación de emulsiones y cremas reuniendo en su composición ingredientes acuosos y oleosos. Actualmente estos vehículos para cosméticos todavía continúan siendo la forma más popular para la aplicación de cosméticos funcionales sobre la piel, que a pesar de haberse logrado significativos avances en la investigación de las emulsiones, sin embargo el conocimiento a fondo del comportamiento de tales sistemas no es todavía completo, sobretodo con relación a su estabilidad.(7)



## **5.2. COSMÉTICOS**

Se entenderá por producto cosmético toda sustancia o formulación de aplicación local a ser usada en las diversas partes superficiales del cuerpo humano: epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos o en los dientes y las mucosas bucales, con el fin de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto y protegerlos o mantenerlos en buen estado y prevenir o corregir los olores corporales (8).

Según la Decisión 516, el producto cosmético, para los cinco Países Miembros de la Comunidad Andina es toda sustancia o formulación de aplicación local a ser usada en las diversas partes superficiales del cuerpo humano con el fin de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto y protegerlos o mantenerlos en buen estado y prevenir o corregir los olores corporales. Se consideran productos cosméticos aquellos destinados en particular al área de los ojos, la piel, los labios, el cabello, las uñas, el área bucal y dental; dirigidos al aseo e higiene corporal, depilatorios, desodorantes y antitranspirantes, perfumería, para afeitado, bronceado, protección solar y auto bronceadores, y blanqueo de la piel; así como productos para niños (9)

### **5.2.1- Clasificación de los Cosméticos**

Por su función los cosméticos se clasifican de la siguiente manera:

- Productos para maquillaje
- Productos de tocador e higiene de piel
- Productos de coloración y decoloración usados en tratamientos cosméticos
- Productos para depilar
- Perfumes
- Protectores solares
- Cremas y productos para humectar la piel

### 5.3. EMULSIONES

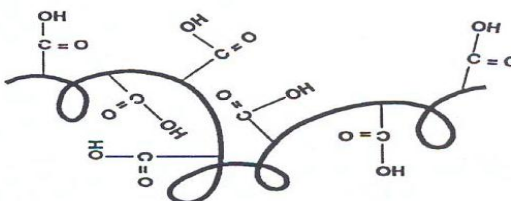
Las emulsiones son definidas como la dispersión de dos fases no miscibles entre sí, que con ayuda de un emulsificante forman un sistema disperso probablemente estable (5, 9)

Para formar una emulsión, es necesario aplicar una fuerza para conseguir la dispersión de una fase en el seno de la otra. Una de estas fases es acuosa y la otra oleosa. La fase oleosa puede ser cualquier clase de mezclas de ingredientes líquidos o semisólidos fundidos. La fase dispersante también se denomina externa o continua, en cambio la fase dispersa se denomina interna o discontinua. Las macroemulsiones contienen gotículas de distintos tamaños que puede ir desde 0,1 micras hasta 50 micras (10). Son opacas termodinámicamente inestables y por ese motivo tienden a separarse sus fases. La mayoría de las emulsiones, cremas y lociones que son comercializadas para aplicación local cosmética son macroemulsiones y un buen porcentaje de ellas son de orientación O/A (aceite en agua) (9).

Desde la década de 1970, las emulsiones de cremas convencionales para la piel han sido estabilizadas por espesantes poliméricos como los carbómeros, esta clase de estabilizadores de emulsiones dominan hasta hoy las composiciones de emulsiones y cremas. Sin embargo estos carbómeros tradicionales requieren de tiempo y cuidado para dispersarse homogéneamente en soluciones acuosas, existiendo una necesidad de disponer de polímeros de rápida dispersión, esto fue resuelto por algunos fabricantes con artificios como el diseñar polímeros de emulsión inversa o dispersiones de polímeros espesantes en aceites de siliconas. Los polímeros de emulsión inversa llevan incorporados en su formulación surfactantes de elevado HLB que dispersan y espesan rápidamente cuando la fase se invierte al absorber grandes cantidades de agua (6). En la figura 1 se muestra una molécula de carbomer dispersa en agua, donde en niveles usuales de uso (<1.0%) tiene niveles relativamente bajos de viscosidad. Para obtener la máxima viscosidad en la solución, el carbomer que es ácido tiene que ser neutralizado.

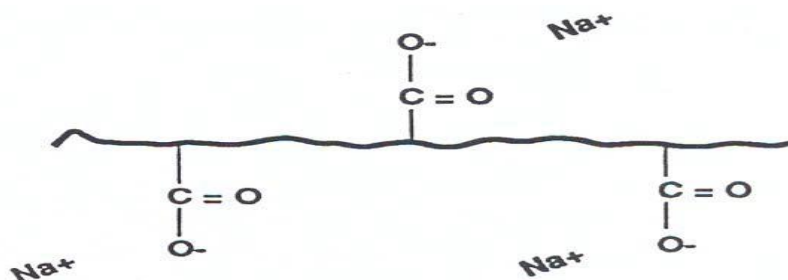
La neutralización ioniza el carbomer generando cargas negativas a lo largo de la cadena polimérica. La repulsión de estas cargas causa que la molécula se desenrolle y extienda su estructura, esta reacción es rápida y genera un aumento instantáneo de la viscosidad. (11) como vemos en la figura 2.

**FIGURA 1** - Molécula de carbomer en estado enrollado.



FUENTE: Hilgert y Valderrama Universidad Católica del Perú

**FIGURA 2** - Molécula de carbomer en estado desenrollado



FUENTE: Hilgert y Valderrama Universidad Católica del Perú

### 5.3.1- Cremas

Crema: Preparación líquida o semisólida que contiene el o los principios activos con aditivos necesarios para obtener una emulsión que tenga un contenido de agua superior al 20%. Son formas cosméticas, también constituidas por dos fases, una lipofílica y otra acuosa. Tienen consistencia blanda y flujo no newtoniano o pseudoplástico por su alto contenido acuoso (11).

### 5.3.2.-Clasificación

*Hidrófobas: Emulsiones agua en aceite (W/O).* La fase continua o externa es la fase lipofílica debido a la presencia en su composición de tensioactivos tipo W/O. En casos de piel seca o dermatosis crónica se recomienda el uso de emulsiones de este tipo.

*Hidrófilas: Emulsiones aceite en agua (O/W).* La fase externa es de naturaleza acuosa debido a la presencia en su composición de tensioactivos tipo O/W, tales como jabones sódicos o de alcoholes grasos sulfatados y polisorbatos. En casos de piel normal o presencia de ligera resequedad se recomienda el uso de una emulsión de O/W ya que son solo levemente oclusivas. (12 y 16)

### 5.3.3.-Características

1. Buena tolerancia (no irritación, o sensibilización)
2. Inercia frente al principio activo (compatibilidad física y química), así como frente al material de acondicionamiento
3. Estabilidad frente a factores ambientales para garantizar su conservación
4. Consistencia conveniente para que su extensión sobre la piel sea fácil y puedan dispensarse en tubos
5. Caracteres organolépticos agradables
6. Capacidad para incorporar sustancias solubles en agua y en aceite
7. Capacidad para actuar en piel grasa o seca
8. Facilidad para transferir rápidamente a la piel las sustancias activas
9. Compatibilidad con el resto de los otros componentes
10. Reología adecuada para facilitar su uso
11. No deshidratar, ni desengrasar la piel

### 5.3.4.-Excipientes

#### Sistemas W/O

- Excipientes hidrófobos: grasas oclusivas (vaselina, parafina, ceras, siliconas)
- Bases de absorción (anhidas)
- Usos: cremas refrescantes, medicamentos tópicos de alta penetración

#### Sistemas O/W

- Excipientes hidrofílicos: vehículos sin grasa, materiales que en presencia de agua adquieren consistencia semisólida.
- Bases emulgentes O/W (anhidas)
- Usos: cremas evanescentes (11)

### 5.3.5- Formulación de Emulsiones como Sistemas Héterodispersos

La formación espontánea de una emulsión es poco frecuente. Su preparación exige cuidados con relación a la dispersión de las gotículas de la fase interna. En el medio dispersante se encuentran distribuidas pequeñas esferas o gotas de diferentes tamaños que oscilan entre 0.1 – 30 micras (8)

De esta manera, cuando se inicia el desarrollo de una formulación es necesario comprender los requerimientos del producto, tipo de producto, rendimiento y necesidades estéticas, modo de uso, costo de la formulación, acondicionamiento del producto en su forma terminada y la inocuidad de la formulación. Una vez que esos requerimientos están definidos, el formulador puede entonces considerar ingredientes funcionales, tipo de emulsión, preservantes, color y fragancia.

La función del agente emulsificante depende de su estructura química: poseen una parte hidrófila y otra parte lipófila. Muchos agentes usados en la industria cosmética y farmacéutica son clasificados por un sistema conocido por Balance Hidrófilo-Lipófilo (HLB por sus siglas en inglés). En este sistema cada surfactante o tensioactivo tiene un número específico de HLB usado para emulsificar una fase oleosa que tenga el HLB requerido para formar una emulsión estable. Las limitaciones de este método incluyen los datos incompletos existentes para los HLB de muchos ingredientes cosméticos.

El hecho de que un solo agente emulsificante posea el HLB teórico apropiado para una formulación determinada puede no ser óptimo para la estabilidad de la emulsión final.

Dos o más agentes emulsificantes combinados proveen una formulación más elegante y con una distribución homogénea de las gotículas en el medio (12).

### **5.3.6. Tipos de Emulsiones**

#### **5.3.6.1. Emulsiones de Dos Fases**

Estas emulsiones tienen una fase acuosa representada generalmente por la letra A y una fase oleosa identificada por la letra O, generando de esta manera dos tipos de emulsiones, denominadas emulsión aceite en agua (O/A) o agua en aceite (A/O), de acuerdo a la orientación de las fases. La fase externa es colocada simbólicamente siempre al final (1; 9). Las emulsiones viscosas cuya fase externa es acuosa presentan un efecto grasoso menor (1).

En la decisión por un sistema O/A ó A/O para un producto determinado, se debe tomar en cuenta las características de aplicación y el resultado esperado, así como la facilidad de preparación, reología, estabilidad y economía. Las emulsiones O/A son generalmente menos grasosas, penetran más fácilmente, son menos emolientes, secan más rápidamente

y su preparación es más económica. Son escogidas invariablemente cuando se requiere una aplicación de poca materia grasa o para administrar agentes funcionales solubles en agua. Los sistemas A/O se asocian con una fuerte acción emoliente o con acción disolvente ( por ejemplo: leches de limpieza).

### **5.3.6.2. Microemulsiones**

Las microemulsiones son definidas como sistemas dispersos, conteniendo gotículas de dimensiones inferiores a 0.05 micras (6). En relación a las macroemulsiones, éstas son translúcidas, termodinámicamente estables y bien limitadas en cuanto a la selección de materias primas y reología del producto.

### **5.3.6.3. Emulsiones Múltiples**

Las emulsiones múltiples pueden ser definidas como sistemas dispersos termodinámicamente inestables, constituídas por lo menos de dos líquidos y de tensioactivos emulsificantes (10). Las partículas dispersas contienen ellas mismas glóbulos internos, que en la mayoría de las veces presentan la misma composición de la fase externa.

