

Reología y Estabilidad de Excipientes para Productos Dermatológicos, elaborados con Concentraciones Variables del mismo Emulgente

Susana A. LAVASELLI ^{1*} y Rodolfo J. RASIA ²

¹ Departamento de Farmacia, Área Farmacotecnia y

² Departamento de Física, Área Física.

Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario.
Suipacha 531, 2000 Rosario, Santa Fe, Argentina.

RESUMEN. El objetivo de este trabajo fue analizar reológicamente tres sistemas emulsivos o/w, diferenciados por la concentración (5, 7 y 12%) del mismo agente tensioactivo no iónico. La estabilidad fue verificada durante 2 años. Se analizaron el signo de la emulsión, el pH, el test de centrifugación, los reogramas, la cedencia, el comportamiento de los sistemas, la tixotropía y las viscosidades (aparente y plástica). Los tres sistemas demostraron ser estables y exhibieron un comportamiento plástico, teniendo características pseudoplásticas y tixotrópicas. Se observó una correlación entre las propiedades tixotrópicas y la viscosidad aparente a medida que aumenta la concentración del tensioactivo. Las formulaciones y las técnicas de preparación empleadas, fueron adecuadas. Mediante la comparación de los resultados, se seleccionó el sistema que ofrece las mejores propiedades como excipiente en preparados dermatológicos.

SUMMARY. "Rheologic and stability of excipients for dermatological preparation, manufacturing with different concentrations of the same emulgent". The aim of this work was to analyze rheologically three o/w emulsive systems differentiated by the concentration (5, 7, and 12%) of the same non-ionic tensioactive agent. The stability of each system was verified along two years. Emulsion sign, pH, centrifugation test, rheogrammes, cedence, behavior, tixotropy and viscosities (apparent and plastic) were analyzed. The three systems showed to be stable and exhibited plastic behavior, having pseudoplastic and tixotropy characteristics. A correlation appeared between tixotropy and apparent viscosity as the tensioactive concentration increased. Adequate formulations and preparing techniques were verified. The best system was selected by comparing the obtained results considering the most adequate properties from the point of view of its dermatological applications.

INTRODUCCIÓN

Los sistemas que no responden a la ley de Newton están generalmente formados por macromoléculas, polímeros, asociación de moléculas y sistemas dispersos (emulsiones, suspensiones) en los que la fase interna (líquida o sólida) no tiene características afines con la fase externa. La concentración y las propiedades mecánicas de la fase interna influyen en la clasificación de los sistemas en líquidos y semisólidos.

En estos sistemas resulta de mucha importancia establecer el perfil reológico de los mismos, es decir, determinar sus propiedades viscoelastoplásticas.

Las cremas son consideradas sistemas semisólidos. Tienen la particularidad de sufrir una

deformación reversible que los hace semejantes a los sólidos elásticos, pero también son capaces de fluir como los líquidos ¹⁻⁴. Este comportamiento denominado plástico, es deducible de la estructura interna del sistema ³. A estos materiales también se los denomina cuerpos de Bingham, en honor al pionero de la moderna reología y primer investigador que estudió sistemáticamente sustancias plásticas.

Las emulsiones presentan viscosidad estructural, con elevada viscosidad y resistencia interna a fluir en estado de reposo. Sin embargo, tras la aplicación de tensión las corrientes fluidas orientan los glóbulos de la fase interna, favoreciendo el flujo ^{2,3,5} (responden al principio de Le Chatelier). Este fenómeno es reversible, intervi-

PALABRAS CLAVE: Emulsiones, Estabilidad, Reología, Semisólidos, Viscosidad.

KEY WORDS: Emulsions, Rheology, Semisolid, Stability, Viscosity.

* Autor a quien dirigir la correspondencia. E-mail: susanalavaselli@ciudad.com.ar

niendo el movimiento browniano, que tiende a formar los agregados originales, requiriendo un tiempo que es propio y característico de cada sistema ⁶⁻⁸.

La viscosidad depende de la magnitud de las fuerzas intermoleculares y éstas de las distancias intermoleculares; por eso los factores que afectan el volumen libre, como la presión y la temperatura, modificarán la viscosidad ^{2,7}. La viscosidad y la temperatura se relacionan en forma inversa por la ley de Arrhenius.

