

**ESTUDIO DE LA EFICACIA DE  
SISTEMAS ANTIOXIDANTES  
EN UNA EMULSIÓN DE  
HIDROQUINONA AL 5 %**

**Dr. Enrique Alía Fernández - Montes**

# INTRODUCCIÓN

La hidroquinona es uno de los principios activos más prescritos en formulación magistral dada su eficacia como agente despigmentante. Se prescribe a muy variada concentración en función del estado de la mancha melánica a tratar, del tipo y del grado de tolerancia de la piel del paciente, de la zona de aplicación, de la posible combinación con otros despigmentantes y dispersadores del pigmento (queratolíticos), de la forma farmacéutica empleada, etc. En este caso la formulación magistral cumple sus objetivos: el médico puede optar por la concentración de hidroquinona que precise, elegir el excipiente adecuado y optar por la asociación con otras sustancias despigmentantes o coadyuvantes.

Pero como se comprobará en los resultados de este trabajo, el gran problema de la formulación de hidroquinona no es el procedimiento de elaboración en sí, sino su gran inestabilidad frente a la oxidación. Si se prepara una emulsión de hidroquinona sin antioxidantes, al cabo de 24-48 horas hay un evidente cambio de color: la emulsión de ser blanca pasa a tener un color marrón cada vez más oscuro conforme va pasando el tiempo debido a la oxidación de la hidroquinona (figura 1). El fracaso terapéutico de la fórmula está asegurado e incluso hay riesgos de reacciones adversas sobre la piel debido a los productos de oxidación formados. Factores como el pH del medio, la incidencia de la luz, la temperatura, el oxígeno del aire, la presencia de iones metálicos y el tipo de material de acondicionamiento; influyen notablemente en los procesos oxidativos de la hidroquinona como se verá a lo largo de este trabajo.



**Figura 1. Vista frontal de dos emulsiones con hidroquinona al 5 % en base de Beeler. A la izquierda la emulsión una vez elaborada. A la derecha la emulsión al cabo de 48 horas de haber sido elaborada. Se aprecia la existencia de una coloración marrón debido a la oxidación de la hidroquinona.**

El objetivo de las Normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales establecidas en el Formulario Nacional (1ª edición, 2003), es lograr un preparado final con óptima calidad. En el caso de una emulsión de hidroquinona no protegida con antioxidantes se incumple dicho objetivo, no se está ante un preparado de óptima calidad e incluso hasta puede ser lesivo para la salud del paciente.

En el presente trabajo se estudian las combinaciones de antioxidantes y sinergistas más utilizadas en formulación magistral para lograr emulsiones de hidroquinona estables frente a la oxidación. El tiempo de estabilidad oxidativa puede ser un gran indicativo para establecer una óptima fecha de caducidad en dichas emulsiones.

# OBJETIVO Y PLANTEAMIENTO

## **OBJETIVO**

El objetivo de este trabajo es la determinación de la eficacia de los sistemas antioxidantes más empleados en formulación magistral para proteger a la hidroquinona al 5 % formulada en emulsión. Dicha determinación se va a centrar en dos aspectos: estimar realmente si hay antioxidantes que refuercen la acción del butilhidroxitolueno (antioxidante de partida en todas las formulaciones) y establecer qué sistema antioxidante es el más apropiado. Para verificar si los productos de la oxidación de la hidroquinona inciden de forma negativa en la estabilidad de las emulsiones, también se realiza un estudio de los caracteres físicos de las mismas.

## **PLANTEAMIENTO**

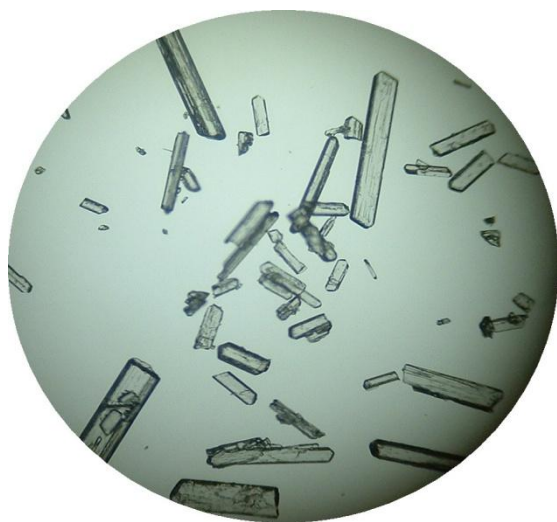
Se preparan 300 g de la emulsión base de Beeler cuya fórmula figura en el Formulario Nacional (1ª edición, 2003). A partir de esta base, se preparan 300 g con hidroquinona al 5 %, butilhidroxitolueno al 0,1 % y alcohol (96°) al 1 %. Finalmente, se preparan muestras de 25 g compuestas por: la emulsión anterior más el antioxidante sujeto a ensayo y las sustancias solubilizantes que se precisen para su óptima incorporación. También se prepara una muestra patrón compuesta por hidroquinona al 5 % en la emulsión base de Beeler. Las muestras, envasadas en recipientes adecuados y bien tapadas, se almacenan durante un mes a temperatura ambiente, fuera de la luz y de la humedad. Se determina la coloración de las muestras cada semana y al cabo del mes se analizan los caracteres físicos de las mismas.

# PARTE TEÓRICA

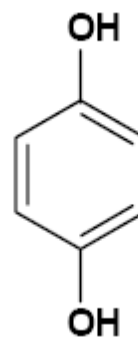
# ASPECTOS FISICOQUÍMICOS, GALÉNICOS Y DERMATOLÓGICOS DE LA HIDROQUINONA

## PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

La hidroquinona (p-Difenol; 1,4-Dihidroxibenceno; Hidroquinol; Quinol; Benceno-1,4-diol) se presenta como pequeñas agujas cristalinas translúcidas (figura 2), prácticamente inodoras y fácilmente pulverizables. Se oscurecen por la acción de la luz y el oxígeno del aire. Muy soluble en agua hirviendo, soluble en agua fría (1 / 17), soluble en alcohol (1 / 4) y glicerina. Punto de fusión: 171 - 174 °C.



**Figura 2. Microfotografía (40 aumentos) de cristales de hidroquinona.**



**Estructura química de la hidroquinona**

Se pueden realizar las siguientes pruebas identificativas basadas en su facilidad de oxidación:



- La solución acuosa de hidroquinona toma color azul con la de cloruro férrico. Por adición de más cloruro férrico se separan cristales brillantes de quinhidrona.<sup>1</sup>
- Una solución de hidroquinona expuesta a la luz oscurece al cabo de unos días (figura 3).
- Una solución acuosa de hidroquinona en presencia de un álcali (pH mayor a 7), oscurece de forma inmediata independientemente de su exposición a la luz.

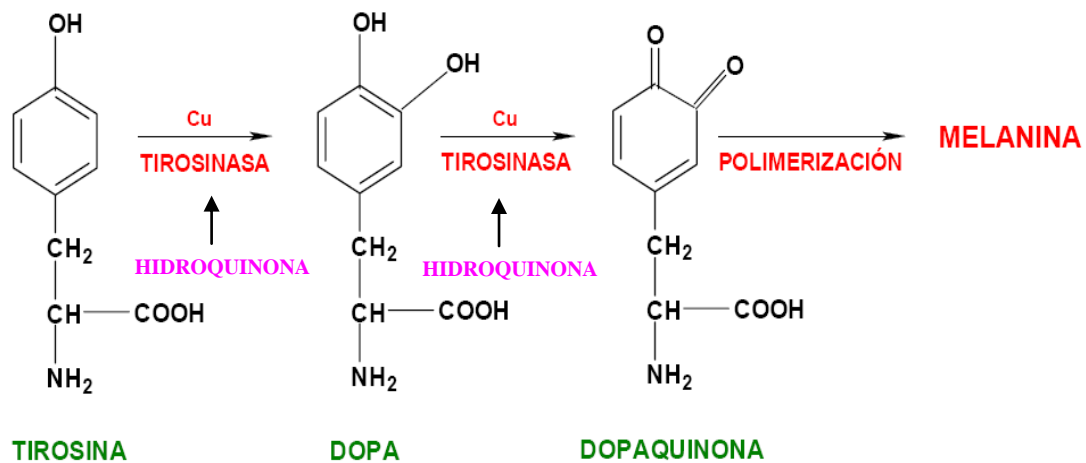


**Figura 3. Oscurecimiento progresivo al cabo de unos días de exposición a la luz de una solución de hidroquinona a una concentración del 2 %.**

<sup>1</sup> Dr. Soler y Batlle, E.: Medicamenta, tomo II (en diccionario de medicamentos, página 678). Ed. Labor, 1954.