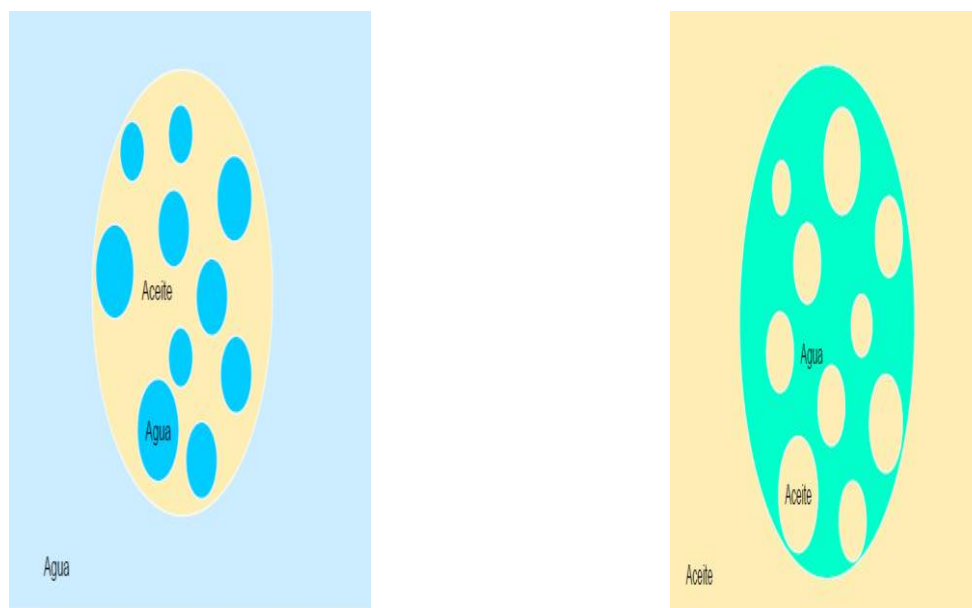
Existen emulsiones múltiples de tipo A/O/A (agua-aceite-agua) (fig. 1a), y de tipo O/A/O (fig. 1b). Las emulsiones A/O/A, más frecuentemente estudiadas son constituidas de glóbulos internos de agua, dispersos en las partículas de aceite, siendo éstas dispersas en agua externa. Las emulsiones O/A/O son constituidas de glóbulos internos de aceite dispersos en la fase acuosa y ésta a su vez dispersa en aceite como fase externa (11, 12).

Las emulsiones múltiples también pueden ser consideradas como sistemas de membrana líquida, donde la fase intermediaria es oleosa para las emulsiones A/O/A y acuosa para

las emulsiones O/A/O , donde la concentración de aceite utilizado, cualquiera que sea su naturaleza es generalmente de 40% a 50% (10).

El gran número de investigaciones sobre las emulsiones múltiples, prevé en cuanto a su obtención, aplicaciones promisoras en diferentes áreas, como alimentaria, química, petroquímica, farmacéutica y sobre todo cosmética, donde este tipo de emulsiones se constituirá en una real innovación (6).

**FIGURA 3 – Representación esquemática de una emulsión múltiple**



FUENTE: <http://patentados.com/invento/emulsionantes.html>



### **5.3.7. Distribución de las fases**

En la mayoría de los casos es el emulsificante que determina el tipo de emulsión. Este conocimiento fue fijado en la llamada regla de Bancroft.

#### **5.3.7.1 Regla de Bancroft**

Es utilizada como parámetro, teniendo en cuenta que el tipo de emulsión también depende de la relación de volúmenes de las fases, de la viscosidad de las mismas y de la tecnología de su preparación.

La regla de Bancroft (14) indica que la fase externa de una emulsión será siempre el líquido en el cual el emulsionante se disuelve o acumula, sin embargo las diferencias de viscosidad, densidad y medios técnicos empleados puedan invalidarla.

De manera general las emulsiones de tipo A/O tienen exteriormente carácter oleoso y las emulsiones O/A, carácter acuoso; en consecuencia las emulsiones acuosas pueden mezclarse con agua y las oleosas con aceite.

## **5.4. CONSIDERACIONES FISICOQUÍMICAS**

### **5.4.1. Tensión Interfacial**

Cuando son colocados en contacto dos líquidos inmiscibles entre sí, se forma entre ellas una superficie de separación conocida con el nombre de interfase. El trabajo necesario para aumentar esta interfase en una unidad de área es lo que se denomina “tensión interfacial” (1).

La tensión interfacial, es por tanto, la fuerza que impide la miscibilidad de dos líquidos, que en el sistema CGS tiene por unidades dinas/cm.

La intensidad de la tensión interfacial es específica de cada sustancia y depende de la temperatura, disminuyendo con el aumento de ésta (13; 14). Si la tensión superficial fuera reducida, la fuerza de gravedad haría con que la gota modifique su forma, de esférica tendría la tendencia de soltarse sobre la superficie, Esta reducción de tensión entre dos líquidos no miscibles es obtenido por el empleo de agentes tensioactivos.

Así los tensioactivos son sustancias que, en pequeñas concentraciones reducen de forma apreciable la tensión superficial de la fase acuosa o la tensión interfacial entre dos líquidos no miscibles, acutando como barreras interfaciales, permitiendo de cierta forma la estabilidad de la emulsión.

#### **5.4.2. Posibilidades para vencer o disminuir la Tensión Interfacial**

##### **5.4.2.1. Teoría de formación del Film**

Por la tendencia de los emulsificantes para disolver su fracción apolar en la fase oleosa y la parte hidrófila en la fase acuosa, se forma entre el aceite y agua una capa que es considerada como una tercera fase que envuelve a la fase dispersa para evitar su coalescencia.

Esta teoría está estrechamente ligada a la estabilidad de la emulsión que dependerá del tiempo de durabilidad, en función de la concentración de los agentes emulsificantes y de su homogeneidad.

#### **5.4.2.2. Teoría de la Cuña**

Esta teoría está relacionada al volumen de la molécula de emulsificante porque el espacio requerido por la parte hidrófila y la parte lipófila es diferente según su solubilidad. La parte hidrosoluble del emulsificante es hidratada y requiere entonces de un espacio mayor. Debido al mayor espacio necesario el emulsificante principalmente hidrófilo llega a la curvatura de la película y al envolvimiento de la gota de aceite. Esta teoría, en gran parte tiene carácter hipotético y es aplicable sólo para emulsiones tipo O/A, debido al aumento de volumen de todas las moléculas del tensioactivo o una parte de ellas (3, 14)

### **5.5. TECNOLOGÍA**

#### **5.5.1. Proceso de Fabricación**

Son varios los métodos para la fabricación de emulsiones, sin embargo, de manera general la obtención de una emulsión depende de un factor mecánico como la agitación de dos líquidos para conseguir la distribución de una fase en la otra. La acción mecánica debe ser complementada con la presencia de un agente emulsificante que actuaría con doble finalidad: facilitar la dispersión y evitar una rápida coalescencia. La agitación puede ser manual o utilizando procedimientos mecánicos como los homogenizadores, todo dependiendo de la tensión interfacial entre las dos fases.

Los métodos de preparación se diferencian entre sí en el tipo y modo en que el emulsificante será adicionado en las fases.

### **5.5.1.1. Orden de adición de las fases**

Básicamente, se debe tener en cuenta dos consideraciones en la preparación de una emulsión. La primera se refiere al orden de adición de las fases. Para las emulsiones A/O es preferible agregar a la fase acuosa la fase oleosa bajo agitación. Para productos con orientación O/A se emplea comúnmente el método análogo, agregando el aceite a la fase acuosa, sin embargo, se puede preferir algunas veces un método de inversión. Esto implica la adición lenta de la fase acuosa a la fase oleosa, creándose inicialmente una emulsión A/O. A un determinado volumen de la fase acuosa se producirá una inversión de la emulsión para una emulsión O/A y se puede entonces agregar rápidamente el resto de la fase acuosa. Las emulsiones preparadas por este método poseen un tamaño menor de gotículas y son usualmente más estables. En consecuencia, es posible usar una menor cantidad de emulsificante, de manera que esta técnica resulta ser económicamente más atractiva.

La segunda consideración se refiere a un aumento en la temperatura de las fases. En emulsiones que contienen materiales cerosos o semisólidos en la fase oleosa, se debe utilizar calor. Se debe calentar las fases, por lo menos 5°C por encima del punto de fusión del ingrediente con más alta temperatura de fusión. La segunda fase debe ser calentada otros 2 ó 3 grados centígrados más, para compensar el enfriamiento durante el proceso de adición.

Una vez formada la emulsión, la velocidad de enfriamiento puede ser de primordial importancia, especialmente si contiene elevada concentración de materiales con elevado punto de fusión. Para lociones, se recomienda agitar hasta que se enfríen aproximadamente hasta la temperatura ambiente. Con respecto a las cremas, puede ser poco práctico realizar la mezcla por debajo del punto de fusión de gelificación o solidificación de todos los componentes de la fase oleosa, debido al aumento de la viscosidad del producto y de una tendencia incrementada a la separación.

Una vez que enfría el sistema, el producto obtenido necesita ser uniformizado pasando por un homogenizador (3, 15, 16)

#### **5.5.1.2. Medio Técnico Utilizado**

No hay duda, que de acuerdo con la cantidad de emulsión a ser preparada, se escogerá el medio técnico adecuado; es así que para pequeñas cantidades utilizamos los medios de agitación manual, donde la mezcla es triturada contra las paredes del utensilio, fraccionando la fase interna en la fase externa. En mayor cantidad, utilizamos recipientes que igualmente provocan este fraccionamiento, normalmente utilizando agitadores eléctricos.

En todos los casos de emulsificación, inclusive cuando es utilizada la agitación manual se debe considerar el grado de agitación a la es sometida, porque de esa dependerá en parte el aspecto y la estabilidad de la emulsión (15).

### **5.6. AGENTES TENSIOACTIVOS**

Son denominados como agentes tensioactivos, todas aquellas sustancias que, colocadas en solución son capaces de modificar las propiedades superficiales del disolvente (8).

La actividad superficial de estos agentes se debe a su doble naturaleza: polar (hidrófila), y no polar (hidrófoba). La primera está constituida por uno o varios grupos funcionales, cuya estructura condiciona a la afinidad por el agua (carboxilos, oxidrilos, grupos amínicos, sulfúricos y sulfónicos); la segunda está formada por una cadena alifática grasa que puede estar o no unida a núcleos aromáticos, en general de 8 a 18 átomos de carbono con o sin dobles ligaduras.

Esquemáticamente la parte lipófila e hidrófila están representadas como en la figura 4.