Las emulsiones son sistemas dispersos termodinámicamente inestables, debido al exceso de energía libre que presenta la superficie de los glóbulos de la fase interna, los que van a tender a coalescer y destruir la emulsión ^{9,10}. A pesar de ello pueden lograrse sistemas de alta estabilidad (del orden de años), cuando se eligen los emulgentes apropiados, cuando los glóbulos son pequeños ⁹ y homogéneos, cuando la fracción ponderal de la fase dispersa es menor que la fase dispersante ¹¹, cuando el pH es neutro o ligeramente ácido y cuando se agregan agentes estabilizadores adicionales ¹².

El comienzo del fenómeno de inestabilidad de la emulsión está regido por la ley de Stokes. El emulgente debe disponerse en forma de película alrededor de los glóbulos de la fase dispersa y conferir a las microgotas un potencial eléctrico adecuado para asegurar la repulsión mutua, impidiendo de esta manera la coalescencia de las mismas y favoreciendo la estabilidad del sistema ¹³.

El objetivo de este trabajo fue configurar el perfil reológico de tres sistemas en cuya composición se incorporaron diferentes concentraciones (5, 7 y 12%), del agente tensioactivo denominado ceral PW (denominación comercial). Para ello se determinaron las características de mayor incidencia en el comportamiento de los sistemas: viscosidad aparente, viscosidad plástica, cedencia y tixotropía.

Con los datos obtenidos se compararon reológicamente los tres sistemas emulsivos o/w (aceite/agua), se observó la estabilidad física y se determinó si los mismos pueden ser empleados como excipientes de formas farmacéuticas de aplicación sobre la piel.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

Las sustancias empleadas en la preparación de los sistemas de este trabajo son de calidad pura y proceden de los laboratorios que figuran entre paréntesis al lado del nombre de cada sus-

tancia. Las mismas se emplearon sin purificación previa. *Vaselina líquida* (Raam S.R.L., Argentina) ¹⁴: mezcla de hidrocarburos saturados líquidos obtenidos del petróleo, que contiene un estabilizador y responde a las normas de la USP 24. *Glicerina* (Materia Hermanos S.A., Argentina) ¹⁴: propano 1,2,3 triol (C₃H₈O₃), miscible con agua y con etanol y prácticamente insoluble en éter y en aceites grasos y esenciales. Responde a las normas USP 24. *Cera autoemulsionable no iónica* (Fabriquímica S.R.L., Argentina) (emulsifying wax NF, nombre comercial Ceral PW), cuya nomenclatura INCI (International Cosmetic Ingredient) es "cetearyl alcohol and cetareth 20". Sustancia indicada para la fabricación de emulsiones o/w, de consistencia variada según la concentración de uso y la formulación empleada. Las emulsiones ven favorecida su estabilidad, textura y brillo ¹⁵. *Eutanol* (NR) (Henkel, Alemania) (2-octil dodecanol), componente oleoso de los sistemas ¹⁶.

Sistemas

Se formularon tres sistemas, identificados como Sistemas 1, 2 y 3, cuyas composiciones se presentan en la Tabla 1.

Sustancias	Sistema 1	Sistema 2	Sistema 3
	Unidad gramo		
Ceral PW	5,00	7,00	12,00
Vaselina líquida	5,00	5,00	5,00
Eutanol	3,50	3,50	3,50
Glicerina	5,00	5,00	5,00
Metabisulfito de sodio	0,20	0,20	0,20
Metil parabeno	0,20	0,20	0,20
Propil parabeno	0,10	0,10	0,10
Agua csp	100,00	100,00	100,00

Tabla 1. Composición de los Sistemas 1, 2 y 3.

Preparación de los sistemas

Para elaborar las emulsiones ^{10,17-20} se suministró energía en forma de calor (energía térmica) y agitación (energía mecánica), siguiendo procesamientos farmacotécnicos comunes para pequeña escala.

Las emulsiones se homogeneizaron con agitador mecánico a 2000 rpm, durante 3 min, tratando de evitar la incorporación de aire ²¹. Se dejaron enfriar y estabilizar durante 7 días (se

consideró al séptimo día, tiempo cero). Se envasaron en recipientes de vidrio color ámbar, se rotularon y conservaron a 8 °C. En todos los casos se prepararon 2 kg de muestra.

Determinación de pH

Se determinó sobre 10 g de emulsión en 100 g de agua destilada fría de pH neutro, previamente agitada.

