FORMULACIÓN MAGISTRAL
Recursos tecnológicos

Formulación de emulsiones con hidroquinona

Continuamos en este número de FARMACIA PROFESIONAL con la nueva etapa de nuestra sección clásica *Formulación magistral,* que cobra una dimensión aún más práctica si cabe. Su responsable, Enrique Alía, comenta problemas de diversa naturaleza que surgen con frecuencia en la elaboración de algunas fórmulas y propone los recursos tecnológicos disponibles para darles la mejor solución.

ENRIQUE ALÍA
Farmacéutico comunitario. ealiaf@telefonica.net

La formulación magistral de hidroquinona en forma de emulsiones es bastante frecuente como despigmentante en el tratamiento de las manchas melánicas. Esta sustancia inhibe la tirosinasa, enzima encargada de convertir la tirosina en dopaquinona. Mediante las distintas reacciones de polimerización sucesivas que ésta experimenta se obtiene la melanina. En muchas ocasiones se asocian principios activos queratolíticos como el ácido retinoico o el glicólico, cuya función es dispersar el pigmento melánico existente. Cuando se formula este tipo de emulsiones hay varios aspectos fundamentales que se deben tener muy presentes si se quiere lograr preparados estables y con óptima calidad. Son los abordados a continuación.

Oxidación

La hidroquinona es fácilmente oxidable por el calor, la luz y el aire. La presencia de trazas metálicas y medios neutros o básicos favorecen dicho proceso de forma espectacular. En la figura 1 se observa un gel de Carbopol 940 con hidroquinona al 2% sin antioxidantes y neutralizado con trietanolamina hasta pH 7 para lograr la gelificación. Una vez elaborado, el pH del medio hace que la hidroquinona empiece a oxidarse dando un tono anaranjado al gel. Al cabo de un día, la oxidación sigue progresando y el gel pasa a tener un color pardo.

En la figura 2 se observa una solución acuosa de hidroquinona que sufre una oxidación progresiva al no contener antioxidantes. La oxidación hace perder la actividad despigmentante a la hidroquinona y lo que es más importante: provoca que se formen diversas sustancias producto del proceso oxidativo que tiene gran poder irritante sobre la piel.

Para proteger la hidroquinona frente a la oxidación, se emplean 3 tipos de sustancias: antioxidantes propiamente dichos, sinergistas antioxidantes y secuestrantes metálicos. El antioxidante más empleado es el butilhidroxitolueno (BHT) en concentraciones del 0,01-0,03%. Como sinergistas se suelen emplear el ácido ascórbico al 0,5% y el bisulfito o metabisulfito sódico al 0,1%. El secuestrante más empleado es el edetato disódico (EDTA disódico) al 0,005-0,1%.

Elección del tipo de emulsión en función de la concentración de hidroquinona prescrita

En función de la concentración de hidroquinona formulada, habrá que optar por emulsiones elaboradas con tensioactivos iónicos o no iónicos. Concentraciones superiores al 3% producen la ruptura prácticamente instantánea de las emulsiones no iónicas (fig. 3), debido, presumiblemente, a la re-

acción de la hidroquinona con los polímeros polioxietilenados de los tensioactivos no iónicos. Se produce separación de fases y una gran formación de grumos. En este caso se suelen emplear la emulsión base de Beeler, la crema base Lanette o el ungüento hidrófilo como bases emulsivas iónicas.

Elaboración de la emulsión e incorporación de la hidroquinona

Es fundamental realizar una suave agitación a la hora de elaborar la emulsión para evitar la menor incorporación de microburbujas de aire que puedan facilitar la oxidación de la hidroquinona. Se debe realizar una meticulosa limpieza del utillaje para evitar la incorporación de trazas metálicas. Es recomendable enjuagar el utillaje previamente a la elaboración con solución de edetato disódico al 0,1%.

La hidroquinona debe incorporarse en forma de polvo fino, una vez elaborada la emulsión y a temperatura ambiente. Si se incorpora disuelta en agua previamente a la elaboración de la emulsión se facilita su oxidación, dado que la fase acuosa debe alcanzar los 70-75º C para proceder a la emulsificación. Otro aspecto muy a tener en cuenta es pesar e incorporar de forma rápida la hidroquinona para evitar en lo posible la exposición a la luz.