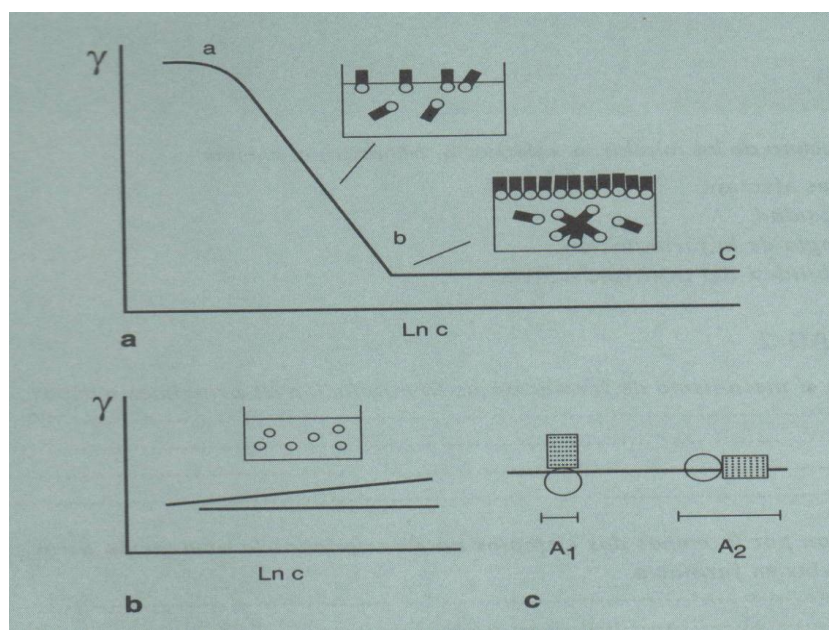
De acuerdo a su naturaleza y concentración estos agentes tendrán comportamientos diferentes en el agua. En algunos casos las moléculas tienden a migrar hasta la superficie de la solución y originar allá películas, fenómeno que manifiesta la incompatibilidad de la cadena lipofílica del tensioactivo en el agua. En otros casos las moléculas o iones del tensioactivo se distribuyen en la superficie de separación de las fases (interfase), con la parte hidrófila dirigida hacia el agua y la parte lipófila orientada para el líquido graso, resultando así, que la concentración del tensioactivo es mayor en las interfases que en la masa de la propia solución.

**FIGURA 4 - Representación gráfica de una Molécula de tensioactivo**



FUENTE: <http://patentados.com/invento/emulsionantes.html>

**FIGURA 5 - Orientación ideal de las moléculas  
De un tensioactivo en agua**



FUENTE: UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITAN

### 5.6.1. Concentración Micelar Crítica (c.m.c.)

Cuando la concentración del tensioactivo aumenta, los iones se distribuyen formando micelas (agregados coloidales), hasta llegar a un tamaño límite. En caso contrario, cuando se disminuye la concentración del tensioactivo, los iones o moléculas libres predominan sobre las micelas, aumentando en consecuencia la tensión superficial.

El fundamento de la formación de micelas se basa en el acto de que al disolverse los tensioactivos en agua, las moléculas se van concentrando en las interfases aire/líquido, sólido/sólido y líquido/líquido, hasta ocupar todas las superficies disponibles. A partir

de ese instante las moléculas que permanecen disueltas en el seno del líquido pasan a agruparse de forma ordenada formando micelas (1, 17).

La concentración a partir de la cual se forman las micelas se denomina “concentración micelar crítica” (c.m.c.). La c.m.c. en general, no excede a 1g/l, para la mayoría de los agentes tensioactivos, habiendo casos en que puede exceder a 20g/l (17).

La concentración micelar crítica es de importancia fundamental en el estudio de las soluciones de tensioactivos. En concentraciones por debajo de la c.m.c. se comportan de acuerdo con los principios físicoquímicos de las soluciones. Por encima de la concentración micelar crítica ocurren desvíos considerables, en relación a estos principios y la adición de electrolitos a estas soluciones de tensioactivos se reduce el valor de la c.m.c. (8, 17).

### **5.6.2. Clasificación de los Compuestos Tensioactivos**

La clasificación de los compuestos tensioactivos puede ser realizada de acuerdo a los siguientes criterios, constitución química, características de aplicación y procedencia, siendo el primero el más importante (2, 3).

#### **5.6.2.1. Constitución Química**

En cuanto a la estructura química de los emulsificantes se subdividen en tres subgrupos: emulsificantes primarios o verdaderos; emulsificantes secundarios o estabilizantes y emulsificantes insolubles.

Los primarios son todos aquellos que actúan directamente sobre la tensión superficial, y son por eso los únicos que facilitan simultáneamente la obtención de la emulsión y ayudan con más fuerza en su estabilidad; contrariamente los secundarios, por sus débiles propiedades emulsificantes, cuando son utilizados separadamente casi no tienen acción sobre la tensión superficial, y cuando son asociados a un agente primario apenas se limitan a ayudar para aumentar la estabilidad del producto por medios mecánicos.



### 5.6.2.1.1. Emulsificantes Primarios

En el agua los emulsificantes verdaderos pueden o no, presentar disociación electrolítica. Según este comportamiento tenemos respectivamente tensioactivos iónicos o no iónicos.

En los tensioactivos iónicos, su carácter es determinado por la naturaleza del radical hidrofílico.

- a) ANIÓNICOS – Su radical hidrofílico es un anión. De los agentes tensioactivos aniónicos disponibles, los de uso más difundido como emulsificantes son: jabones, sulfatos de alquilo y fosfatos. Los jabones sódicos y potásicos, junto con los jabones de aminas alcalinas, tal como la trietanolamina, se usan para producir emulsiones O/A. En general se forman “in situ”, reaccionando el ácido graso de la fase oleosa con el álcali o base orgánica de la fase acuosa. Sin duda el más común es el jabón de estearato de trietanolamina. Menos difundido en la actualidad es el uso de jabón sódico tradicional de los ácidos grasos presentes en la cera de abejas. Los otros constituyentes de la cera de abeja, ésteres en la mayoría, actúan como estabilizadores de la emulsión (8).

Para producir emulsiones O/A también se usan sulfatos de alquilo, tales como el sulfato de cetil sódico. Para obtener un sistema estable con el uso de sulfatos de alquilo en menor grado con jabones, es necesario incorporar un compuesto polar soluble en aceite, tal como el alcohol cetílico o colesterol. Esto da como resultado una capa interfacial mixta con mayor estabilidad que una capa simple. Actualmente, entre los emulsificantes de tipo fosfato más comunes, se encuentran los ésteres derivados del ácido ortofosfórico y de los ácidos grasos polietoxilados.

Los emulsificantes aniónicos, especialmente los jabones tienden a inestabilizarse en condiciones de bajo pH en presencia de cationes polivalentes o agentes tensioactivos catiónicos (6, 8)

- b) **CATIÓNICOS** – Su radical hidrofílico es un catión. Son compuestos derivados de amonio cuaternario que se disocian en solución acuosa en la forma de iones orgánicos grasos cargados positivamente, a los cuales se debe la tensioactividad e iones negativos generalmente inorgánicos y de carácter no metálico responsables por la hidrosolubilidad (6).

Muchos de estos compuestos cuaternarios poseen propiedades bactericidas y son esenciales para la piel y el pelo debido a la formación de capas lipofílicas (6, 18).

La incorporación de un hidrocarbonato polar tal como el alcohol cetílico, es normalmente necesario para conseguir un sistema estable. En general los componentes cuaternarios producen emulsiones O/A, las cuales en condiciones alcalinas son inestables.

- c) **NO IÓNICOS** – No poseen carga. La porción hidrófoba, que puede ser un alquil, alquilario o una silicona, se une a la porción hidrófila de la molécula, la cual puede ser un alcohol simple o un poliol, tal como la glicerina o el sorbitol, un amino glicol tal como la dietanolamina, o un poliglicol como el polietilenglicol o un polipropilenoglicol. Los emulsificantes no iónicos van desde compuestos dispersables principalmente solubles en aceite, apropiados para la producción de emulsiones A/O, hasta compuestos dispersables principalmente solubles en agua. En un sistema emulsificante es común utilizar ambos, un hidrófilo y un lipófilo, para obtener una capa interfacial más rígida y una máxima estabilidad. Los

emulsificantes no iónicos evitan en las emulsiones O/A, la coalescencia de la fase dispersa debido principalmente a un procedimiento estérico (3, 8).

Los alcoholes de lanolina distribuidos en la naturaleza como fitoesteroles y zoesteroles son utilizados por su alto porcentaje de lanolina como emulgentes no iónicos.

- d) ANFÓTEROS – Se comportan como aniónicos o catiónicos en función del pH de la solución. Estos compuestos son aniónicos a un pH alto y catiónicos a un pH bajo, teniendo un punto isoeléctrico a un pH aproximadamente neutro en que se comportan como no iónicos. En estas circunstancias tanto su solubilidad, como su actividad en la superficie y poder emulsionante son mínimas.

Ejemplos de estos emulsionantes son la lecitina y gelatina. Se produce poca descomposición por hidrólisis, y son muy sensibles a los microorganismos. El uso de agentes anfóteros en emulsiones cosméticas no es muy común (3).

#### **5.6.2.1.2. Emulsificantes Secundarios**

Actúan como estabilizadores y son mucílagos de diferentes procedencias, cuya actividad se fundamenta en la propiedad gelificante responsable de la elevación de la viscosidad de la fase externa por procedimientos mecánicos. No son capaces de formar películas en la interfase (1, 19)

#### **5.6.2.1.3. Emulsificantes Insolubles (Partículas Finamente Divididas)**

Son sustancias que se utilizan en forma de polvo finamente dividido. Estos compuestos forman en parte geles inorgánicos y no se sabe si la estabilidad se da por acumulación del polvo en la interfase o por la elevación de la viscosidad de la fase externa. Como

ejemplo tenemos a la bentonita, silicato de magnesio y el hidróxido de aluminio (19, 20).

### **5.6.2.2. Características de Aplicación de los Tensioactivos**

En función de su aplicación, los tensioactivos son clasificados en tres grupos principales: emulsificantes, detergentes y humectantes. En algunos casos especiales, también pueden funcionar como dispersantes y solubilizantes (1, 9).

#### **5.6.2.2.1. Emulsificantes**

Son agentes promotores de emulsiones. Debido a la gran diversidad de características que pueden tener los dos líquidos constituyentes de la emulsión, se torna imposible la existencia de un emulsificante universal, y por tanto, para cada tipo de emulsión será necesario establecer a través de pruebas prácticas y cálculos, cuál es el emulsificante o sistema de emulsificantes que son más indicados para ese fin.

La evidente dificultad en realizar pruebas de un gran número de emulsificantes, toda vez que se prepara una emulsión, generó la necesidad de la creación de sistemas que permiten el establecimiento de emulsificantes más indicados para una determinada emulsión. El sistema más difundido es el de la determinación del “equilibrio hidrófilo – lipófilo” (HLB). (12, 21)

#### **5.6.2.2.2. Detergentes**

Son agentes que favorecen o promueven el proceso de remoción de residuos de una superficie transformándose de lipófilo en hidrófilo. El efecto detergente es el resultado de mecanismos tales como emulsificante, dispersante, humectante y solubilizante para arrastrar los residuos de suciedad.

### **5.6.2.2.3. Dispersante**

Es el tensioactivo utilizado para mantener partículas sólidas homogéneamente distribuidas en medio líquido. Los tensioactivos no crean por si mismos la dispersión, mas si reducen la energía necesaria para se que forme la dispersión que generalmente por agitación se consigue este fenómeno.

Las gotículas dispersas son cargadas negativamente por efecto de la ionización de las moléculas del tensioactivo situadas en la interfase. Como los sustratos de emulsión están cargados negativamente las partículas son repelidas, fenómeno que consigue mantener a las partículas en dispersión constante. De manera general producen este efecto los tensioactivos aniónicos, siendo que los no iónicos poseen un poder dispersivo menor (1, 17).