# ACCIÓN DERMATOLÓGICA Y TERAPÉUTICA

La hidroquinona tiene acción despigmentante por inhibición de la síntesis de melanina. La tirosinasa es la enzima responsable del paso de la tirosina a DOPA. La DOPA pasa a dopaquinona y, finalmente, por una serie de reacciones de polimerización, ésta pasa a melanina. La hidroquinona inhibe a la enzima tirosinasa con lo cual queda bloqueada la biosíntesis de melanina (figura 4). También puede inhibir la síntesis de ADN, ARN y degradar los melanosomas<sup>2</sup>.



**Figura 4. Biosíntesis de la melanina y acción de la hidroquinona.**

La hidroquinona se emplea en concentraciones del 2-10 % en el tratamiento de diversas hiperpigmentaciones de la piel: cloasma, efélides (pecas), manchas pigmentarias seniles, lentigo, etc. Se formula en forma de emulsiones, hidrogeles y soluciones. En muchas ocasiones se prescribe asociada a:

- Queratolíticos. Producen la dispersión paulatina del pigmento melánico. El ácido retinoico, el ácido salicílico y el ácido glicólico son los más utilizados.

<sup>2</sup> Diana Draelos, Z: Cosméticos (en agentes hipopigmentantes, página 104). Ed. Zoe Diana Draelos, 2006.

- Blanqueantes. Producen la reducción de la melanina. El ácido cítrico y el ácido ascórbico son los más empleados.
- Otros despigmentantes. Al igual que la hidroquinona, inhiben a la tirosinasa. Los más utilizados son: ácido kójico, glabridina (principio activo procedente del regaliz), arbutina (principio activo procedente de la gayuba), ácido azelaico, etc.
- Corticoides tópicos. Se utilizan para contrarrestar la posible reacción inflamatoria de la hidroquinona cuando se prescribe a concentraciones superiores al 2 %. Los más empleados son: betametasona valerato, betametasona dipropionato y triamcinolona acetónido. También cabe destacar el uso de un AINE como es la indometacina, con una potente acción antiinflamatoria.

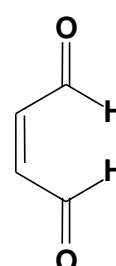
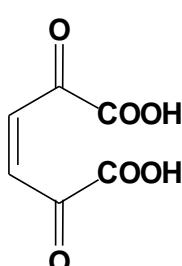
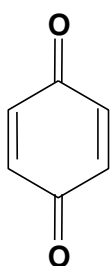
A continuación se exponen dos prescripciones con hidroquinona en donde figuran algunas de las asociaciones citadas:

<b>Hidroquinona .....</b>	<b>5 %</b>
<b>Acido kójico .....</b>	<b>5 %</b>
<b>Acido retinoico .....</b>	<b>0,02 %</b>
<b>Betametasona valerato .....</b>	<b>0,2 %</b>
<b>Antioxidantes .....</b>	<b>cs</b>
<b>Emulsión o/w csp .....</b>	<b>100 g</b>

Hidroquinona .....	8 %
Acido glicólico (tamponado a pH 4-4,5).....	10 %
Indometacina .....	0,5 %
Emulsión o/w csp .....	100 g

## REACCIONES ADVERSAS

La aplicación tópica de formulaciones con hidroquinona durante largos periodos de tiempo (generalmente superiores a un mes) o en concentraciones altas, pueden producir las siguientes reacciones adversas en la zona de aplicación, ya sea por la hidroquinona o por sus productos de oxidación (figura 5): irritación, sensación de escozor, ligero picor transitorio, excesiva sequedad y dermatitis de contacto. En algunas ocasiones puede producir hiperpigmentación en forma de confeti en zonas expuestas a alta exposición solar no protegidas. Hay que destacar que actualmente el uso de la hidroquinona como despigmentante está prohibido según la reglamentación de productos cosméticos<sup>3</sup>. Sólo puede utilizarse como colorante de oxidación para el cabello a dosis máxima de 0.3% y al 0,02 % en sistemas de uñas artificiales.<sup>4</sup>



**P-BENZOQUINONA    ACIDO 2,5 - DIOXO - 3- HEXENEDIONICO    1,4 - DIOXO - 2 - BUTENO**

**Figura 5. Productos iniciales de la oxidación de la hidroquinona.**

<sup>3</sup> Orden Ministerial de 3 de Agosto del 2000, de adaptación al progreso técnico de los anexos del Real Decreto 1599/1997 de 17 de Octubre sobre productos cosméticos.

<sup>4</sup> <http://www.boe.es/boe/dias/2004/08/02/pdfs/A27821-27823.pdf>

# FORMULACIÓN

Como se indicó anteriormente, la hidroquinona se formula generalmente en forma de soluciones, hidrogeles y emulsiones. A continuación se realiza un análisis de la formulación en emulsiones, ya que es la forma farmacéutica estudiada en la parte experimental del presente trabajo.

La oxidación de la hidroquinona en las emulsiones formuladas puede producir importantes cambios en cuanto a sus propiedades físicas, en los caracteres organolépticos y en su acción terapéutica. También es importante señalar que además de la hidroquinona, los productos de su oxidación también pueden producir reacciones adversas. Los cambios que se pueden producir son los siguientes:

- Disminución de la consistencia de las emulsiones. En algunos casos incluso se puede llegar a la ruptura.
- Cambio de coloración: las emulsiones originalmente blancas, van cambiando de color de forma progresiva: de una coloración marrón clara que suele aparecer al cabo de 1-2 días, pasan a tener una coloración marrón cada vez más oscura conforme va pasando el tiempo.
- Disminución considerable de la acción terapéutica: la actividad de la hidroquinona va disminuyendo conforme se va produciendo su oxidación. Este hecho implica una disminución progresiva y un tanto errática de su acción terapéutica. Hay que aclarar que sus productos de oxidación no tiene actividad frente a la inhibición de la tirosinasa.

Como se verá más adelante, el uso de ciertos antioxidantes, sinergistas y acidificantes del medio resuelven el problema de la oxidación de la hidroquinona de forma satisfactoria.

## **ELECCIÓN DEL EXCIPIENTE IDÓNEO**

El sistema emulsionante empleado debe ser estable con la hidroquinona. Los sistemas basados en emulgentes no iónicos interaccionan con la hidroquinona cuando ésta se formula en concentraciones superiores al 3 %. Al ser incorporada la emulsión previamente elaborada y a temperatura ambiente sobre la hidroquinona, se produce la ruptura de la emulsión prácticamente de forma instantánea. Hay que optar por sistemas emulsionantes de tipo aniónico. Los basados en alcoholes grasos sulfatados (laurilsulfato sódico, cetostearyl sulfato sódico, etc.) son los más adecuados. Las bases más empleadas en formulación magistral con estos sistemas aniónicos son: la base de Beeler, la crema base Lanette y la pomada hidrófila USP. También es importante señalar que dichas bases una vez elaboradas tienen un pH ácido (entre 5 y 6) que facilita la estabilidad frente a la oxidación como se analizará más adelante. Las formulaciones de estas bases son las siguientes:

### **– CREMA BASE DE BEELER<sup>5</sup>**

<b>Alcohol cetílico .....</b>	<b>15 g</b>
<b>Cera blanca de abeja .....</b>	<b>1 g</b>
<b>Propilenglicol .....</b>	<b>10 g</b>
<b>Laurilsulfato sódico .....</b>	<b>2 g</b>
<b>Agua conservante csp .....</b>	<b>100 g</b>

---

<sup>5</sup> Figura en el FN (1ª edición, 2003). Monografía: FN/2003/EX/002

– **CREMA BASE LANETTE<sup>6</sup>**

<b>Cera Lanette SX® .....</b>	<b>24 g</b>
<b>Cetiol V® .....</b>	<b>16 g</b>
<b>Agua destilada csp .....</b>	<b>100 g</b>

– **POMADA HIDRÓFILA USP<sup>7</sup>**

<b>Alcohol estearílico .....</b>	<b>25 g</b>
<b>Parafina filante .....</b>	<b>25 g</b>
<b>Propilenglicol .....</b>	<b>12 g</b>
<b>Laurilsulfato sódico .....</b>	<b>1 g</b>
<b>Parahidroxibenzoato de metilo .....</b>	<b>25 mg</b>
<b>Parahidroxibenzoato de propilo .....</b>	<b>15 mg</b>
<b>Agua purificada csp .....</b>	<b>100 g</b>

Las tres emulsiones tienen unas características idóneas para ser formuladas junto con la hidroquinona:

- Una vez elaboradas tienen un pH ácido (entre 5 y 6) que facilita la estabilidad frente a la oxidación junto con los antioxidantes adecuados.
- Sus componentes son totalmente inertes desde el punto de vista de la oxidación de la hidroquinona.
- La alta consistencia y moderada extensibilidad que poseen, facilita la aplicación puntual sobre las manchas melánicas.

---

<sup>6</sup> La cera Lanette XS® es una mezcla de alcohol cetosteárico, laurilsulfato sódico y cetosteárico sulfato sódico.

<sup>7</sup> Figura en el FN (1ª edición, 2003) con el nombre de crema consistente hidrófila 1. Monografía: FN/2003/EX/003

- Debido a su poder emoliente, protegen en cierta medida de la posible agresividad de la hidroquinona sobre la piel.
- En caso de producir alta reactividad al ser aplicadas sobre la piel, pueden ser retiradas fácilmente mediante lavado con agua.

## **FACTORES DETERMINANTES DE LA OXIDACIÓN DE LA HIDROQUINONA EN EMULSIONES**

Varios son los factores que hay que cuidar al máximo para evitar a corto o largo plazo la oxidación de la hidroquinona:

### **1. EXPOSICIÓN A LA LUZ**

Las radiaciones lumínicas facilitan la reacción del oxígeno con la hidroquinona, produciéndose su oxidación. Hay que cuidar los siguientes aspectos para evitar en lo posible la acción de la luz en las emulsiones elaboradas:

- Manipulación de la hidroquinona durante la elaboración (procesos de pesada, pulverización e incorporación) resguardada en lo posible de la luz directa.
- Emplear tubos de plástico, de aluminio esmaltado o recipientes Unguator® como material de acondicionamiento. No son recomendables los tarros, ya que cada vez que se abren para proceder a la aplicación, hay una superficie considerable de emulsión expuesta a la luz.
- Es muy importante fijarse en el color de la hidroquinona antes de la elaboración de las emulsiones, ya que, la existencia de cierta coloración



marrón clara, es indicativo de oxidación. Ante este hecho, es conveniente desechar el lote.

## **2. INFLUENCIA DE LA TEMPERATURA**

Cuanto mayor es la temperatura mayor será la velocidad de reacción oxidativa. Es prudente desde este punto de vista el trabajar a temperatura ambiente durante la elaboración de las emulsiones. Es conveniente, pues, incorporar la emulsión previamente elaborada y a temperatura ambiente sobre la hidroquinona previamente pulverizada. Algunos farmacéuticos elaboradores indican a sus pacientes, para mayor seguridad, que repongan la emulsión en nevera (2-8° C).

## **3. OXÍGENO DEL AIRE**

Es importante evitar en lo posible la aireación de las emulsiones durante el proceso de elaboración, realizando, si se elaboran por métodos manuales, una agitación regular que minimice la formación de turbulencias. Si se elaboran mecánicamente, se deben emplear agitadores que eviten la aireación (sistema Unguator®, Silverson®, etc.). Una gran cantidad de microburbujas de aire en las emulsiones elaboradas hacen que la hidroquinona se oxide con facilidad.

## **4. TRAZAS METÁLICAS**

Las trazas de metales catalizan la oxidación de las emulsiones con hidroquinona. La limpieza meticulosa del utillaje con solución de EDTA disódico al 0,1 % (secuestrante de trazas metálicas) puede ser una buena medida para evitar la oxidación. También es importante no envasar las emulsiones en frasco cristal topacio, ya que dichos envases pueden ceder trazas de hierro al contenido.

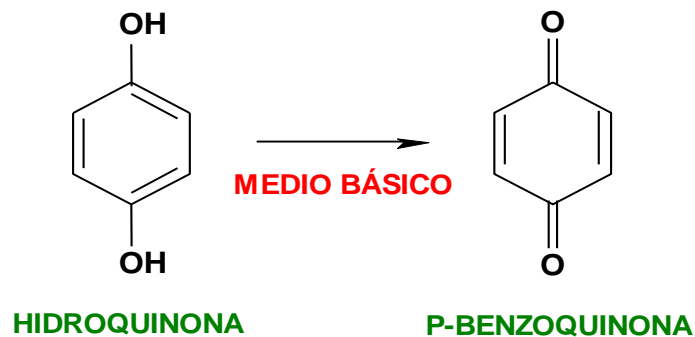
## 5. PH DEL MEDIO

Las sustancias alcalinas producen la oxidación de la hidroquinona. Cuanto mayor es el pH del medio más rápida se dará dicha oxidación. Valores de pH superiores a 7, producen una oxidación prácticamente instantánea (figura 6).



**Figura 6. Gel de Carbopol 940® con hidroquinona al 2 % obtenido por neutralización con trietanolamina. Al cabo de unos minutos de haber sido elaborado se produce coloración anaranjada por oxidación de la hidroquinona.**

La hidroquinona se oxida en medio básico pasando a p-benzoquinona (figura 7). Esta es la razón por la cual es fundamental emplear emulsiones de pH ácido.



**Figura 7. Oxidación de la hidroquinona en medio básico**

# USO DE ANTIOXIDANTES EN EMULSIONES CON HIDROQUINONA

Según se expuso anteriormente, es fundamental el uso de antioxidantes para lograr emulsiones de hidroquinona estables frente a la oxidación. Básicamente los antioxidantes basan su acción al interaccionar con los radicales libres o debido a su poder reductor. En el primer caso, evitan que los radicales libres reaccionen con la sustancia a proteger y, en el segundo, se oxidan antes, dado que su potencial redox es pequeño<sup>8</sup>. También caben señalar a los llamados antioxidantes sinergistas, cuya función es la de reaccionar con las posibles trazas metálicas existentes formando complejos. A continuación se describen los antioxidantes y sinergistas más empleados en formulación magistral en el momento actual.

## – ACIDO CÍTRICO

Antioxidante sinérgico que actúa como quelante de trazas metálicas formando complejos. Se emplea en concentraciones del 0,1-0,5 %. Se incorpora disuelto en unas gotas de agua a las emulsiones de hidroquinona una vez elaboradas y a temperatura ambiente. Tiene buena tolerancia cutánea.

## – BUTILHIDROXITOLUENO (BHT)

Interacciona con los radicales libres. Se emplea en concentraciones del 0,01-0,03 %. En emulsiones con alto contenido en hidroquinona (5-10 %) se puede emplear hasta el 0,1 %. Se incorpora disuelto en unas gotas de alcohol a las emulsiones de hidroquinona una vez elaboradas y a temperatura ambiente.