Envasado

Se emplean tubos de plástico o de aluminio. En este último caso es fundamental la existencia de un esmaltado interno garantizado para evitar la presencia de trazas metálicas que catalicen la oxidación de la hidroquinona. Los tarros son desaconsejables ya que cada vez que se destapa el envase para su aplicación, hay una gran superficie de emulsión expuesta a la acción del aire y sobre todo a la luz que facilitan la oxidación de la hidroquinona.

Planteamiento, diseño y elaboración

Un ejemplo común de prescripción puede ser la siguiente:

Emulsión con hidroquinona al 4%

Hidroquinona . . . . . 4 g

Emulsión o/w csp . . . . . 100 g

Planteamiento

- Protección antioxidante de la hidroquinona: BHT al 0,03% como antioxidante y 0,1% de bisulfito sódico como sinergista.
- Elección del tipo de emulsión: dado que la hidroquinona se prescribe en concentraciones superiores al 3%, optar por una base emulsiva aniónica como la de Beeler.

Diseño

Hidroquinona . . . . . 4 g

BHT . . . . . 0,03 g

Bisulfito sódico . . . . . 0,1 g

Alcohol (96º) . . . . . 1 g

Base de Beeler csp . . . . . 100 g

La base de Beeler tiene la siguiente composición:

Alcohol cetílico . . . . . 15 g

Cera blanca . . . . . 1 g

Propilenglicol . . . . . 10 g

Laurilsulfato sódico . . . . . 2 g

Agua purificada csp . . . . . 100 g

Elaboración

Primero se elabora la base de Beeler: fundir juntos el alcohol cetílico y la cera blanca en un baño de agua a 70-75º C de temperatura (fase oleosa). Calentar el agua a la misma temperatura y disolver el lauril sulfato sódico y el propilenglicol (fase acuosa). Fundida la fase oleosa, sacar ambas del baño de agua y añadir la acuosa sobre la oleosa en pequeñas porciones, agitando hasta enfriamiento.

Una vez esté la base de Beeler a temperatura ambiente, se incorpora el resto de excipientes y la hidroquinona: en un mortero se reduce a polvo fino la hidroquinona y se mezcla con el bisulfito previamente bien pulverizado. Se añade la base de Beeler en pequeñas porciones batiendo hasta lograr una crema homogénea, libre de grumos. Se disuelve el BHT en el alcohol (96º) y la solución obtenida se añade sobre la crema anterior, batiendo hasta la perfecta interposición. La emulsión elaborada tiene una caducidad experimental de un mes.

Recursos tecnológicos

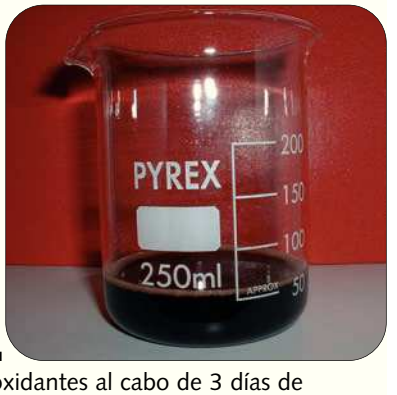
Prescripción de principios activos hidrosolubles en vaselina filante

1a. Gel de Carbopol 940 neutralizado con trietanolamina al cabo de unos minutos de haber sido elaborado (se produce coloración anaranjada por oxidación de la hidroquinona).

1b. El gel al cabo de 24 horas (la oxidación progresa y el gel toma un color pardo).

2a.

2b.



2c. Oscurecimiento progresivo de una solución acuosa de hidroquinona por la falta de antioxidantes al cabo de 3 días de haber sido preparada.

3. Formación de grumos producto de la ruptura de una emulsión no iónica con hidroquinona al 4%. Dicha ruptura se produce nada más añadir la hidroquinona sobre la base emulsiva.