Signo de la emulsión

Se realizó según el método del colorante ⁸. Los colorantes utilizados para este ensayo fueron: azul de metileno, soluble en la fase acuosa y Rojo Sudán III, insoluble en la fase acuosa ⁹.

Test de centrifugación

Se aplicó una velocidad de rotación de 3.500 rpm, durante 30 min, a 25 °C de temperatura. Este ensayo se realizó a tiempo 0 y 2 años, para evaluar cualitativamente la estabilidad de las emulsiones ²², (ley de Stokes ^{9,23,24}).

Determinación del tamaño de los glóbulos de la fase interna de los distintos sistemas ²²

Se analizan por microfotografía ^{9,25} la forma y el tamaño de los glóbulos de la fase interna de los distintos sistemas ^{26,27}. Esta determinación se realizó a tiempo "0".

Estudios reológicos

Los estudios reológicos se realizaron a dos temperaturas, 25 °C (ambiente) y 37 °C (corporal) ± 0,1 °C y a tres tiempos de estacionamiento: 0, 60 y 360 días ²², para determinar cómo influye el estacionamiento en las propiedades reológicas de los sistemas.

Todas las determinaciones se realizaron en muestra estacionada (M_T) y después de la aplicación de un gradiente de deformación ($\dot{\gamma}$) preestablecido. Para observar el grado de reodestrucción producido en los sistemas, se aplicó un $\dot{\gamma} = 34 \text{ s}^{-1}$ que corresponde a una velocidad de rotación de 100 rpm, durante 30 min (M_T). El rotor empleado fue el N° 27.

Reogramas. Metodología de trabajo

Análisis a 25 °C ± 0,1 °C

(a) La muestra, una vez colocada en el viscosímetro, se la deja estabilizar durante 2 horas para la recuperación de las características que posee en estado de reposo. Se aplican gradientes de deformación ($\dot{\gamma}$) crecientes y decrecientes (por escalones), con intervalos de 1 min entre cada escalón. El proceso se reitera 10 veces

consecutivas, renovando la alícuota de la misma muestra en cada ocasión. La media de las 10 determinaciones corresponde a los datos reológicos de la muestra en reposo (M_T).

(b) De inmediato se somete cada alícuota a gradiente de deformación constante (100 rpm) durante 30 min y, al final, se repiten las mediciones reológicas a los mismos valores de ($\dot{\gamma}$) que en (a), sin dejarlas descansar, para evitar la reestructuración del sistema. La media corresponde al producto analizado post-cizallamiento (M_T).

Análisis a 37 °C ± 0,1 °C

Las muestras fueron colocadas en estufa a 37 °C durante 4 h, para uniformizar la temperatura. Se aplicó el mismo procesamiento que para 25 °C. En todos los casos se graficaron las Curvas de Fluidez y de Viscosidad.

Valor de Cedencia

En este trabajo de investigación los sistemas respondieron al modelo de Casson ¹⁻⁴.

$$\tau^{1/2} = \tau_0^{1/2} + (\eta \cdot \dot{\gamma})^{1/2} \quad [1]$$

donde τ es la tensión de corte. El valor de cedencia, suministrado por el viscosímetro, es el valor de la ordenada al origen de la recta de regresión, en coordenadas raíz cuadrada. Se determinó a 25 °C y a 37 °C ± 0,5 °C en M_T y en M_T .

Análisis del comportamiento del sistema

Se realizó ajustando las curvas de Fluidez ascendentes de las muestras en reposo a 25 °C y a 37 °C ± 0,1 °C, de acuerdo a la ley de Ostwald ²:

$$\tau = K \cdot \dot{\gamma}^n \quad [2]$$

El valor de "n", define el comportamiento del sistema [2, 4].

$$n = \frac{(\log \tau - \log K)}{\log \dot{\gamma}} \quad [3]$$

Índice de tixotropía (IT)

Para determinar el grado de ruptura de la estructura ³ se aplicó el índice de tixotropía, expresado en dina.s/cm², descripto por Martín ¹:

$$IT = \frac{(U_1 - U_2)}{\ln \left(\frac{\dot{\gamma}_2}{\dot{\gamma}_1} \right)} \quad [4]$$

U_1 y U_2 son calculadas con la siguiente expresión:

$$U = \left(\frac{\tau - \tau_0}{\dot{\gamma} - \dot{\gamma}_0} \right) \quad [5]$$

en donde τ y $\dot{\gamma}$ corresponden al máximo alcanzado para trazar la curva de fluidez. El valor de $\dot{\gamma}_0$ corresponde al menor gradiente de deformación medido en la curva descendente, al que le corresponde τ_0 . U_1 y U_2 se obtienen de curvas de fluidez en descenso trazadas para cada uno de los dos valores máximos alcanzados (τ_1 y τ_2).