También se puede disolver en la fase oleosa de la emulsión previa a la

---

<sup>8</sup> Formulación magistral de medicamentos (en antioxidantes, página 240). Ed. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Vizcaya, 1993.

emulsificación. La existencia de trazas metálicas y la exposición a la luz pueden causar su oscurecimiento lo que conlleva la pérdida progresiva de su poder antioxidante<sup>9</sup>. Tiene buena tolerancia cutánea.

– **BUTILHIDROXIANISOL (BHA)**

Interacciona con los radicales libres. Se emplea a las mismas concentraciones y se incorpora de la misma forma que el BHT, aunque tiene menor acción antioxidante.

– **EDTA DISÓDICO**

Es la sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético. Antioxidante sinérgico que actúa como quelante de trazas metálicas formando complejos. Se emplea en concentraciones del 0,1-0,5 %. Se incorpora disuelto en un 1,5-2 % de agua a las emulsiones de hidroquinona una vez elaboradas y a temperatura ambiente. Tiene buena tolerancia cutánea.

– **METABISULFITO SÓDICO**

Actúa como agente reductor. Se emplea en concentraciones del 0,1 %. Se incorpora disuelto en un 1,5-2 % de agua a las emulsiones de hidroquinona una vez elaboradas y a temperatura ambiente. También se puede incorporar reduciéndolo a polvo fino en un mortero y añadiendo la emulsión de hidroquinona previamente elaborada y a temperatura ambiente. Puede producir reacciones de sensibilidad.

---

<sup>9</sup> Alía Fernández-Montes, E.: Técnicas y procedimientos en formulación magistral dermatológica (en antioxidantes, página 186). Ed. E. Alía, 2005.

– **METIONINA DL**

Actúa como agente reductor. Se emplea en concentraciones del 0,1-0,5 %. Se incorpora reduciéndolo a polvo fino en un mortero y añadiendo la emulsión de hidroquinona previamente elaborada y a temperatura ambiente. Tiene buena tolerancia cutánea.

– **VITAMINA C (ÁCIDO ASCÓRBICO)**

Actúa como agente reductor. Se emplea en concentraciones del 0,1-0,5 %. Se incorpora disuelto en un 2 % de agua a las emulsiones de hidroquinona una vez elaboradas y a temperatura ambiente. Tiene buena tolerancia cutánea.

– **VITAMINA E (ACETATO DE ALFA TOCOFEROL)**

Interacciona con los radicales libres. Se emplea en concentraciones del 0,1-0,5 %. Se incorpora directamente a las emulsiones de hidroquinona una vez elaboradas y a temperatura ambiente. Tiene una excelente tolerancia cutánea.

# PARTE EXPERIMENTAL

# MATERIAL Y MÉTODOS

# MATERIAL

## RELACIÓN DE LAS SUSTANCIAS EMPLEADAS

En la tabla I se relacionan las sustancias empleadas en las distintas formulaciones del presente trabajo.

<b>Acido láctico</b>	<b>Hidroquinona</b>
<b>Agua purificada</b>	<b>Metionina</b>
<b>Alcohol (96°)</b>	<b>Propilenglicol</b>
<b>Alcohol cetílico</b>	<b>Sodio laurilsulfato</b>
<b>Butilhidroxitolueno</b>	<b>Sodio metabisulfito</b>
<b>Cera Blanca</b>	<b>Vitamina C (ácido ascórbico)</b>
<b>Disódico edetato</b>	<b>Vitamina E (acetato de alfa tocoferol)</b>

**Tabla I. Relación de las sustancias empleadas**

La descripción fisicoquímica de las sustancias indicadas según figuran en la Real Farmacopea Española y en el Formulario Nacional es la siguiente:

- **Acido láctico** (RFE 01/2002, 0458): líquido siruposo, incoloro o algo amarillo. Miscible con agua y con alcohol.
- **Agua purificada** (RFE 01/2002, 0008): líquido límpido, incoloro, inodoro e insípido.
- **Alcohol (96°)** (RFE 01/2002, 1317): líquido incoloro, límpido, volátil, inflamable, higroscópico. Miscible con agua y con cloruro de metileno. El punto de ebullición es de 78 °C aproximadamente.
- **Alcohol cetílico** (RFE: 01/2002, 0540): polvo, masa, escamas o gránulos blancos, untuoso. Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble o



bastante soluble en alcohol, fácilmente soluble en éter. Cuando funde es miscible con los aceites vegetales y animales, con parafina líquida y con lanolina fundida. Punto de fusión: 46-52 °C.

- **Butilhidroxitolueno** (RFE: 01/2002, 0581): Polvo cristalino blanco o blanco-amarillento. Prácticamente insoluble en agua, muy soluble en acetona y en éter, fácilmente soluble en alcohol y aceites vegetales. Punto de fusión: 69-70 °C<sup>10</sup>.
  
- **Cera blanca de abejas** (RFE: 01/2002, 0069): trozos o láminas blancos o blanco amarillentos, translúcidos cuando son finos, con una fractura finamente granulosa, mate y no cristalina; cuando se calienta en la mano se vuelve blanda y maleable. Tiene un olor similar al de la cera amarilla de abeja, aunque más débil y nunca rancio. Es insípida y no se pega a los dientes. Prácticamente insoluble en agua, parcialmente soluble en alcohol caliente al 90 por ciento V/V y completamente soluble en aceites grasos y esenciales. Punto de fusión: 61-65 °C.
  
- **Disódico edetato** (RFE: 01/2002, 0232): polvo cristalino y blanco, inodoro. Soluble en agua, bastante soluble en alcohol, prácticamente insoluble en éter. Punto de fusión: 248-254 °C<sup>11</sup>.
  
- **Hidroquinona**: pequeñas agujas cristalinas translúcidas, prácticamente inodoras y fácilmente pulverizables. Muy soluble en agua hirviendo, soluble

---

<sup>10</sup> Punto de fusión facilitado por Acofarma (fichas técnicas)  
[http://www.acofarma.com/bd/ficheros/fichas\\_tecnicas/b031.htm](http://www.acofarma.com/bd/ficheros/fichas_tecnicas/b031.htm)

<sup>11</sup> Punto de fusión facilitado por Acofarma (fichas técnicas)  
[http://www.acofarma.com/bd/ficheros/fichas\\_tecnicas/e093.htm](http://www.acofarma.com/bd/ficheros/fichas_tecnicas/e093.htm)

en agua fría (1 / 17), soluble en alcohol (1 / 4) y glicerina. Punto de fusión: 171 - 174 °C<sup>12</sup>.

- **Metionina DL** (RFE: 01/2002, 1027): Polvo casi blanco, cristalino o pequeñas escamas. Bastante soluble en agua, muy poco soluble en alcohol y prácticamente insoluble en éter. Se disuelve en ácidos diluidos y en disoluciones diluidas de hidróxidos alcalinos. Punto de fusión: 281 °C<sup>13</sup>.
  
- **Propilenglicol** (RFE: 01/2002, 0430): líquido viscoso, transparente, incoloro y higroscópico. Miscible en agua y alcohol. Tiene un punto de ebullición comprendido entre 184 °C y 189 °C.
  
- **Sodio laurilsulfato** (RFE: 01/2002, 0098): polvo blanco o amarillo pálido o cristales. Fácilmente soluble en agua dando una disolución opalescente. Parcialmente soluble en alcohol.
  
- **Sodio metabisulfito** (RFE: 01/2002, 0849): polvo cristalino, blanco o casi blanco, o cristales incoloros. Fácilmente soluble en agua, poco soluble en alcohol.
  
- **Vitamina C (ácido ascórbico)** (RFE: 01/2002, 0253): polvo cristalino blanco o casi blanco o cristales incoloros, que se decoloran por exposición al aire y a la humedad. Fácilmente soluble en agua, soluble en alcohol y prácticamente insoluble en éter. Funde aproximadamente a 190 °C, con descomposición.