### **5.6.2.2.4. Solubilizante**

Es el agente que promueve la solubilización de sustancias poco solubles. Las moléculas poco solubles se adsorben a nivel de las micelas del tensioactivo, fundiéndose o alineándose entre las cadenas grasas de las mismas y para producir el efecto solubilizante, naturalmente se necesita de un tensioactivo cuya concentración sea superior a la concentración micelar crítica.

El efecto solubilizador micelar se da más frecuentemente en los tensioactivos no iónicos que por naturaleza son más solubles en los lípidos que los iónicos (15, 17).

## **5.7. EQUILIBRIO HIDRÓFILO-LIPÓFILO**

Actualmente se conoce un sistema para seleccionar emulgentes, es el sistema HLB tiene dos grandes propósitos, ayudar a elegir el emulsificante correcto para un sistema

aceite/agua y permite asignar un número entre 0 y 20 a los componentes de la emulsión para relacionarlos a los distintos emulsificantes y así hacer fácil la elección del mismo (18). Es un valor que indica la solubilidad en agua o aceite de un emulsificante, y por lo tanto indica que emulsión se tenderá a formar. La escala original del HLB va de 1 a 20, aunque algunos emulsionantes tienen valores mayores. El valor de HLB es quizás el criterio más empleado para clasificar y emplear emulsificantes; aquellos con HLB bajos (menor a 8) muestran mayor solubilidad en aceite y son por ello más efectivos para preparar emulsiones W/O; por el contrario, los emulsificantes con HLB alto (mayor a 14) son más solubles en agua y por lo tanto se recomiendan para preparar emulsiones O/W. (1, 3)

Fue Griffin (21) quien introdujo en 1949 el concepto de “equilibrio hidrófilo – lipófilo”, EHL o HLB (como es conocido universalmente), para los emulsificantes, con la finalidad de facilitar el uso de los mismos que hasta hace poco, sólo era posible determinar mediante una serie de ensayos.

El método HLB (21, 22) representó la primera forma organizada y la más común de abordar la selección de emulsificantes. Este sistema se basa en la determinación del balance entre los grupos polares y no polares de un tensioactivo, bien como del balance entre polaridades de los líquidos a ser emulsionados.

El HLB es un número que predice cual emulsificante es el más indicado para una determinada emulsión, y es calculado de acuerdo con una serie de fórmulas. Por motivos de conveniencia, Griffin creó una escala numérica que va de 0 hasta 20, para emulsificantes no iónicos (fig. 4), la escala va de 0 a 20, donde en la parte superior de la escala, con valores de 7 a 18 los tensioactivos son hidrofílicos y actúan como agentes solubilizantes, detergentes y emulsificantes O/A. Los tensioactivos solubles en aceite, con bajos valores de HLB como por ejemplo de 3 a 6, actúan como emulsificantes A/O y agentes antiespumantes (21, 22, 23)

Para calcular el valor del HLB de las diferentes sustancias, se pueden utilizar las siguientes relaciones:

- a) De acuerdo a su estructura química (14)

**Ecuación 1**

$$\text{HLB} = 20 (1 - S/A)$$

donde: S = Índice de saponificación

A = Índice de acidez del ácido graso

Esta relación sirve para ésteres de ácidos grasos de alcoholes polihidroxilados como el monoestearato de glicerilo.

- b) Para sustancias donde no es posible obtener índice de saponificación tales como los derivados de lanolina, el HLB se calcula a partir de:

**Ecuación 2**

$$\text{HLB} = (E + P)/5$$

donde: E = % en peso de las cadenas de óxido de etileno

P = % en peso de grupos alcohólicos polivalentes (glicerol o sorbitol) en la molécula

- c) De acuerdo a los grupos hidrófilos y lipófilos, Attwood y Florence (18) indican que Davies y Rideal contribuyeron con la siguiente ecuación:

**Ecuación 3**

$$HLB = (B1) - (B2) + 7$$

donde: B1 = Valor de Grupos hidrofílicos

B2 = Valor de grupos lipofílicos

Esta fórmula no es aplicable para isómeros, estereoisómeros y combinaciones insaturadas.

- d) Para mezclas de tensioactivos, el HLB de una mezcla de tensioactivos conteniendo una fracción f de A y (1 - f) de B tiene un significado algebraico de 2 valores de HLB calculado por la siguiente relación (8).

**Ecuación 4**

$$HLB_M = fHLB_A + (1 - f) HLB_B$$

O también se puede calcular, de acuerdo a la siguiente ecuación:

**Ecuación 5**

$$HLB_M = (A/100 * HLB_A) + (B/100 * HLB_B)$$



Por motivos no explicables por el sistema HLB, se observó que mezclas de tensioactivos proporcionan emulsiones mucho más estables, en oposición a aquellas con un tensioactivo simple (24).

- e) Una última relación estudiada para la determinación del HLB es la ecuación de HLB requerido, a partir del parámetro de solubilidad (24).

**Ecuación 6**

$$HLB = ((PS + 7)/8)$$

donde: PS = Parámetro de solubilidad

Esta ecuación tiene la ventaja sobre las demás, porque es utilizada para cualquier sustancia que tenga parámetro de solubilidad, encontrándose tabulados los datos PS (23, 26).

**FIGURA 6 – Sistema HLB creada por Griffin**

HLB	USOS
4-6	Emulsificante (agua en aceite).
7-9	Humectante.
8-18	Emulsificante (aceite en agua).
13-15	Detergente.
15-18	Solubilizante.

FUENTE: <http://patentados.com/invento/emulsionantes.html>

## 5.8. FACTORES DE ESTABILIDAD

Becker, en el libro de Attwood y Florence, demostró que las propiedades físicas de una emulsión y su estabilidad no pueden ser estudiadas separadamente, puesto que la inestabilidad de una emulsión se manifiesta por los cambios de las propiedades físicas del sistema disperso, tales como heterogenicidad del tamaño de las gotículas, sus propiedades reológicas, densidad de las fases, carga eléctrica de las partículas, concentración del agente emulsificante, viscosidad de la fase externa y adición de estabilizadores (14).

En vista que todas las emulsiones tienden a separarse con el tiempo, fenómeno que constituye un gran inconveniente para sus uso, tanto por la modificación de sus característica organolépticas, como por el acto de que muchas veces estos cambios alcanzan de manera sensible la efectividad de sus constituyentes, por tanto se hace necesario estudiar los factores que afectan esa estabilidad (25).

Entre los factores más importantes en la estabilidad de las emulsiones están los que siguen:

### 5.8.1. Tamaño de las Partículas

Por la acción de la gravedad y según la densidad de la fase dispersa en relación a la fase continua, los glóbulos de una emulsión tienden a depositarse o a fluctuar. La fuerza ascendente o descendente está determinada por la ecuación física:

#### Ecuación 7

$$F = 4/3 r^3 (d_2 - d_1)g$$

Donde:  $(4/3r^3)$  = Volumen del glóbulo

$d_1$  = Densidad de la fase interna

$d_2$  = Densidad de la fase externa

$g$  = Gravedad

De esta relación se deduce que las emulsiones son tanto más estables, cuanto menor es el tamaño de las partículas de la fase dispersa, esto es porque la estabilidad aumenta con el grado de dispersión, porque cuando el diámetro es menor, la fuerza impulsora llega a acumularse y éstas adquieren movimiento browniano que es un factor de dispersión permanente (7).

### **5.8.2. Densidad de las Fases**

Cuanto más afectadas sean las densidades de las fases, más inestable tenderá a ser una emulsión, porque debido a esas diferencias de densidades las gotículas de la emulsión tendrán tendencia a fluctuar o sedimentar (7).

### **5.8.3. Carga Eléctrica de las Partículas**

Teóricamente todos los tensioactivos pueden actuar como estabilizadores de las emulsiones, en virtud de mecanismos eléctricos. En este fenómeno tiene importancia la concentración, mas, a partir de una determinada concentración de tensioactivo, la presencia de un exceso de micelas cargadas disminuye la estabilidad por frenar las repulsiones mutuas de las partículas dispersas (5).

### **5.8.4. Concentración de la Fase Interna**

En concentraciones muy elevadas las partículas dispersas están muy cerca y existe el riesgo de que entren en contacto por las fuerzas de cohesión que tienden a mantenerlas unidas (fuerzas de Van der Waals), En concentraciones muy bajas, los choques entre las

mismas, debido al movimiento browniano, son extremadamente violentos. Por eso las concentraciones de la fase interna con de orden de 30% - 60%

#### **5.8.5. Viscosidad de la Fase Externa**

La viscosidad es directamente proporcional a la estabilidad e inversamente a la temperatura. La velocidad de separación de una gota de la fase dispersa está dada por la ecuación de Stokes (7):

#### **Ecuación 8**

$$V = \frac{2r^2 (d_1 - d_2) g}{9\eta}$$

En la práctica, para conseguir este efecto en las emulsiones O/A se busca adicionar sustancias de tipo coloidal. En las emulsiones A/O se procura utilizar grasas sólidas que actúan como emulgentes y otros espesantes específicos.

También el grado de dispersión y la concentración de la fase interna aumentan la viscosidad de las emulsiones (1, 16)

#### **5.8.6. Adición de Estabilizantes**

Los Estabilizantes actúan sobre las interfase ayudando en la estabilidad de las emulsiones por aumento de la consistencia de la película del emulsificante que rodea los glóbulos y también por la acción lubricante sobre el filme, creando una barrera protectora y aumentando de esta manera el deslizamiento e impidiendo el contacto directo entre las gotas de la fase dispersa (27).

## **5.9. ESTABILIDAD DE LAS EMULSIONES**

Existen tres procesos distintos importantes por los cuales las emulsiones se desestabilizan. Ellos son la “quiebra”, “formación de cremado o sedimentación” y “floculación”.

Cuando las emulsiones se quiebran, las pequeñas gotas iniciales de la emulsión se unen espontáneamente para formar gotas mayores. Este proceso es denominado coalescencia, y lleva principalmente la formación de dos capas líquidas separadas (28).

La formación de cremado es la separación de las gotas dispersas, a partir de la fase continua, bajo la acción de la gravedad. Las gotas no coalescen cuando ellas se tocan. Si el medio disperso fuera menos denso que la fase continua, la emulsión sedimentará. Ocurrirá inevitablemente la formación de cremado o sedimentación en cualquier emulsión diluida, de acuerdo con la ley de Stokes, en caso que las fases no presenten exactamente la misma densidad. La formación de cremado es, por tanto, una simple forma de inestabilidad, que es mejor resuelta con la adición de espesantes que confieren reología adecuada y, por tanto, aumenta la viscosidad de la fase acuosa.

La floculación es la adhesión mutua de las gotas para formar una red tridimensional sin coalescencia. La floculación generalmente es un precursor de coalescencia (4, 8).

## **5.10. MÉTODOS PARA DETERMINAR LA ESTABILIDAD**

La medida de la estabilidad de las emulsiones se basa en la determinación de las variaciones del grado de dispersión, a través del tiempo, así como de la concentración de la fase interna en las distintas zonas. Para realizar estos ensayos, previamente se necesita envejecer el sistema emulsivo (29).

### **5.10.1. Envejecimiento**

Se puede conseguir este objetivo por distintos procedimientos, los más importantes se indican a continuación:

#### **5.10.1.1. Efectos Térmicos**

Para simular las influencias térmicas, se utilizaron tres grupos de muestras, uno de los cuales se conserva a temperatura elevada y constante, generalmente 50°C; el otro a temperatura ambiente, y el tercer grupo se somete a variaciones alternadas de temperatura, que oscilan según la naturaleza del producto.