Los valores de $\dot{\gamma}_0$, $\dot{\gamma}_1$ y $\dot{\gamma}_2$ corresponden a gradientes de deformación de 0.34 s^{-1} , 34 s^{-1} y 17 s^{-1} respectivamente. El índice de tixotropía se calculó en las muestras a $25 \text{ }^\circ\text{C}$ y $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,1 \text{ }^\circ\text{C}$ en estado de reposo.

Viscosidad aparente

Se determinó a $25 \text{ }^\circ\text{C}$ y $37^\circ\text{C} \pm 0,1 \text{ }^\circ\text{C}$ sobre la curva ascendente de viscosidad de las muestras en reposo y cizallada, correspondiente a $\dot{\gamma}$ $3,4 \text{ s}^{-1}$, (10 rpm), rotor 27.

Viscosidad plástica

Los sistemas en estudio se aproximan al modelo de Casson (ecuación 3.3). La viscosidad plástica suministrada por el viscosímetro, es:

$$\eta = \frac{(\sqrt{\tau} - \sqrt{\tau_0})^2}{\dot{\gamma}} \quad [6]$$

Instrumental

Viscosímetro Brookfield, modelo “DV II+ Programmable Viscometer”, de cilindros coaxiales para pequeña muestra (*small sample adapter*); tipo *Searle*, con baño termostatzado. Se

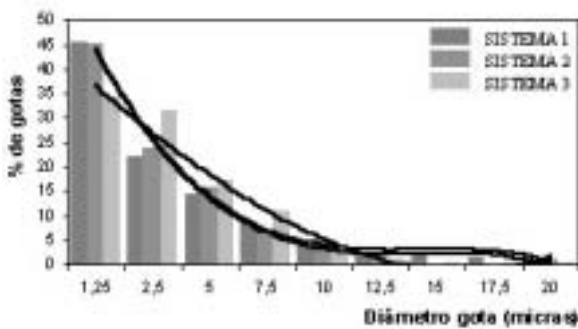


Figura 1. Histograma y curva de frecuencia del tamaño de los glóbulos de la fase interna de los sistemas 1, 2 y 3.

utilizó el rotor N° 27. Microscopio óptico Zeiss, MC 80 Axiolab, provisto de tubo trinocular, con aumento 10x, objetivo 40x (magnificación 400x). Equipado con cámara fotográfica. Peachímetro (Luftman, modelo Digimeter IV). Baño termostatzado (Vicking A 100). Agitador mecánico (FBR Decalab)

Representación de los datos experimentales

Se empleó un programa comercial, (Sigma Plot-Jandel Scientific), para representar gráficamente los valores experimentales.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las emulsiones o/w, son los sistemas más comúnmente usados en preparaciones dermatológicas. Analizando los valores obtenidos (Tabla 2), observamos que el pH oscila entre 6.00 y 6.10. El diámetro medio de los glóbulos de la fase dispersa, se encuentra entre 1,25 y 5.00 micras (Fig. 1), tamaño pequeño y homogéneo.

Las propiedades físicas, que son las que rigen la estabilidad o inestabilidad de los sistemas heterogéneos, dependen de la formulación (Tabla 1) y de la técnica de preparación empleada ^{8,30,31}.

Se estudió la estabilidad de los sistemas bifásicos a tiempo 0 y 2 años, aplicando centrifugación ^{32,33}, tras lo cual no se observó separación de fases (Tabla 2).

El valor de “n” (Ostwald) que resume el comportamiento del material, fue menor a 1 en todos los casos, lo cual marca la condición pseudoplástica de los mismos (Tabla 3).

Los tres sistemas, presentaron características plásticas (Fig. 2).

A $25 \text{ }^\circ\text{C}$ todos los sistemas estudiados presentan tixotropía ³⁴ (Fig. 3A), o sea que una vez que sufren adelgazamiento por cizalladura, necesitan de un tiempo característico para recobrar la estructura de origen. Los valores reológicos aumentaron a medida que se aumentó la concentración de agente formador de la emulsión.