---

<sup>12</sup> Ficha técnica facilitada por Acofarma (fichas técnicas):  
[http://www.acofarma.com/bd/ficheros/fichas\\_tecnicas/h013.htm](http://www.acofarma.com/bd/ficheros/fichas_tecnicas/h013.htm)

<sup>13</sup> Punto de fusión facilitado por Acofarma (fichas técnicas):  
[http://www.acofarma.com/bd/ficheros/fichas\\_tecnicas/m051.htm](http://www.acofarma.com/bd/ficheros/fichas_tecnicas/m051.htm)

- **Vitamina E (acetato de alfa tocoferol)** (RFE: 01/2002, 0439): Líquido límpido, ligeramente amarillo verdoso, viscoso y oleoso. Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en acetona, etanol, éter y aceites grasos, soluble en alcohol.

## FORMULACIONES PROPUESTAS

Las fórmulas de partida son las siguientes:

### 1. EMULSIÓN BASE DE BEELER (FN/2003/EX/002)<sup>14</sup>

<b>Alcohol cetílico .....</b>	<b>15 %</b>
<b>Cera blanca .....</b>	<b>1 %</b>
<b>Propilenglicol .....</b>	<b>10 %</b>
<b>Lauril sulfato sódico .....</b>	<b>2 %</b>
<b>Agua purificada csp .....</b>	<b>300 g</b>

### 2. EMULSIÓN BASE DE BEELER CON HIDROQUINONA AL 5 % Y BUTILHIDROXITOLUENO AL 0,1 %

<b>Hidroquinona .....</b>	<b>5 %</b>
<b>Butilhidroxitolueno .....</b>	<b>0,1 %</b>
<b>Alcohol (96°) .....</b>	<b>1 %</b>
<b>Alcohol cetílico .....</b>	<b>15 %</b>
<b>Cera blanca .....</b>	<b>1 %</b>
<b>Propilenglicol .....</b>	<b>10 %</b>

<sup>14</sup> Formulario Nacional. 1ª edición, 2003 (en excipientes, página 288. Monografía: FN/2003/EX/002).

<b>Lauril sulfato sódico .....</b>	<b>2 %</b>
<b>Agua purificada .....</b>	<b>300 g</b>

A partir de la fórmula anterior se preparan las muestras de 25 g con los antioxidantes o sinergistas sujetos a ensayo:

**1. SODIO METABISULFITO AL 0,1 %**

<b>Sodio metabisulfito .....</b>	<b>0,1 %</b>
<b>Agua destilada .....</b>	<b>1,5 %</b>
<b>Emulsión base de Beeler con</b>	
<b>hidroquinona al 5 % y BHT al 0,1 % csp ....</b>	<b>25 g</b>

**2. VITAMINA C (ÁCIDO ASCÓRBICO)**

<b>Vitamina C .....</b>	<b>0,5 %</b>
<b>Agua destilada .....</b>	<b>2 %</b>
<b>Emulsión base de Beeler con</b>	
<b>hidroquinona al 5 % y BHT al 0,1 % csp ....</b>	<b>25 g</b>

**3. VITAMINA E (ACETATO ALFA TOCOFEROL)**

<b>Vitamina E .....</b>	<b>0,5 %</b>
<b>Emulsión base de Beeler con</b>	
<b>hidroquinona al 5 % y BHT al 0,1 % csp ....</b>	<b>25 g</b>

#### 4. DISÓDICO EDTA

**Disódico EDTA ..... 0,1 %**  
**Agua destilada ..... 1,5 %**  
**Emulsión base de Beeler con**  
**hidroquinona al 5 % y BHT al 0,1 % csp ... 25 g**

#### 5. METIONINA DL

**Metionina DL ..... 0,5 %**  
**Emulsión base de Beeler con**  
**hidroquinona al 5 % y BHT al 0,1 % csp ... 25 g**

#### 6. ACIDO LÁCTICO<sup>15</sup>

**Emulsión base de Beeler con**  
**hidroquinona al 5 % y BHT al 0,1 % csp ... 25 g**  
**Acido láctico csp para llegar hasta pH 3**

Tambien se preparan dos muestras “blanco” para que sirvan de patrón comparativo:

##### 1. HIDROQUINONA

**Hidroquinona ..... 5 %**  
**Emulsión base de Beeler csp ..... 25 g**

##### 2. BUTILHIDROXITOLUENO

---

<sup>15</sup> El autor del presente trabajo considera probable, según la parte teórica del mismo, que la acidificación con ácido láctico crea un medio óptimo para minimizar la oxidación de la hidroquinona.

<b>Hidroquinona .....</b>	<b>5 %</b>
<b>Butilhidroxitolueno .....</b>	<b>0,1 %</b>
<b>Alcohol (96°) .....</b>	<b>1 %</b>
<b>Emulsión base de Beeler csp .....</b>	<b>25 g</b>

## **UTILLAJE**

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

- Balanza digital marca Cobos® con precisión de 1 mg.
- Sistema de baño de agua con termostato.
- Agitador magnético.
- Sistema agitador Unguator® compuesto por: recipientes, varillas y aparato agitador para elaborar las emulsiones.
- Microscopio binocular marca B & Crown® modelo M 21000 plus, con objetivos de 4, 10, 40 y 100 aumentos; ocular de 10 aumentos y ocular vía USB para conectar al PC de 60 aumentos.
- Cámara de fotos digital Fujifilm.
- Tiras para medir el PH Merck.

## **METODOLOGÍA GENERAL**

### **PROCEDIMIENTOS GENERALES DE ELABORACIÓN**

Para elaborar las distintas emulsiones se emplea el sistema agitador Unguator®. Dicho sistema está constituido por tres elementos bien diferenciados: aparato agitador,

varillas intercambiables y recipientes de mezcla. Hay que resaltar que éstos últimos también constituyen el material de acondicionamiento final de las emulsiones elaboradas. A continuación se describen de forma breve los elementos citados de dicho sistema agitador<sup>16</sup>, así como el procedimiento general de elaboración de emulsiones seguido para elaborar las distintas muestras.

## **1. APARATO AGITADOR**

Tal cómo se muestra en la figura 8, consta de una base horizontal de la cual parte un soporte fijo vertical. En dicho soporte se sitúa el botón de bloqueo de la varilla agitadora (a), el potenciómetro variable de puesta en marcha y regulador de la velocidad de giro de la varilla (b), el orificio de entrada de la varilla agitadora (c) y la varilla agitadora (d). La velocidad de giro del motor del agitador, situado en la parte superior del soporte vertical, oscila desde un mínimo de 500 revoluciones por minuto hasta un máximo de 2.100.

---

<sup>16</sup> Alía Fernández-Montes, E: Estudio comparativo de la elaboración de fórmulas magistrales semisólidas obtenidas por agitación manual y mediante un sistema de agitación mecánica (en descripción del sistema agitador Unguator®, página 39). Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia (Universidad Complutense). Madrid, junio de 2007.



**Figura 8. Aparato agitador Unguator®.**

## **2. VARILLAS AGITADORAS**

El vástago de las varillas es de acero inoxidable y la hélice es de material plástico (polioximetileno). Ambos resisten la acción de sustancias fuertemente ácidas o básicas, oxidantes, etc. La varilla se acopla en el agitador por medio de un orificio situado en la parte superior (figura 9). Una vez introducida, se realiza un