#### **5.10.1.2. Centrifugación**

Cuando las emulsiones son o se supone de gran estabilidad, se busca su envejecimiento artificial o acelerado por el método de centrifugación, proceso mediante el cual se someten las emulsiones a aceleraciones superiores a la gravedad, precipitándose así la separación de las fases.

Para este fin se utilizan varias muestras de emulsiones, las cuales son centrifugadas en diferentes movimientos de rotación y tiempos (28, 29).

#### **5.10.1.3. Termo-ópticos**

Se someten las emulsiones muestras a temperatura de 50°C bajo radiación de luz ultravioleta por 10 horas (29).

## **5.10.2. Medida del Grado de Dispersión**

### **5.10.2.1. Apreciación Macroscópica**

En muchos de los casos, la observación meramente visual de las muestras nos indica la falta de estabilidad de la emulsión, en general, ocurre en emulsiones poco estables, en las que se aprecia el grado de separación de las fases a simple vista.

### **5.10.2.2. Apreciación Microscópica**

Para el caso de las emulsiones relativamente estables, sin separación aparente de fases y dentro un período moderado de tiempo, como ocurre en cosméticos o productos farmacéuticos, debe procurársela medida del tamaño de las partículas y su concentración por unidad de superficie en distintas zonas del líquido emulsivo.

Los valores obtenidos para las muestras recién preparadas son anotados. A continuación, después del envejecimiento de las muestras se toman alícuotas en distintas alturas y se hacen nuevas determinaciones que son comparadas con los datos obtenidos al inicio de la prueba (30).

### **5.10.2.3. Conductividad Eléctrica**

La medida de las cargas eléctricas extraordinariamente pequeñas de las partículas es un dato indicativo de su tamaño. Este aumento que experimentan los glóbulos con el tiempo, motiva variaciones sensibles en la constante dieléctrica de una emulsión y, por consiguiente la determinación de ésta traduce el grado de dispersión en el sistema en estudio.

#### **5.10.2.4. Viscosidad**

Como la viscosidad aumenta con el grado de dispersión, es necesario determinar su medida.

En el caso de las emulsiones fluidas, las determinaciones pueden realizarse en un viscosímetro de Ostwald; para las de media viscosidad se puede emplear el de Engler; y para los sistemas consistentes, viscosímetros de fluctuación (7, 19)

#### **5.10.2.5. Método Fotométrico**

Estos métodos fotométricos están especialmente indicados para emulsiones cuyas partículas son demasiado pequeñas para su examen microscópico. Y a través de fórmulas que relacionan directamente el grado de dispersión con la densidad óptica donde la concentración de la fase interna es inversamente proporcional al diámetro medio de las partículas (31).



## **VI. DISEÑO METODOLÓGICO**

Con el objetivo de demostrar, todo aquello que fue desarrollado con relación a la preparación y estabilidad, pasamos a estudiar, en la práctica los factores que determinan efectos reales sobre su estabilidad como:

- a) HLB de la fase oleosa
- b) Viscosidad y densidad
- c) Efecto térmico
- d) Influencia del pH y electrolitos
- e) Agitación
- f) Observación microscópica

### **6.1. INSTRUMENTOS Y MATERIALES**

- Balanza analítica AND GR-200
- Mezclador de hélice Lightnin Arno
- Centrífuga Slander
- Viscosímetro de Ostwald MD-02
- Microscópio Olympus BH2
- Estufa
- Material volumétrico de vidrio SHOT DURAN (pipetas, vasos de precipitado, matraces y varillas)

### **6.2. MATERIAS PRIMAS UTILIZADAS**

- Aceite de semillas de uva, provista por Tar viñedo (A2 Tomatitas)
- Oleth 3; Oleth 10; Oleth 20 (Volpo 3; Volpo 10; Volpo 20) (HLB: 6,6 ; 12,4 ; 15,3)

- Polisorbato 80 (Tween 80) (HLB 15)
- Carbopol provisto por Telchi SRL.
- Trietanolamina provista por Telchi SRL.
- Agua purificada de uso farmacéutico AUF, provista por Droguería Inti.

### **6.2.1. Aceite de Semillas de Uva**

El aceite de semillas de uva es utilizado en Europa desde 1930, como comestible. Alemania, Francia, Italia, Argentina y Chile fueron los primeros países en beneficiarse con las semillas de uva, siendo que, los mayores productores de aceite de semillas de uva son EE.UU., España e Italia.

El aceite es obtenido por prensado en frío de las semillas descuartizadas de “Vitis vinífera”, sin embargo también se puede obtener empleándose solventes, pero, el proceso de prensado es el que ofrece un material de mayor calidad, para su empleo en la industria cosmética.

El aceite obtenido es un líquido verdoso claro. Transparente, inodoro, insípido que además de poseer elevados tenores de tocoferol y ácidos grasos, también posee un índice de iodo elevado.

Los tenores de de aceite obtenido, según algunos factores, como la variedad de uvas, el grado de maduración, el tamaño de las semillas. De manera general se admite un promedio de 14,78% en las uvas rosada y negra; y 13,89% en las blancas, sobre el peso total de las semillas.

El aceite de semillas de uva pasó a tener mayor importancia a partir del momento en que quedó demostrado que es rico en tocoferol (Vitamina E), principalmente en la forma de alfa tocoferol. Los análisis revelan también la presencia de ácidos grasos, entre los

cuales está el ácido linoleico que es un ácido graso esencial para el hombre y que está en pequeñas concentraciones en otros aceites comúnmente usados como el aceite de almendras dulces. La importancia de la Vitamina E es mayor cuando se sabe que la misma es un antioxidante, protegiendo a las demás vitaminas, principalmente la Vitamina A.

Por sus excepcionales cualidades en relación a los demás aceites vegetales es empleado en las Industrias de alimentos, farmacéutica y cosmética.

### **6.2.2. Tensioactivos**

Son compuestos que disminuyen la tensión interfacial y forman una película en la interfase. Este tipo de compuestos se usan para promover la emulsificación durante la manufactura. Para controlar la estabilidad durante la vida de anaquel del producto. Tienen dos funciones generales: a) Reducir la tensión entre los líquidos a ser emulsificados y b) Prevenir la coalescencia de las gotas dispersas. (28)

#### **6.2.2.1. Volpos**

Los productos de la serie Volpo son tensioactivos no iónicos preparados a partir de alcohol oleílico destilado con varios grados de etoxilación. El número que sigue a la palabra Volpo indica el número de moles de óxido de etileno que combinan con un mol de alcohol oleílico.

La serie Volpo, siendo no iónica, es compatible con prácticamente todos los agentes aniónicos y catiónicos y con los ésteres actualmente usados por la industria, pudiendo ser libremente mezclados con ellos para la producción de efectos especiales de consistencia, extensibilidad, emulsificación y estabilidad.

El HLB calculado para el Volpo 3 es 6,6; para el Volpo 10 es 12,4 y para el Volpo 20 es 15,3.

Los Volpos generalmente son solubles en alcoholes, cetonas, en la mayoría de los solventes clorados y aromáticos. El Volpo 3 es soluble en aceite mineral y otros aceites no polares e insoluble en agua. En cambio, los Volpos 10 y 20 son insolubles en aceites minerales y otros solventes orgánicos no polares, pero solubles en agua.

Los Volpos son estables en soluciones que contienen iones metálicos, ácidos y álcalis, tensioactivos catiónicos y aniónicos. Son específicamente recomendados para usos en las siguientes preparaciones cosméticas:

- Emulsificantes en cremas y lociones
- Agentes gelificantes
- Solubilizantes para bromoácidos (Volpo 3)
- Agentes de dispersión para aceites de baño (Volpo 3)
- Emulsionantes para onduladores a frío y depilatorios
- Solubilizantes para esencias
- dispersor de colorantes en productos de maquillaje

#### **6.2.2.2. Tween 80**

Denominado también monooleato de polioxietileno sorbitano. Es un mono ester del ácido oleico con sorbitano, tiene cadenas laterales de poliosietilenoglicol (20 unidades de óxido de etileno por molécula)

El Tween 80 es un líquido oleoso, amarillo, soluble en agua y en aceites vegetales y minerales. Buen emulsificante de emulsiones aceite en agua y dispersante, con

equilibrio hidrófilo lipófilo (HLB) de 15. Se utiliza en emulsiones, cremas y como agente humectante para polvos hidrófobos (34).

### **6.2.2.3. Carbopol**

Denominado también carboxipolimetileno, es una resina constituida de polímeros de ácido acrílico hidrosoluble, que se presenta como polvo fluente y seco. A los grupos carboxílicos contenidos en los polímeros se debe la mayoría de las ventajas de su empleo. Las resinas de Carbopol tienen un peso equivalente medio de 76.

Existen cinco diferentes tipos de resinas de Carbopol, que se distinguen por el grado de polimerización. Entre ellos el 934 es el más utilizado en las industrias Farmacéutica y Cosmética.

Estas resinas de Carbopol son empleadas para espesar, originando una marcada y amplia gama de viscosidades; suspender ingredientes no solubles y estabilizar emulsiones, proporcionando altas viscosidades a concentraciones bajas. Sin embargo han sido utilizados primariamente en sistemas acuosos con o sin neutralización.

A pesar de tener propiedades fisicoquímicas muy semejantes, estas resinas difieren en cuanto a su actuación, así en dispersiones acuosas a 1% presenta un pH de 2,5 – 3; y en dispersiones acuosas a 0.5% tiene un pH comprendido entre 2,7 – 3,5 (35).

En sistemas acuosos el mejor procedimiento para conseguir el espesamiento es neutralizar la resina de Carbopol con bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o las aminas de peso molecular bajo y las alcanolaminas.

Las dispersiones acuosas de Carbopol pueden conseguirse por simple agitación, siendo incompatibles con iones de zinc y bismuto, así como ácido benzoico y benzoatos (34, 36).

#### **6.2.2.4. Trietanolamina**

Es un producto que contiene una mezcla de monoetanolamina, dietanolamina y cerca de 75% de trietanolamina. Es un líquido incoloro o amarillo, viscoso e higroscópico. Tiene leve olor amoniacal o aminado. Miscible con agua, etanol, glicerina y acetona; poco soluble en benceno, éter y aceites. Siendo expuesto a la luz oscurece y se combina fácilmente con sales, es muy útil como emulsionante de aceites minerales o vegetales, pues pueden dar sales fácilmente con ácidos grasos. En esta forma es un emulsificante aniónico.

En el presente trabajo la trietanolamina es utilizada para neutralizar la resina de Carbopol y conseguir de esa manera el espesamiento. La neutralización ioniza la resina de Carbopol y genera cargas negativas en la cadena del polímero. La repulsión entre cargas del mismo signo da lugar al “estiramiento” de la molécula, formando una estructura de mayor extensión. Esta reacción es rápida y origina un espesamiento instantáneo (34, 35).