A $37 \text{ }^\circ\text{C}$, todos los valores disminuyeron. En

Sistemas	pH	Signo Emulsión	Test Centrifugación a t_0 y 2 años
1	6.00	O / W	No se observó separación de fases
2	6.10	O / W	No se observó separación de fases
3	6.10	O / W	No se observó separación de fases

Tabla 2. pH, signo de la emulsión y test de centrifugación de los sistemas 1, 2 y 3.

Sistemas	Temperatura °C	Valor de n			
		M_r	r^2	M_t	r^2
1	25	0.324	0.998	0.245	0.996
	37	0.384	0.977	0.443	0.995
2	25	0.302	0.964	0.273	0.986
	37	0.184	0.965	0.265	0.997
3	25	0.640	0.958	0.838	0.980
	37	0.842	0.983	0.952	0.964

Tabla 3. Comportamiento de los sistemas 1, 2 y 3, ajuste a la ecuación de Ostwald.

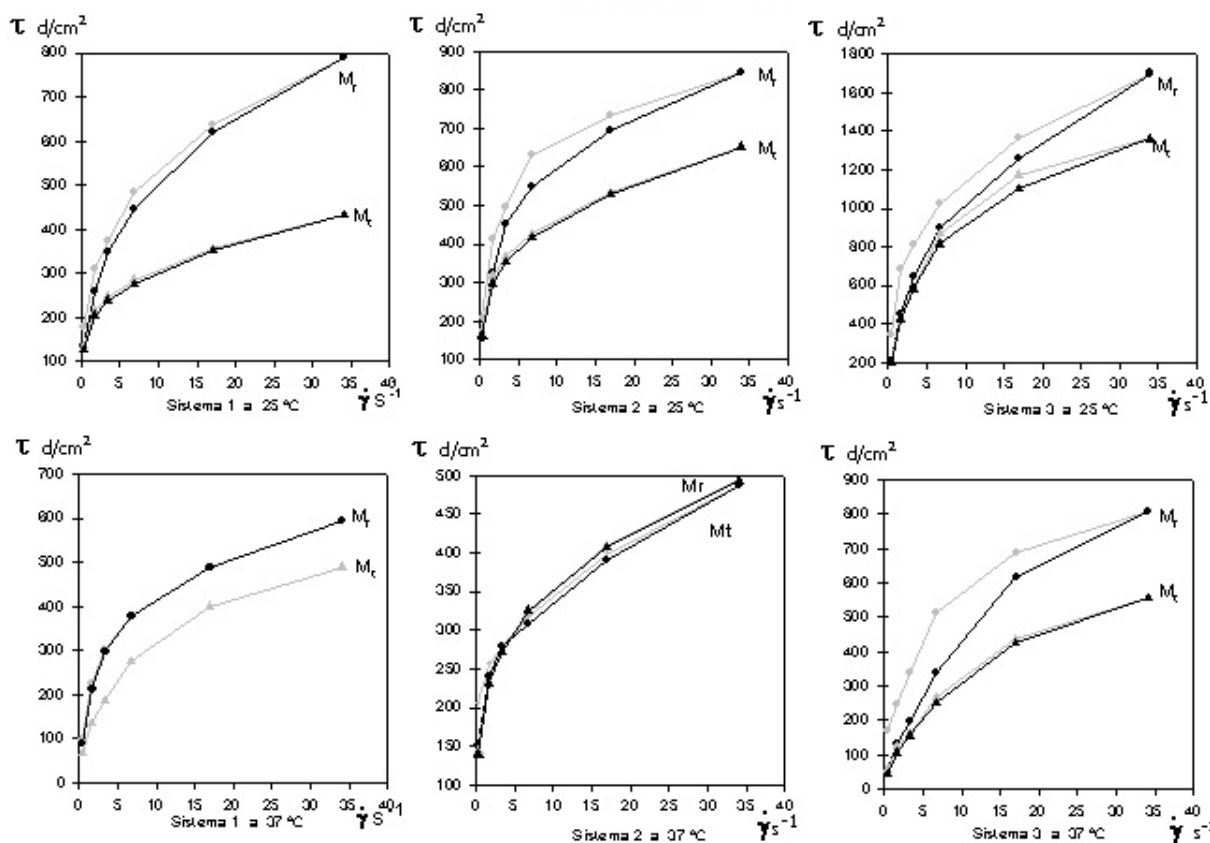


Figura 2. Reogramas de sistemas 1, 2 y 3.