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

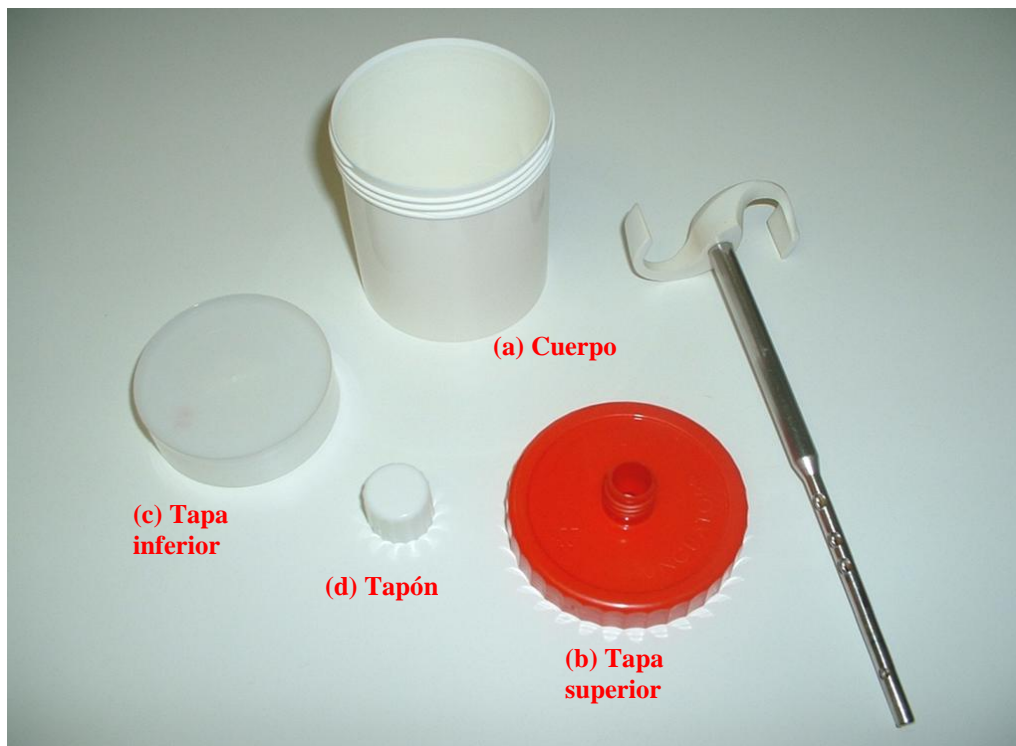


**Figura 9. Acoplamiento de la varilla en el aparato agitador.**

### **3. RECIPIENTES**

Se emplean como contenedores para realizar el proceso de elaboración o mezcla y como material de acondicionamiento final del semisólido elaborado. Además de semisólidos, también se pueden emplear para la mezcla de polvos. Existen diversos tamaños de recipientes (figura 10) en función de su volumen (de 25 hasta 600 ml). Están compuestos por polipropileno siendo resistentes al agua, los ácidos y las bases. Son sensibles a los oxidantes y se deforman a temperaturas superiores a 85° C. Son totalmente desmontables y están formados por los siguientes elementos (figura): cuerpo (a), tapa superior con orificio central para la salida del semisólido (b), tapa inferior (c) y tapón (d). Sobre la parte superior del cuerpo se encaja de forma precisa la tapa inferior y se desliza hasta constituir la superficie inferior del recipiente. La tapa superior se enrosca a la parte superior del cuerpo

procediendo a su cierre y el tapón se enrosca finalmente en el orificio central de dicha tapa. Además del agitador en sí, el recipiente es la clave de la funcionalidad y éxito de este sistema, ya que, una vez montado y sin todavía poner la tapa superior, permite eliminar el aire una vez añadidos los componentes antes de proceder a su agitación, debido a su deslizamiento a lo largo del cuerpo. Dicha eliminación del aire es fundamental para evitar procesos oxidativos y de contaminación microbiana, e incluso, se garantiza la estabilidad de las emulsiones elaboradas dado que las burbujas de aire formadas, al también emulsificarse, hacen deficitario el sistema emulgente llegando a la ruptura a corto o a largo plazo.



**Figura 10. Partes del recipiente del sistema agitador Unguator®.**

El procedimiento general para la elaboración de emulsiones mediante este sistema agitador es el siguiente:

Se calienta en un baño de agua la fase acuosa junto con la oleosa, a la temperatura de fusión de la fase oleosa (generalmente, entre 70-75° C). Fundida la fase

oleosa, se vierte la mezcla en el recipiente y se agita a elevada velocidad durante el tiempo que sea necesario en función de la cantidad de producto a elaborar. Pasado dicho tiempo, se deja en reposo hasta alcanzar la temperatura ambiente y se vuelve a agitar durante 15-30 segundos para homogeneizar la emulsión. Si existen sustancias pulverulentas insolubles, se reducen a polvo fino y se añaden al recipiente que contiene la emulsión una vez elaborada y a temperatura ambiente, agitando a elevada velocidad durante 15 segundos. Si existen sustancias termolábiles muy solubles en agua, se disuelven previamente en la mínima cantidad de agua y se añaden al recipiente que contiene la emulsión una vez elaborada y a temperatura ambiente, agitando a elevada velocidad durante 15 segundos. Si existen sustancias liposolubles o hidrosolubles líquidas o semisólidas termolábiles, se añaden al recipiente que contiene la emulsión una vez elaborada y a temperatura ambiente, agitando a elevada velocidad durante 15 segundos.

## **MÉTODOS ANALÍTICOS**

### **1. OBSERVACIÓN DEL COLOR DE LAS MUESTRAS DURANTE UN MES**

Se observa el cambio de color experimentado por las distintas muestras al cabo de un mes, realizando fotos digitales con luz solar indirecta de las muestras en vista frontal cada semana y a la misma hora.

## **2. ANÁLISIS DEL ASPECTO EXTERNO DE LAS MUESTRAS AL CABO DE UN MES**

Se analiza el aspecto externo de las muestras en cuanto a caracteres de estabilidad: variación de la consistencia, ruptura, fenómenos de cremado o sedimentación, formación de grumos, etc.

## **3. DETERMINACIÓN DEL PH**

Se determina el pH de las emulsiones al cabo de un mes mediante el siguiente procedimiento: se pesan 2 g de emulsión aproximadamente, se dispersan mediante suave agitación en 30 ml de agua purificada y se procede a realizar la medición mediante tira reactiva.

# RESULTADOS

# PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

## ELABORACIÓN DE LA EMULSIÓN DE PARTIDA

Se parte de la denominada emulsión base de Beeler<sup>17</sup>, que es una emulsión de fase externa acuosa (O/A) aniónica que presenta la siguiente composición según se describe en el Formulario Nacional (FN/2003/EX/002):

<b>Alcohol cetílico .....</b>	<b>15 g</b>
<b>Cera blanca .....</b>	<b>1 g</b>
<b>Propilenglicol .....</b>	<b>10 g</b>
<b>Laurilsulfato sódico .....</b>	<b>2 g</b>
<b>Agua purificada.....</b>	<b>72 g</b>

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

- Su pH ácido (entorno a 5) es idóneo para crear un medio desfavorable con respecto a la oxidación de la hidroquinona.
- No sufre ruptura al ser formulada con hidroquinona a la concentración ensayada.
- Es una base de frecuente prescripción.
- Se prepara fácilmente.
- No precisa de conservantes para el tiempo estimado de trabajo (un mes), al contener un tensioactivo aniónico (lauril sulfato sódico).

---

<sup>17</sup> Formulario Nacional. 1ª edición, 2003 (en excipientes, página 288. Monografía: FN/2003/EX/002).

Se preparan 300 g de dicha base según el siguiente procedimiento: Se calienta en un baño de agua la solución previamente elaborada y formada por: el propilenglicol, el laurilsulfato sódico y el agua; junto con el alcohol cetílico y la cera blanca, a 70-75 °C de temperatura. Fundidos el alcohol cetílico y la cera blanca, se vierte la mezcla en el recipiente Unguator® y se agita a elevada velocidad mediante el agitador Unguator® durante 3 minutos aproximadamente. Pasado dicho tiempo, se deja en reposo hasta alcanzar la temperatura ambiente y se vuelve a agitar durante 15-30 segundos para homogeneizar la emulsión.

### **ELABORACIÓN DE LA EMULSIÓN CON HIDROQUINONA 5 % Y BUTILHIDROXITOLUENO 0,1 %**

A partir de la emulsión anterior, se preparan 300 g con hidroquinona al 5 %, butilhidroxitolueno al 0,1 % y alcohol (96°) al 1 %:

<b>Hidroquinona .....</b>	<b>5 %</b>
<b>Butilhidroxitolueno .....</b>	<b>0,1 %</b>
<b>Alcohol (96°) .....</b>	<b>1 %</b>
<b>Emulsión base de Beeler csp .....</b>	<b>100 g</b>

El procedimiento de elaboración es el siguiente: Una vez obtenida la emulsión base de Beeler según el procedimiento anterior y a temperatura ambiente, se añade al recipiente Unguator® que contiene a la misma, la hidroquinona previamente reducida a polvo fino y la solución alcohólica del butilhidroxitolueno, agitando a máxima velocidad mediante el agitador Unguator® durante 30 segundos.