### **6.3. MÉTODO DE PREPARACIÓN**

#### **6.3.1. Efecto del HLB**

Generalmente para determinar los valores de HLB<sub>r</sub> de los aceites vegetales (y otros), es necesario conocer los valores de HLB de los tensioactivos que vamos a utilizar en la práctica. La bibliografía consultada indica que los aceites vegetales deben tener un HLB<sub>r</sub>

comprendido entre 7 y 12 (15), dato que sirve como punto de referencia en el presente trabajo, para buscar el índice requerido correspondiente al aceite de semillas de uva. En el desarrollo de la investigación, se espera que la mezcla de emulsionantes utilizados para preparar las emulsiones deben presentar ese valor aproximado.

Para este fin preparamos con los diferentes tensioactivos varias series de emulsiones, buscando entre todas ellas la más estable, tomando como referencia un período de 24 horas, después de ser sometidas a centrifugación de 4000 rpm, por 20 minutos.

En seguida se buscó mantener la estabilidad de la emulsión por un período mayor que 24 horas, utilizándose concentraciones mínimas de emulsificantes capaz de originar emulsiones con buena estabilidad.

Preparadas las emulsiones se efectuó el control de estabilidad, considerándose el valor de HLB conveniente, la influencia del pH y de las diferentes temperaturas, la viscosidad, las condiciones de agitación durante su preparación como también la conservación.

Finalmente se procedió a una apreciación microscópica del tamaño y forma de las gotículas de la emulsión.

### **6.3.2. Determinación del HLB del Aceite de Semillas de Uva**

Se prepararon una serie de emulsiones tipo O/A, conteniendo 10 g de aceite de semillas de uva, 5 g de una mezcla de emulsificantes (Tween 80 y Volpo 3) en proporciones variables de los mismos y agua purificada hasta completar los 100g.

Todas las emulsiones fueron obtenidas con ayuda de un mezclador de hélice Lightnin; la fase oleosa, en la temperatura de 70°C, fue adicionada a la fase acuosa, a 75°C. bajo

agitación de 45 rpm durante los primeros 5 minutos, aumentándose las rotaciones hasta 50 rpm, manteniendo la agitación hasta temperatura ambiente (Tabla 1).

Posteriormente fueron elaboradas otras 3 series de emulsiones en las mismas condiciones, variando apenas la mezcla de tensioactivos, cambiando Tween 80 – Volpo 3 por Volpo 3 – Volpo 10 (Tabla 2); Volpo 3 – Volpo 20 (Tabla 3); y Tween 80 – Volpo 3 – Carbopol.

### 6.3.3. Cálculo del HLB

Para calcular el HLB de todas las emulsiones preparadas, se sumó los valores de HLB de los tensioactivos con sus respectivas concentraciones. Los HLB de los tensioactivos fueron obtenidos de datos ya tabulados (24).

El HLB para cada emulsión fue calculado por la siguiente fórmula:

Considerando que el HLB de la emulsión = HLBr del aceite

#### Ecuación 9

$$\text{HLB} = (\%A * \text{HLB}_A)/100 + (\%B * \text{HLB}_B)/100$$

Donde: A = Tween 80

B = Volpo



**Tabla 1: Diferentes concentraciones de Tween 80 y Volpo 3 para evaluar el efecto HLB del aceite de semillas de uva**

Emulsificante				HLB		
Tween 80		Volpo 3		Tween 80	Volpo 3	Mezcla
g	%	g	%			
4,75	95,00	0,25	5,00	14,25	0,36	14,61
4,50	90,00	0,50	10,00	13,50	0,66	14,16
4,25	85,00	0,75	15,00	12,75	0,99	13,74
4,00	80,00	1,00	20,00	12,00	1,32	13,32
3,75	75,00	1,25	25,00	11,25	1,65	12,90
3,50	70,00	1,50	30,00	10,50	1,98	12,48
3,25	65,00	1,75	35,00	9,75	2,31	12,06
3,00	60,00	2,00	40,00	9,00	2,64	11,64
2,75	55,00	2,25	45,00	8,25	2,97	11,22
2,50	50,00	2,50	50,00	7,50	3,30	10,80
2,25	45,00	2,75	55,00	6,75	3,63	10,38
2,00	40,00	3,00	60,00	6,00	3,96	9,96
1,75	35,00	3,25	65,00	5,25	4,29	9,54
1,50	30,00	3,50	70,00	4,50	4,62	9,12
1,25	25,00	3,75	75,00	3,75	4,95	8,71
1,00	20,00	4,00	80,00	3,00	5,28	8,28
0,75	15,00	4,25	85,00	2,25	5,61	7,86
0,50	10,00	4,50	90,00	1,50	5,94	7,44
0,25	5,00	4,75	95,00	0,75	6,27	7,02

**Tabla 2: Diferentes concentraciones de Volpo 3 y Volpo 10 para evaluar el efecto HLBr del aceite de semillas de uva**

Emulsificante				HLB		
Volpo 3		Volpo 10		Volpo 3	Volpo 10	Mezcla
g	%	g	%			
3,25	65,00	1,75	35,00	4,29	4,34	8,36
3,50	70,00	1,50	30,00	4,62	3,72	8,34
3,75	75,00	1,25	25,00	4,95	3,10	8,05

**Tabla 1: Diferentes concentraciones de Volpo 3 y Volpo 20 para evaluar el efecto HLBr del aceite de semillas de uva**

Emulsificante				HLB		
Volpo 3		Volpo 20		Volpo 3	Volpo 20	Mezcla
g	%	g	%			
3,25	65,00	1,75	35,00	4,29	5,35	9,64
3,50	70,00	1,50	30,00	4,62	4,59	9,21
3,75	75,00	1,25	25,00	4,95	3,82	8,77

#### 6.3.4. Efecto de la Viscosidad y Densidad

Con la concentración necesaria de los emulsificantes para determinar el HLB requerido para la fase oleosa, en el presente trabajo se aprovechó también estudiar el efecto de la viscosidad. Para esta prueba se utilizaron concentraciones de orden creciente de Carbopol con la finalidad de aumentar la viscosidad y apreciar a que concentraciones se obtenían emulsiones sin separación de las fases, ni aspecto grumoso (2) (Tabla 7).

Juntamente con el Carbopol se utilizó trietanolamina para neutralizar el medio en una concentración de 1 parte de Carbopol por 1,5 partes de trietanolamina.

Después de haber verificado el efecto de la viscosidad y haber obtenido emulsiones estables con 3 valores diferentes (0,06; 0.08; 0.1) se determinó los efectos de los otros parámetros utilizando estas emulsiones como muestras. Para eso fue necesario comprobar su estabilidad en función del tiempo, usando el método de centrifugación a diferentes valores de rotación con el objetivo de promover el envejecimiento acelerado (29).

Las emulsiones fueron centrifugadas en las siguientes rotaciones: 3500; 4000; 10000; y 20000 rotaciones por minuto, con períodos de tiempo de 20 a 30 minutos respectivamente, con la finalidad de acelerar la separación de fases (29) (Tabla 8).

#### **6.3.4.1. Determinación de la Viscosidad**

Se utilizó un viscosímetro capilar N° 400 de Ostwald. Primeramente se colocó 5 ml de agua en el bulbo inferior del viscosímetro, en seguida éste fue colocado en un recipiente con agua y fijado con un gancho por el lugar de mayor diámetro y sumergido, de tal forma que el agua pueda cubrir el trazo A del equipo. En el orificio superior del lugar de mayor diámetro se colocó un tubo de goma para aplicar una cierta presión a través del mismo y elevar el líquido un poco por encima del trazo A. Se dejó bajar el líquido y cuando llegó al trazo A se inició la marcación de tiempo con un cronómetro, y cuando pasó por el trazo B se anotó el tiempo que llevó recorrer de A hasta B, el tiempo debe ser expresado en segundos. Esta operación fue repetida hasta obtener valores casi constantes.

Se retiró el agua del viscosímetro y se colocó 5 ml de la emulsión muestra en el bulbo inferior y se trabajó en las mismas condiciones con todas las otras muestras.

Partiendo de la ecuación de Poiseulle (37), se determinó la concentración absoluta con la siguiente relación; (Tabla 6).

**Ecuación 10**

$$n = n_0 (d_1 * t_1) / (d_0 * t_0)$$

donde: n = viscosidad de la muestra

n<sub>0</sub> = viscosidad del agua

d<sub>1</sub> = densidad de la muestra

d<sub>0</sub> = densidad del agua

t<sub>1</sub> = tiempo de deslizamiento de la muestra

t<sub>0</sub> = tiempo de deslizamiento del agua

### 6.3.2.1. Determinación de la Densidad

En un picnómetro limpio, seco y calibrado con capacidad de 10 ml, se determinó el peso del agua de de cada una de las muestras, según la Farmacopea Brasileira VIII edición (38).

Para los cálculos de las densidades se utilizó la siguiente relación:

**Ecuación 11**

$$d = P_A / P_a$$

donde: P<sub>A</sub> = peso de la muestra

P<sub>a</sub> = peso del agua

### 6.3.5. Efecto Térmico

Para simular las influencias térmicas en las emulsiones, éstas fueron sometidas a las siguientes temperaturas: 0; 4; 25; 30; 40; y 50°C, en ciclos alternados de de 5 y 40°C; 0 y 40°C; 0 y 50°C; intercalando la exposición en períodos de 24 horas hasta completar los 30 días para constatar la estabilidad (29) (Tabla 10).

### **6.3.6. Influencia del pH y electrolitos**

Las emulsiones con las concentraciones de 0.06; 0.08; 0.1; y 0.2 de Carbopol, en las cuales se pudo apreciar una nítida estabilidad, se agregó ácido cítrico para bajar el pH hasta 3,5; hidróxido de sodio diluido hasta aumentar el pH a 8; y cloruro de sodio en concentraciones de 0.1; 0.5; y 1,0%. Para apreciar mejor los resultados todas las emulsiones fueron observadas después de 24 horas (24, 28) (Tabla 11).

### **6.3.7. Verificación Microscópica**

Se prepararon una serie de emulsiones, desde la más inestable hasta la más estable, conteniendo concentraciones variables de Carbopol y Trietanolamina (Tabla 7). Después de 24 horas de reposo, una gota de cada muestra fue colocada en un portaobjetos y observada al microscopio acoplado a una máquina fotográfica.

En total se sacaron 12 fotos de emulsiones estables e inestables, pero solamente se obtuvieron 4 fotos buenas (figuras 7; 8; 9; 10), correspondientes a las siguientes emulsiones:

- Foto 1 – Emulsión c/0.02% de Carbopol
- Foto 2 – Emulsión c/0.04% de Carbopol
- Foto 3 – Emulsión c/0.06% de Carbopol
- Foto 4 – Emulsión c/0.08% de Carbopol

De las demás emulsiones no fue posible obtener una imagen nítida, razón por la cual no se presentaron en el presente trabajo. De todas maneras podemos verificar claramente, en las muestras obtenidas la comprobación de los resultados descritos en las diferentes tablas.

## VII. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos para el HLB<sub>r</sub> del aceite de semillas de uva y los factores que tienen influencia en la estabilidad de las emulsiones están relacionadas en las tablas 4 – 11.