- Muestra en reposo. Velocidad de corte creciente.
- Muestra en reposo. Velocidad de corte decreciente.
- ▲ Muestra cizallada. Velocidad de corte creciente.
- ▲ Muestra cizallada. Velocidad de corte decreciente.

consecuencia, la extracción, la distribución y el manipuleo, se ven favorecidos con el aumento de temperatura, para las tres cremas.

Las dispersiones, sistemas termodinámicamente inestables, tienden a la separación de fa-

ses para alcanzar el equilibrio. Cuanto más elevada sea la viscosidad, el sistema necesitará más energía para lograr la coalescencia de los glóbulos de la fase interna, por lo que la estabilidad del mismo será mayor.

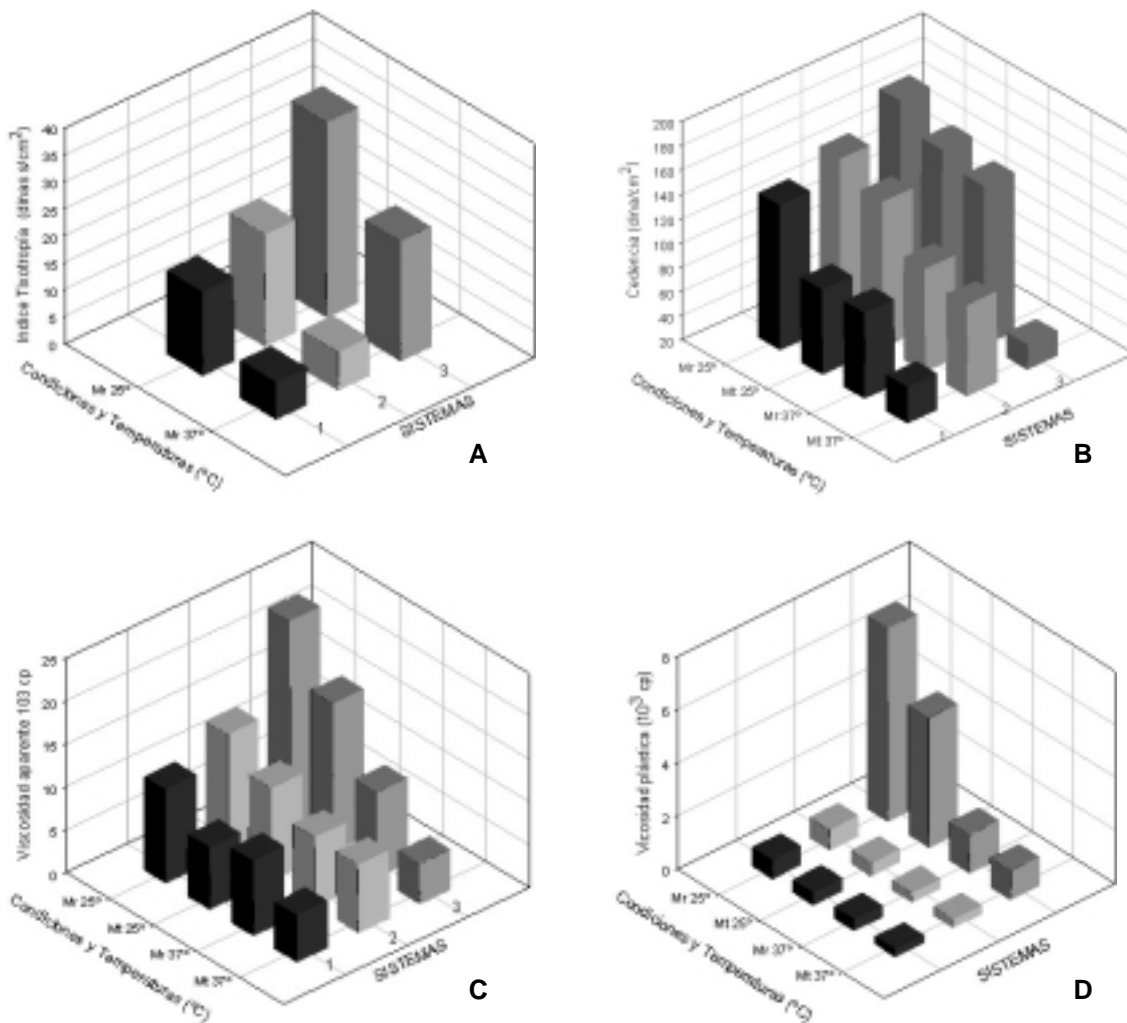


Figura 3. Índice de tixotropía (A). Valor de cedencia (B). Viscosidad aparente (C). Viscosidad plástica (D).