## **ELABORACIÓN DE LAS EMULSIONES CON LOS DISTINTOS SISTEMAS ANTIOXIDANTES**

### **1. EMULSIÓN CON SODIO METABISULFITO**

<b>Sodio metabisulfito .....</b>	<b>0,1 %</b>
<b>Agua destilada .....</b>	<b>1,5 %</b>
<b>Emulsión base de Beeler con</b>	
<b>hidroquinona al 5 % y BHT al 0,1 % csp ....</b>	<b>25 g</b>

Se disuelve el metabisulfito sódico en el agua y se añade la solución obtenida al recipiente Unguator®, que contiene a la emulsión base de Beeler con hidroquinona y butilhidroxitolueno a temperatura ambiente, agitando a máxima velocidad mediante el agitador Unguator® durante 30 segundos.

### **2. EMULSIÓN CON VITAMINA C (ÁCIDO ASCÓRBICO)**

<b>Vitamina C .....</b>	<b>0,5 %</b>
<b>Agua destilada .....</b>	<b>2 %</b>
<b>Emulsión base de Beeler con</b>	
<b>hidroquinona al 5 % y BHT al 0,1 % csp ....</b>	<b>25 g</b>

Se disuelve la vitamina C en el agua y se añade la solución obtenida al recipiente Unguator®, que contiene a la emulsión base de Beeler con hidroquinona y butilhidroxitolueno a temperatura ambiente, agitando a máxima velocidad mediante el agitador Unguator® durante 30 segundos.



### 3. EMULSIÓN CON VITAMINA E (ACETATO DE ALFA TOCOFEROL)

**Vitamina E ..... 0,5 %**  
**Emulsión base de Beeler con**  
**hidroquinona al 5 % y BHT al 0,1 % csp .... 25 g**

Se añade la vitamina E al recipiente Unguator® que contiene a la emulsión base de Beeler con hidroquinona y butilhidroxitolueno a temperatura ambiente, agitando a máxima velocidad mediante el agitador Unguator® durante 30 segundos.

### 4. EMULSIÓN CON DISÓDICO EDTA

**Disódico EDTA ..... 0,1 %**  
**Agua destilada ..... 1,5 %**  
**Emulsión base de Beeler con**  
**hidroquinona al 5 % y BHT al 0,1 % csp .... 25 g**

Se disuelve el disódico EDTA en el agua y se añade la solución obtenida al recipiente Unguator®, que contiene a la emulsión base de Beeler con hidroquinona y butilhidroxitolueno a temperatura ambiente, agitando a máxima velocidad mediante el agitador Unguator® durante 30 segundos.

### 5. EMULSIÓN CON METIONINA DL

**Metionina DL ..... 0,5 %**  
**Emulsión base de Beeler con**  
**hidroquinona al 5 % y BHT al 0,1 % csp .... 25 g**

Se reduce a polvo fino la metionina y se añade al recipiente Unguator® que contiene a la emulsión base de Beeler con hidroquinona y butilhidroxitolueno a

temperatura ambiente, agitando a máxima velocidad mediante el agitador Unguator® durante 30 segundos.

## 6. EMULSIÓN CON ÁCIDO LÁCTICO

**Emulsión base de Beeler con  
hidroquinona al 5 % y BHT al 0,1 % csp .... 25 g  
Acido láctico csp para llegar hasta pH 3**

Se añade ácido láctico al recipiente Unguator® que contiene a la emulsión base de Beeler con hidroquinona y butilhidroxitolueno a temperatura ambiente, agitando a máxima velocidad mediante el agitador Unguator® durante 30 segundos.

## 7. EMULSIÓN CON HIDROQUINONA (EMULSIÓN PATRÓN COMPARATIVO)

**Hidroquinona ..... 5 %  
Emulsión base de Beeler csp ..... 25 g**

Se reduce a polvo fino la hidroquinona y se añade al recipiente Unguator® que contiene a la emulsión base de Beeler a temperatura ambiente, agitando a máxima velocidad mediante el agitador Unguator® durante 30 segundos.

## 8. EMULSIÓN CON BUTILHIDROXITOLUENO (EMULSIÓN PATRÓN COMPARATIVO)
































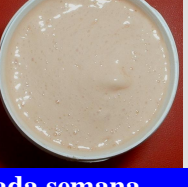
**Hidroquinona ..... 5 %  
Butilhidroxitolueno ..... 0,1 %  
Alcohol (96°) ..... 1 %  
Emulsión base de Beeler csp ..... 25 g**

Se añade al recipiente Unguator® que contiene a la emulsión base de Beeler, la hidroquinona previamente reducida a polvo fino y la solución alcohólica del butilhidroxitolueno, agitando a máxima velocidad mediante el agitador Unguator® durante 30 segundos.

## **ESTUDIO DEL COLOR DE LAS MUESTRAS**

### **DURANTE UN MES**

En la tabla II se reflejan las fotografías en vista frontal realizadas a las distintas muestras al final de cada semana. Hay que precisar que las fotos tomadas se realizaron siempre a la misma hora y con luz solar indirecta para evitar en lo posible reflejos lumínicos.

<b>MUESTRA</b>	<b>FOTOS 1ª SEMANA</b>	<b>FOTOS 2ª SEMANA</b>	<b>FOTOS 3ª SEMANA</b>	<b>FOTOS 4ª SEMANA</b>
<b>SÓLO CON HIDROQUINONA</b>				
<b>HIDROQUINONA + BHT</b>				
<b>METABISULFITO + BHT</b>				
<b>VITAMINA C + BHT</b>				
<b>VITAMINA E + BHT</b>				
<b>DISÓDICO EDTA + BHT</b>				
<b>METIONINA DL + BHT</b>				
<b>ACIDO LÁCTICO + BHT</b>				

**Tabla II. Fotografías realizadas en vista frontal de las emulsiones al final de cada semana**

Las fotografías ampliadas de las emulsiones al cabo de un mes son las siguientes:

**1. SÓLO CON HIDROQUINONA**



**2. HIDROQUINONA + BHT**



**3. METABISULFITO + BHT**



**4. VITAMINA C + BHT**



**5. VITAMINA E + BHT**



**6. DISÓDICO EDTA + BHT**



**7. METIONINA DL + BHT**



**8. ACIDO LÁCTICO + BHT**





## **COMENTARIOS**

- Excepto las emulsiones con metabisulfito / BHT y vitamina C / BHT, el resto sufre oxidación progresiva. Al cabo de una semana ya es patente el cambio de coloración en estas emulsiones.
- La coloración experimentada en la emulsión que contiene hidroquinona sin sistema antioxidante, es ligeramente mayor a las que contienen: BHT, vitamina E / BHT y disódico EDTA / BHT.
- La emulsión que sufre mayor coloración es la que contiene metionina / BHT.
- Es de destacar que la emulsión que contiene ácido láctico hasta alcanzar pH 3, no llegar a tener una coloración tan acusada como las anteriores.

## **ANÁLISIS DEL ASPECTO EXTERNO DE LAS MUESTRAS AL CABO DE UN MES**

En la tabla III se reflejan los caracteres físicos de las emulsiones al cabo de un mes de haber sido elaboradas.