**Tabla 4: Evaluación de la estabilidad con relación al HLB de las diferentes concentraciones de emulsificantes**

Emulsificante				HLB de la Mezcla	Estabilidad de emulsiones en 24 horas
Volpo 3		Tween 80			
g	%	g	%		
0,25	5	4,75	95	14,61	quebró
0,50	10	4,50	90	14,16	quebró
0,75	15	4,25	85	13,74	quebró
1,00	20	4,00	80	13,32	quebró
1,25	25	3,75	75	12,90	quebró
1,50	30	3,50	70	12,42	quebró
1,75	35	3,25	65	12,06	quebró
2,00	40	3,00	60	11,64	quebró
2,25	45	2,75	55	11,22	quebró
2,50	50	2,50	50	10,80	quebró
2,75	55	2,25	45	10,38	coalesció
3,00	60	2,00	40	9,96	coalesció
3,25	65	1,75	35	9,54	estable
3,50	70	1,50	30	9,12	muy estable
3,75	75	1,25	25	8,70	estable
4,00	80	1,00	20	8,28	coalesció
4,25	85	0,75	15	7,86	quebró
4,50	90	0,50	10	7,44	quebró
4,75	95	0,25	5	7,02	quebró

**Tabla 5: Evaluación de la estabilidad con relación al HLB utilizando emulsificantes Volpo 3 y Volpo 10**

Emulsificante				HLB de la Mezcla	Estabilidad de emulsiones en 24 horas
Volpo 3		Volpo 10			
g	%	g	%		
3,25	65	1,75	35	8,63	estable
3,50	70	1,50	30	8,34	coalesció
3,75	75	1,25	25	8,05	coalesció

**Tabla 6: Evaluación de la estabilidad con relación al HLB utilizando emulsificantes Volpo 3 y Volpo 20**

Emulsificante				HLB de la Mezcla	Estabilidad de emulsiones en 24 horas
Volpo 3		Volpo 20			
g	%	g	%		
3,25	65	1,75	35	9,64	coalesció
3,50	70	1,50	30	9,21	estable
3,75	75	1,25	25	8,77	estable

Quebró - ocurre inmediatamente la separación de las fases

Coalesció - ocurre lentamente la separación de fases, en un período de 24 hrs

Estable - se mantiene estable dentro de un período de 48 horas

Muy estable – se mantiene estable la emulsión por un período de 72 horas

**Tabla 7: Apreciación de la estabilidad en emulsiones de HLB 9,12 utilizando concentraciones mínimas de Carbopol y trietanolamina**

<b>Carbopol %</b>	<b>Trietanolamina %</b>	<b>HLB de la Emulsión</b>	<b>Estabilidad después 30 días</b>
0,02	0,03	9,12	quebró
0,04	0,06	9,12	coalesció
0,06	0,09	9,12	estable
0,08	0,12	9,12	estable
0,10	0,15	9,12	estable
0,20	0,30	9,12	estable

**Tabla 8: Evaluación de la estabilidad, después de centrifugar a diferentes rotaciones por minuto**

<b>Rotaciones por minuto</b>	<b>Tiempo (min)</b>	<b>Estabilidad</b>
3500	20	estable
3500	30	estable
4000	20	estable
4000	30	estable
10000	20	estable
10000	30	quebró
20000	20	quebró

Nota: para realizar este ensayo, se utilizaron sólo las emulsiones con buena estabilidad (0,06; 0,08; 0,1; )% de carbopol



**Tabla 9: Estabilidad de las emulsiones en relación a su densidad y viscosidad**

<b>Concentración Carbopol %</b>	<b>Densidad g/ml</b>	<b>Viscosidad cP</b>	<b>Estabilidad después 30 días</b>
0,02	0,98318	2622	quebró
0,04	0,98364	2975	coalesció
0,06	0,99092	4407	estable
0,08	0,992,2	8833	estable
0,10	0,99278	21064	estable
0,20	0,99705	96810	estable

**Tabla 10: Estabilidad de las emulsiones en relación a influencias térmicas, después de 30 días**  
**Emulsión c/HLB 9,12 y 0,2 % de Carbopol**

<b>Emulsión N°</b>	<b>Tiempo (min)</b>	<b>Estabilidad</b>
1	0	Coalesció
2	4	Estable
3	25	Estable
4	30	Estable
5	40	Estable
6	50	quebró
7	0 y 40	Coalesció
8	5 y 40	Estable
9	0 y 50	quebró

Nota: Las emulsiones N° 7; 8; 9; sufrieron exposiciones intercaladas de temperatura, en períodos de 24 horas hasta completar los 30 días

**Tabla 11: Efecto del pH y electrolitos en la estabilidad de las emulsiones, después de 24 horas de reposo**

Concentración de Carbopol %	pH		NaCl %		
	3,5	8	0,1	0,5	1
0,06	Q	Q	E	Q	Q
0,08	!V	Q	E	PM	Q
0,10	!V	Q	E	PM	Q
0,20	!V	C	E	PM	!V

Q = Quebró  
 !V = Caída de la Viscosidad  
 C = Coalesció  
 E = Estable  
 PM = Poca Modificación

### FOTOGRAFÍAS DE EMULSIONES INESTABLES

FIGURA 7 – Emulsión c/0,02% de Carbopol

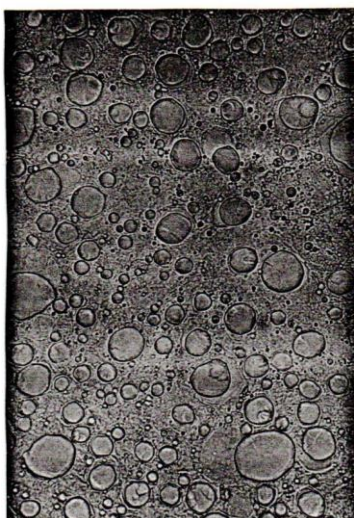
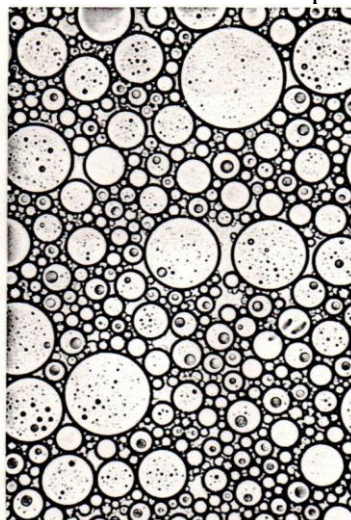


FIGURA 8 – Emulsión c/0,04% de Carbopol



FUENTE: propia

Se observaron las muestras de emulsiones en un microscopio óptico simple, utilizando un objetivo de 40X y una Cámara Canon Power A 640 colocado en uno de los oculares.

## FOTOGRAFÍAS DE EMULSIONES ESTABLES

FIGURA 9 – Emulsión c/0,1%  
de Carbopol

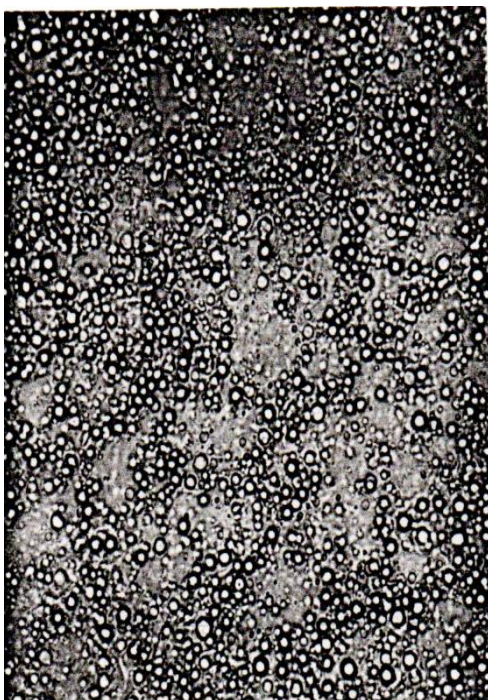
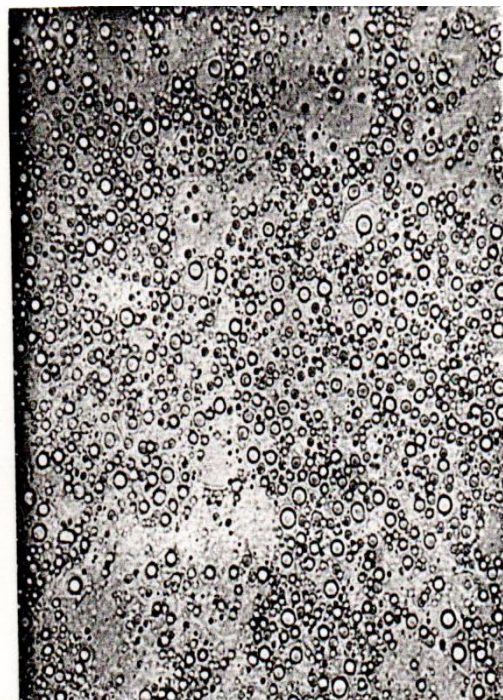


FIGURA 10 – Emulsión c/0,2%  
de Carbopol



FUENTE: propia

Se observaron las muestras de emulsiones en un microscopio óptico simple, utilizando un objetivo de 40X y una Cámara Canon Power A 640 colocado en uno de los oculares.

- A partir de los resultados obtenidos, se comprueba el diseño y preparación de diferentes emulsiones para determinar su estabilidad, así también se evidencia que el HLB de una emulsión asume un importante papel en la determinación del comportamiento de las mismas. Cada emulsión, es particular, y tiene un HLB que se puede considerar específico, el valor éste que depende del aceite o el grupo de

constituyentes grasos presentes en la formulación, de sus respectivas proporciones y de los emulsificantes utilizados.

- De esta manera, establecida la premisa de que cada emulsión tiene un valor HLB que le es propio y que corresponde, simultáneamente a su máximo de estabilidad, los datos de las tablas 4; 5; 6 muestran que para diversos sistemas emulsivos utilizados, el aceite de semillas de uva presenta un HLB crítico de 9,12; habiendo sido utilizado en su preparación para obtener ese valor a los tensioactivos o agentes emulsificantes Volpo 3 y Tween 80 en concentraciones de 70% y 30% respectivamente, dando como resultado una emulsión estable hasta las 24 horas, dato que sirvió para hacer el estudio de estabilidad por un período de tiempo más prolongado (10 semanas)
  
- Los valores para la determinación de las concentraciones mínimas de los emulgentes (Carbopol - Trietanolamina) necesarios para estabilizar las emulsiones, preparadas en el HLB crítico del aceite de semillas de uva se encuentra relacionado en la tabla 7, por lo tanto pueden considerarse como excipientes importantes para elevar la viscosidad del sistema y ayudar a mantener su estabilidad.
  
- Macroscópicamente el sistema Volpo 3 – Tween 80 – Carbopol exhibieron mejor eficiencia en la estabilidad de las emulsiones en concentraciones por encima de 0,06 % de Carbopol, se observó inestabilidad en las emulsiones con concentraciones mínimas de 0,02% y 0,04%, evidenciando de esta manera que la viscosidad, además

del HLB, es otro factor importante en la estabilidad de las emulsiones (tabla 9), porque de acuerdo con la ley de Stokes (4) cuanto menor es la viscosidad mayor será la inestabilidad debido a que la interacción entre moléculas del líquido y del emulsificante son mayores (18).

- Para constatar estos resultados, Davies, en un artículo de Lockheed (2), argumentó que las capas espesas y viscosas, por él postuladas, surgieron de la interacción entre las moléculas de los componentes de la emulsión. En el mismo trabajo Friberg y colaboradores demostraron que surgía un súbito aumento en la estabilidad de la emulsión, a medida que era incrementada la viscosidad, y el tiempo para la coalescencia quedaba drásticamente aumentado.
  