En los sistemas 1, 2 y 3, donde la concentración de agente tensioactivo es 5, 7 y 12% respectivamente, se puede observar que hay relación directa entre el valor de cedencia (Fig. 3B), el índice de tixotropía (Fig. 3A) y la viscosidad aparente a 10rpm (Fig. 3C); por lo que se deduce que, el índice de tixotropía guarda relación con la estabilidad física de los sistemas.

Debido a que el emulgente es un agente tensioactivo no iónico, por no tener cargas, colabora en la estabilidad termodinámica de estos sistemas, confirmando los estudios realizados por Becher y Lee ^{7,8}.

CONCLUSIONES

Se trabajó con cera autoemulsionable no iónica ³⁵, que se distribuye en forma de película monomolecular compacta en la superficie de los glóbulos de la fase interna, disminuyendo la tensión interfacial y confiriendo estabilidad a los

sistemas, al menos por dos años (Tabla 2), ya que la estabilidad depende del balance de fuerzas repulsivas y atractivas que se establezca en cada caso.

La estabilidad se alcanza, puesto que la colisión producida entre los glóbulos de la fase interna, por el movimiento browniano, no produce asociaciones permanentes.

Los resultados demostraron que las formulaciones y las técnicas de preparación fueron adecuadas.

Para determinar el IT se operó con sistemas semisólidos, en estado de reposo, (estado de menor energía libre). La tixotropía parece favorecer la estabilidad de los sistemas pues, el hecho de necesitar energía para desestructurar la red interna (estado de menor energía intrínseca), indica que los sistemas son estables.

Debido a que a 37 °C las cremas aún presentan características semisólidas (el punto de fu-

sión está muy por encima de esa temperatura), las curvas a 37 °C presentan perfiles similares a las de 25 °C, (Fig. 2).

Se observó una relación directa entre viscosidad aparente (a 10 rpm) (Fig. 3C) y el índice de tixotropía (Fig. 3A). Esta relación se hace más evidente a medida que aumenta la concentración de tensioactivo en las cremas, por lo que podría suponerse una correlación entre ellos y la estabilidad física de los sistema.

De los tres excipientes, se seleccionó el N° 2 para la incorporación de principios activos y para ser empleado en productos de aplicación sobre la epidermis, aún cuando el sistema 1 también presentó características adecuadas para ser