MUESTRA	CARACTERES FÍSICOS		
	CONSISTENCIA	EXTENSIBILIDAD	ESTABILIDAD
SÓLO CON HIDROQUINONA	Semifluida	Alta	Estable
HIDROQUINONA + BHT	Semifluida	Alta	Estable
METABISULFITO + BHT	Media	Media	Estable
VITAMINA C + BHT	Media	Media	Estable
VITAMINA E + BHT	Semifluida	Alta	Estable
DISÓDICO EDTA + BHT	Semifluida	Alta	Estable
METIONINA DL + BHT	Semifluida	Alta	Estable
ACIDO LÁCTICO + BHT	Semifluida	Alta	Tiende a la ruptura de fases

Tabla III. Consistencia, extensibilidad y estabilidad de las emulsiones al cabo de un mes de haber sido elaboradas

## COMENTARIOS

- Las emulsiones que no sufren oxidación (metabisulfito / BHT y vitamina C / BHT) conservan prácticamente su consistencia y extensibilidad inicial.
- Todas las emulsiones que experimentan oxidación pasan a tener una consistencia semifluida y alta extensibilidad
- La emulsión con ácido láctico + BHT tiende a la ruptura.

## DETERMINACIÓN DEL PH DE LAS EMULSIONES AL CABO DE UN MES

En la tabla IV se muestran los valores de pH de las emulsiones una vez elaboradas y al cabo de un mes.

<b>MUESTRA</b>	<b>PH UNA VEZ ELABORADAS</b>	<b>PH AL CABO DE UN MES</b>
<b>SÓLO CON HIDROQUINONA</b>	4-5	4-5
<b>HIDROQUINONA + BHT</b>	4-5	4-5
<b>METABISULFITO + BHT</b>	4-5	4-5
<b>VITAMINA C + BHT</b>	3-4	3-4
<b>VITAMINA E + BHT</b>	4-5	4-5
<b>DISÓDICO EDTA + BHT</b>	4-5	4-5
<b>METIONINA DL + BHT</b>	4-5	4-5
<b>ACIDO LÁCTICO + BHT</b>	3	3

**Tabla IV. Valor del pH de las emulsiones una vez elaboradas y al cabo de un mes.**

## **COMENTARIOS**

Todas las emulsiones mantienen el mismo pH inicial. El bajo pH de la emulsión con ácido láctico + BHT produce interacción con el sistema emulgente de la base de Beeler tendiendo a la inestabilidad.

## **DETERMINACIÓN DEL ANTIOXIDANTE EFICAZ EN LAS EMULSIONES QUE NO EXPERIMENTAN OXIDACIÓN**

Para determinar el antioxidante que realmente ha sido el eficaz a la hora de proteger a las emulsiones que no han sufrido oxidación (metabisulfito / BHT y vitamina C / BHT), se preparan muestras con sólo sodio metabisulfito y vitamina C a la mismas concentraciones.

## PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

### 1. EMULSIÓN CON SODIO METABISULFITO COMO ANTIOXIDANTE EXCLUSIVAMENTE

<b>Sodio metabisulfito .....</b>	<b>0,1 %</b>
<b>Agua destilada .....</b>	<b>1,5 %</b>
<b>Emulsión base de Beeler con hidroquinona al 5 % csp .....</b>	<b>25 g</b>

Se disuelve el metabisulfito sódico en el agua y se añade la solución obtenida al recipiente Unguator®, que contiene a la emulsión base de Beeler con hidroquinona a temperatura ambiente, agitando a máxima velocidad mediante el agitador Unguator® durante 30 segundos.

### 2. EMULSIÓN CON VITAMINA C COMO ANTIOXIDANTE EXCLUSIVAMENTE

<b>Vitamina C .....</b>	<b>0,5 %</b>
<b>Agua destilada .....</b>	<b>2 %</b>
<b>Emulsión base de Beeler con hidroquinona al 5 % csp .....</b>	<b>25 g</b>

Se disuelve la vitamina C en el agua y se añade la solución obtenida al recipiente Unguator®, que contiene a la emulsión base de Beeler con hidroquinona a temperatura ambiente, agitando a máxima velocidad mediante el agitador Unguator® durante 30 segundos.

Una vez obtenidas las emulsiones, se sigue el mismo planteamiento que el seguido con las emulsiones anteriores.

## RESULTADOS

Al cabo de un mes ambas emulsiones no experimentan cambio de coloración según se refleja en la tabla V.



MUESTRA	FOTOS 1 <sup>a</sup> SEMANA	FOTOS 2 <sup>a</sup> SEMANA	FOTOS 3 <sup>a</sup> SEMANA	FOTOS 4 <sup>a</sup> SEMANA
SÓLO CON METABISULFITO				
SÓLO CON VITAMINA C				

Tabla V. Fotografías realizadas en vista frontal de las emulsiones al final de cada semana

Tanto el pH como los caracteres físicos al cabo de un mes, no varían respecto a las emulsiones que contienen sodio metabisulfito + BHT y vitamina C + BHT.

## COMENTARIOS

Ambos tipos de emulsiones no sufren oxidación al cabo de un mes.

# CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos, se deducen las siguientes conclusiones:

1. Según se ha podido demostrar a lo largo de este trabajo, es fundamental el empleo de ciertos tipos de antioxidantes en las emulsiones ensayadas para evitar la oxidación de la hidroquinona. Dicha oxidación va siendo mayor conforme aumenta el tiempo de almacenaje de las mismas.
2. De los sistemas antioxidantes ensayados, hay que destacar que sólo los compuestos por BHT / sodio metabisulfito y BHT / vitamina C, han sido eficaces según las concentraciones y formas de incorporación ensayadas, para evitar la oxidación de una emulsión base de Beeler con hidroquinona al 5 % durante al menos un mes. También hay que aclarar que el BHT no es imprescindible como antioxidante de la hidroquinona dado que las emulsiones con sólo sodio metabisulfito o vitamina C también han sido estables frente a la oxidación.
3. El establecimiento de un medio ácido en las emulsiones mediante ácido láctico hasta obtener un pH 3, impide la oxidación de la hidroquinona durante 2 semanas. Este hecho puede ser de utilidad en pacientes alérgicos al sodio metabisulfito. La estabilidad de estas emulsiones debido al pH ácido generado es bastante precaria al cabo de un mes, pero aceptable para el tiempo de estabilidad citado frente a la oxidación.
4. Todas las emulsiones que experimentan oxidación pasan a tener una consistencia semifluida y alta extensibilidad, siendo la comentada anteriormente la que tiende a la ruptura.

5. La emulsión base de Beeler es idónea para la formulación de hidroquinona a la concentración ensayada, debido a su alta estabilidad y a sus propiedades galénicas y dermatológicas.
  
6. En función de los resultados obtenidos y como conclusión final, se puede afirmar que la hidroquinona al 5 % formulada en la emulsión base de Beeler, empleando sodio metabisulfito al 0,1 % o vitamina C al 0,5 % como antioxidantes, tiene una estabilidad físicoquímica de al menos de un mes.

Dr. Enrique Alía Fernández-Montes

Madrid a 25 de Marzo de 2008



# BIBLIOGRAFÍA

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

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

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

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

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

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

ALÍA FERNÁNDEZ-MONTES, E.: *Estudio comparativo de la elaboración de fórmulas magistrales semisólidas obtenidas por agitación manual y mediante un sistema de agitación mecánica*. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia (Universidad Complutense). Madrid, junio de 2007.

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

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

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

LLOPIS, M<sup>a</sup> J.; y BAIXAULI, V.: *Formulario básico de medicamentos magistrales*. Editorial Cid, Valencia, 2001.

DIANA DRAELOS, Z: *Cosmecéuticos*. Editorial Zoe Diana Draelos, 2006.

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

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO: *Formulario nacional*, 1<sup>a</sup> Ed. Madrid, 2003.

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

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO: Reglamentación sobre productos cosméticos.

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

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

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

## **PÁGINAS WEB CONSULTADAS:**

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

Agitadores Unguator®

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

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

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

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

<http://www.boe.es/boe/dias/2004/08/02/pdfs/A27821-27823.pdf>

Orden SCO/2592/2004, de 21 de julio, por la que se modifican los anexos II, III y VI, del Real Decreto 1599/1997, de 17 de octubre, sobre productos cosméticos.