- Los resultados de las influencias térmicas están relacionados en la tabla 10, los cuales muestran que las diferencias más visibles entre estabilidad e inestabilidad de las emulsiones está en el campo de las temperaturas extremas de 0 y 50°C, donde las emulsiones presentan nítida separación de sus fases. Todavía podemos observar que en el límite de 4°C y 40°C se mantiene la estabilidad, demostrando de esta manera que las emulsiones pueden perfectamente mantenerse estables a temperaturas hasta 40°C, pero no pueden tolerar un exceso de temperatura aunque sea por algunas horas.

- Siendo que la temperatura es un parámetro inversamente proporcional a la viscosidad (4, 16), elevadas temperaturas aumentan la energía cinética de las gotas facilitando la coalescencia de las emulsiones como confirman los resultados.
- A través de la experiencia en la preparación de las emulsiones, vimos que el número de agitaciones es otro factor que altera la estabilidad. Así cuando la agitación es lenta (por debajo de 40 rpm) al final de ésta se forma una capa de aceite sobre la emulsión, fenómeno éste que indica la inestabilidad; cuando la agitación es muy rápida, por encima de 60 rpm, también se observa una nítida separación de fases. Tomando en cuenta estos resultados durante la realización del trabajo, estandarizamos el número de agitaciones entre 40 y 50 rpm, número de rotaciones con las cuales obtuvimos buenos resultados con relación a la estabilidad.
- Los resultados que muestran las influencias del pH y electrolitos están relacionados en la tabla 11, donde podemos observar que los valores de pH por debajo de 3,5 y por encima de 7,5; aceleran la ruptura de las emulsiones. Righetti (29) en su trabajo, indica que a medida que va bajando el pH se produce una caída de la viscosidad hasta que la emulsión presenta una nítida separación de sus fases, confirmando de esta manera las experiencias realizadas.
- La adición de electrolitos como el Cloruro de sodio (NaCl) en la concentración por encima de 0,5%, favorece la separación de las fases, ocurriendo este fenómeno más rápidamente cuanto menos viscosa fuera la emulsión.

- Las figuras 7: 8; 9; y 10 muestran claramente las diferencias entre emulsiones estables e inestables, donde la diferencia se encuentra en el tamaño y forma de las gotículas de la fase interna, comprobando los resultados de las tablas ya descritas. No fue posible obtener fotos nítidas para mostrar la diferencia entre estabilidad, ruptura y coalescencia de las emulsiones.

## VIII. CONCLUSIONES

Con todos los estudios realizados, quedó demostrado que la estabilidad de las emulsiones deben obediencia al HLB calculado y puesto en práctica.

- De esta manera los datos de la tabla 4 muestran que el aceite de semillas de uva presenta un HLB crítico de 9,12; valor este que consiguió mantener estable la emulsión hasta las 24 horas. Las tablas 4 y 5 también evidencian que el HLB<sub>r</sub> del aceite de semillas de uva se encuentra entre los valores de 8,63 y 9,64.
- Además del HLB, la estabilidad física de la emulsión depende mucho de la técnica empleada en su preparación. Por ese motivo es necesario calentar las fases oleosa y acuosa hasta 70 y 75°C respectivamente, emulsionar en agitación de 45 a 50 rpm, porque las agitaciones muy lentas y muy rápidas producen la ruptura o quiebra de la emulsión, durante 20 a 30 minutos o hasta temperatura ambiente.
- También quedó evidenciado una vez más que cuanto mayor es la viscosidad de la emulsión, mayor es la estabilidad y menor el tiempo para que se produzca la coalescencia.
- Al comparar las emulsiones preparadas con concentraciones de Carbopol de (0,06; 0,08, 0,1 y 0,2) %, se demuestra, que fue posible estabilizar emulsiones con aceite de uva al 10% como fase oleosa, porque en la evaluación de la estabilidad por centrifugación en rotaciones de 3500 rpm hasta 10000 rpm permanecieron estables por más de 72 horas. En consecuencia se las puede declarar como estables por un largo período al resistir al envejecimiento acelerado. (Tabla 8)



- Las emulsiones cuando son almacenadas a temperaturas de 0 y 50°C coalescen y quiebran. Por ese motivo las emulsiones deben ser almacenadas a temperaturas comprendidas entre 5 y 40°C, no produciendo alteraciones, inclusive por períodos de tiempo prolongado. También cuando son sometidas a centrifugaciones por encima de 10000 rpm aceleran la ruptura de la emulsión.
- Las emulsiones estabilizadas con Carbopol permanecieron estables en todo el rango de pH de 3 a 7,5; pero la adición de electrolitos en concentraciones por encima de 0,5% ha producido la ruptura y coalescencia casi instantánea.
- Las Figura 7; 8; 9; y 10 presentan una nítida diferencia entre emulsiones estables e inestables, comprobando de esta manera los resultados descritos en las tablas. Asimismo, se demostró microscópicamente, cuanto mayor la viscosidad de la fase externa de la emulsión, menores son las gotículas y presentan mejor distribución en su tamaño de las mismas. La verificación microscópica fue muy útil para corroborar los resultados con las otras técnicas empleadas.
- Tanto la técnica empleada en la preparación de obtención de las emulsiones como los diferentes procedimientos utilizados para evaluar la estabilidad fueron simples y eficientes.

## **IX. BIBLIOGRAFÍA**

1. **CARMINI**, Marco Antonio. Cremas y Emulsiones Cosméticas. Cosmetics e Toiletries. (1): 13 – 22, 2009
2. **LOCHEEAD**, R. Y. et alii. Novas Emulsoes Cosméticas. Cosmetics e Toiletries. (1): 36 – 44, 2008.
3. **DÄR**, Alfred. Tecnología Farmacéutica, Berlin 1979.
4. **AZUARA, S.**, Módulo de Cosmetología., 5ª ed., Cartagena-Colombia., Videocinco., 40-48, 2012
5. **LACHMAN**, L. et alii. The theory and Practice of Industrial Pharmacy. Philadelphia, 4º Edition, Lea and Febiger, 2006.
6. **CARRASCO, F.**, Diccionario de Productos Cosméticos., 4ª ed., Málaga-España., Guinam., 132-146, 2009.
7. **WILKINSON y OTROS.**, Cosmetología de Harry., 4ª ed., Madrid- España., Ediciones Díaz de Santos S.A., 23-56, 1990.
8. **ECOCERT**, Normativa que Define los Productos Cosméticos orgánicos y naturales., Francia- Paris, L'ISLE-JOURDAIN., 6-9, 2003.

9. **RAMOS, Y.**, Estudio de la Obtención de Emulsificantes Catiónicos a partir del Aceite de Coco en la Formulación de Fluidos para la Estimulación Ácida., México-Toluca., Ciencia Ergo Sum., 197-202, 2007.
10. **PARROT**, e.l. Pharmaceutical Tecnology. 5ª Edición. Burgess, 2000.
11. **PETER**, A. Ciullo e David B. Braun. Introducción a la Tecnología de la Emulsiones. Cosmetics e Toiletries (5): 35-42, 2007.
12. **A. del POZO** e Gastón Iriarte. Farmacotecnia. Barcelona, Editorial Científico – Médica, 1992.
13. **ATTWOOD**, D. and Florence, A.T. Surfactant Systems, Their Chemistry Pharmacy and Biology. London – Chapman and Hall, 2005.
14. **LUCA**, Martha. et alii. Emulsoes Multiplas ou Sistema à Membrana Líquida. Cosmetics e Toiletries. (1): 48 – 55, 2009.
15. **FRIBEERG**, S.E. et alii. Emulsions are not only two liquids. Cosmetics e Toiletries. (102): 87 – 89, 2007.
16. **PRISTA**, N. Técnica Farmacéutica e Farmacia Galénica. Lisboa, 3ª Edicao, Fundacao Caloute Gulbebian, 1995.
17. **BORFRIEND**, Robert. Effects processing on the rheological bahavior of emulsions. Cosmetics e Toiletries. (93): 61 – 69, 1998.

18. **TALMAN**, F.A. et alii. The effect of the concentration of the water – soluble component of the rheology of some oil-in-water emulsions. *J. Pharmac.* (20): 513 – 520, 1998.
19. **PANTINI**, G. Solubility parameter and hydrophilic – lipophilic Balance of nonionic surfactants. *Journal Pharmaceutical Sci.* (73): 790 – 792, 1994.
20. **CHUN**, A.H. et alii. HLB and the principle of mixed emulsifying agents. *Drug. Cosmetics Industry*, (82): 164, 1988.
21. **ROWE**, E.L. Effect of emulsifier concentration and type on the particle size distributin of emulsion. *Journal Pharmaceutical Sciences.* (54): 206 – 264, 1995.
22. **MAISON**, G. The Chemistry and Manufactures of cosmetics. 3<sup>a</sup> Copyright, 2005.
23. **RIGHETTI**, Roland. Stabilité des émulsionne cosmétiques. *Paarfums, Cosmetiques, Aromes.* (64): 37 - 45, 2007.
24. **OLIVEIRA**, G. A. et alii. Estudo Macroscópico e Microscópico de emulsoes O/A. *Codigo Farm.* (3): 37 – 45, 2007.
25. **KIBBE**, A. “Handbook of Pharmaceutical Excipients”. American Pharmaceutical Association, Pharmaceutical Press, 138-9, 2000
26. **CRODA**, “Guide to high purity raw materials for pharmaceutical and nutritional use”. USA, 20, 2000

27. **GENNARO**, A (Ed.) Remington Farmacia. Tomo II; Buenos Aires 20ª Edición. Editorial Médica Panamericana, 2000.
28. **JACOME**, A. Historia de los Medicamentos. 2ª Edición 2008. Disponible en: [http://tensiometrovirtual.com/documentos/LIBROHX\\_Medicamentos%20pdfOa nmdecolombia.com.pdf](http://tensiometrovirtual.com/documentos/LIBROHX_Medicamentos%20pdfOa nmdecolombia.com.pdf)(consultado en febrero 2018).
29. Farmacopea de los Estados Unidos de América 35. Edición Anual en Español. Estados Unidos de América 2012.
30. Farmacopea Brasileira. Atheneu: Sao Paulo. 4ª Edición. 2005.
31. **SALAZAR**, R. Gestión de la calidad en el Desarrollo y Fabricación Industrial de Medicamentos. Barcelona 1ª Edición. Romargraf S.A. 2001
32. <http://www.textoscientificos.com/emulsiones/elaboracion.htm> (consultado en junio 2018)
33. <http://industria-farmaceutica.info/articulos.html> (consultado en junio de 2018).
34. **FONSECA**, A. e Prista, N. Manual de Terapéutica Dermatológica. Porto – Portugal, Roca Ltda, 1994.
35. **CRODA**, “Volpos”. Croda do Brasil. 1 – 2, 2008.
36. **B.F. GOODRICH**, Chemical Group. Carbopol resinas Hidrosolubles. B.F. Goodrich. 4 – 35, 2001.

37. **ROBERT Y**, Lochhead, The role of polymers in cosmetics: recent trends. Cosmetic Nanotechnology; Morgan, S., et al. ACS Symposium Series; American Chemical Society: Washington, DC., 3 – 9, 2007.