empleado como excipiente^{34,36,37}. Esta selección se fundamenta en que el sistema 2 mostró valores reológicos intermedios (cedencia, histéresis y viscosidad aparente, Fig. 3B, 3A y 3C) que lo hacen más estable que el sistema 1, mientras que la viscosidad plástica es similar a la del sistema 1 (Fig. 3D). En consecuencia es necesaria la misma fuerza para distribuir los semisólidos 2 y 1 (este último con menor cantidad de agente tensioactivo). El sistema 3 muestra una viscosidad plástica (Fig. 3D) altísima, por lo cual se hace muy difícil distribuirlo sobre una superficie, no siendo adecuado su utilización dermatológica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Martín, A., P. Bustamante & A.H.C. Chun (1993) "Physical Pharmacy". 4th Ed. Lea & Febiger. Págs. 453-76.
- Gennaro, A. (1995) Remington "Farmacia", Volx. 1 y 2, 19ª Ed. Editorial Medica Panamericana Buenos Aires.
- Eirich, F.R. (1956), "Rheology Theory and applications". Academic Press Inc, Publisher, New York.. Volumen 1 Págs 9-61, 63-96. Volumen 2 Págs 233-59. Volumen 3 Págs 83-120. Volumen 4 Págs 423-52.
- Schramm, G. (1994) "A Practical Approach to Rheology and Rheometry", 1a. Ed. Gebrueder HAAKE GmbH, Karlsruhe, Germany.
- Block, L.H. & P.P. Lamy (1970) J. Soc. Cosmet. Chem. 21: 645-60.
- Thomas, M. (1991) "Para Physica, Short Course in Rheology" Part 1: Rotation, 1ª. Ed., Physica MeBtechnik GmbH, Stuttgart, Germany.
- Bregni, C. (1996), "Guía Teórica de Reología" y "Reología y Estabilidad", 1ª Ed., Cefyb -UBA, Buenos Aires.
- Laba, D. , ed. (1993) "Rheological Properties of Cosmetics and Toiletries", 1ª Ed., New Jersey, USA.
- Becher, P. (1972) "Emulsiones. Teoría y Practica", 1ra.Ed. Blume, Madrid España.
- Da Silva, E.C. & J. Caramico Soares (1996) *Cosmetics & Toiletries (português)* **8**: 37-46.
- Herzog, B.S., D.Marquardt, S.B. Muller, R.B. Pedrussio & H.B Sucker (1998) *Pharma-Ind.* **60**: 713-21.
- Eccleston, G. & M. Gillian, (1997) *Cosmetics & Toiletries* **112**: 65-71.
- Rambhau, D., D Phadke & A.K. Dorle (1977) *J. Soc. Cosmet-Chem.* **28**: 183-96.
- The United States Pharmacopeia, 24 ed., The National Formulary 19 (1995) The United States Pharmacopeial Convention Inc.
- Fabriquimica (1995) "Materias Primas Cosméticas", Fabriquimica S.R.L.
- Henkel Lab. (1996), "Productos para la industria cosmética y Farmacéutica", Dheydag Cospaha.
- Schueller, R. & P. Romanowsk (1998) *Cosmetics & Toiletries* **113**: 39-44.
- Klein, K. (1999) *Cosmetics & Toiletries* **114**: 40-2.
- Lochhead, R. (1994) *Cosmetics & Toiletries* **109**: 93-103.
- Serrao, R. (1992) *Cosmética* **21**: 7-12.
- Saunal, H., J. Laget, D. Alvarado & H. Delonca (1987) *Cosmética* **6**: 47-55.
- Vila Jato, J.L. (1997) "Tecnología Farmacéutica", Volumen 1 y 2 1ª. Ed, Síntesis S.A. Madrid, España.
- Martín, A. (1967) "Principios de Físico-Químico para Farmacia y Biología", 1ª Ed. Editorial Alambra S.A, Madrid, España.
- Klein, K. (2001) *Cosmetics and Toiletries* **116**: 20-22.
- Helman, J. (1981), "Farmacotecnia. Teórica y Practica". Compañía Editorial Continental S.A. Mexico
- Boylan, J.C. (1976) *Drug Dev. Commun.* **2**: 325-57.
- Därr, A. (1981) "Tecnología Farmaceutica"; Trad.4ta. ed. Alemana, Edit. Acribia, Zaragoza, España.
- Martín, R.M. (1996) *Cosmetics & Toiletries (português)* **8**: 47-53.
- Binks, B.P. (1998) "Modern aspects of emul-

- sion science, Royal Society of Chemistry, UK.
30. Virtanen, S., J. Yliruusi, E. Selkainaho, E. Niskanen & T. Niskanen (1993) *Pharmazie* **48**: 48-53.
 31. Garret, E.R. (1970) *J. Soc. Cosmetic Chem.* **21**: 393-415.
 32. Serrao, R., A. Alami, C. Enero, S. Bejar, C. Teper, A. Altamira, G. Ulibarrie & C. Bregni (1997) "Influencia de la formulación y del método operativo en determinadas propiedades." Parte 1, *Cosmética* (35) 05, 28-40.
 33. Serrao, R., A. Alami, C. Enero, S. Bejar, C. Teper, A. Altamira, G. Ulibarrie & C. Bregni (1997) "Influencia de la formulación y del método operativo en determinadas propiedades. Parte 2": *Cosmética*, (36) 09, 39-50.
 34. Ferguson, J. & Z. Kembrowski (1991) "Applied Fluid Rheology", Euie Elsevier, New York.
 35. Carballo, O. & M. Mitlag (1994) *Cosmética* **(28) 12**: 64-74.
 36. Barry, B.W. (1971) *Manuf. Chem. Aerosol News* **42**: 27-33.
 37. Jimenez-Soriano, M., J. Fresno Contreras, R. Ramirez.Dieguez & E. Selles Flores (1998) *Cienc. Tecnol. Pharm.* **8**: 179-92.