

Estudio de la estabilidad de emulsiones con estructuras líquido-cristalinas, y su aplicación farmacéutica mediante el agregado de un principio activo liposoluble: Econazol

Gastón Lillini¹, Ricardo Pasquali^{2†}, Cristian Pedemonte¹, Carlos Bregni², Susana Lavaselli^{1*}

¹ Área Técnica Farmacéutica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario. Suipacha 531 (2000). Rosario, Argentina.

^{*} Correo electrónico: slavasel@bioyf.unr.edu.ar

² Cátedra Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Junín 956 (1113). Buenos Aires, Argentina.

Recibido para evaluación: 11 de agosto de 2015.

Aceptado para publicación: 19 de enero de 2016.

RESUMEN

La piel es un órgano apropiado para administrar principios activos con el fin de obtener efectos locales o sistémicos. Las formulaciones de uso tópico más comunes son: lociones, emulsiones, suspensiones, cremas, pomadas; las cuales deben reunir determinadas condiciones para ser aplicadas sobre la piel. El objetivo del presente trabajo es seleccionar una emulsión preparada con la técnica de formación de cristales líquidos compuesta de ácido esteárico, vaselina líquida, trietanolamina, propilparabeno, metilparabeno y agua, a la que se le incorpora un ingrediente farmacéutico activo liposoluble: *econazol*. El econazol, principio activo cuya vía de administración es la tópica y su acción es local, es una sustancia soluble en aceites, que se aloja en la fracción liposoluble de los cristales líquidos y en la fase interna de la emulsión sin que se modifique el perfil reológico ni la estabilidad de los sistemas. Se estudió además del HLB y de sus comportamientos reológicos, la presencia de cristales líquidos con luz polarizada, la existencia de gotas secundarias con luz común y la estabilidad de los sistemas por centrifugación y estrés térmico a temperaturas de 40 °C. Los valores obtenidos en los estudios realizados, demostraron que la emulsión lograda presenta un perfil reológico y las condiciones de estabilidad adecuadas para ser utilizada como crema medicinal.

Palabras clave: Cristales líquidos liotrópicos, emulsiones, HLB, gotas secundarias, reología, Econazol.

SUMMARY

Study of emulsions stability with liquid crystals structure and their pharmaceutical application by the addition of a liposoluble principle active: Econazole

The skin is the appropriate organ to administrate active principles in order to obtain local or systemic effects. Formulations for topical use most common are: lotions, emulsions, suspensions, creams, ointments, which must gather certain conditions to be applied to the skin. In this work, the objective is to select an emulsion prepared by a technique of liquid crystals formation composed by stearic acid, mineral oil, triethanolamine, propylparaben, methylparaben and water. To this formula we incorporated a pharmaceutical active liposoluble ingredient: econazole. Econazole, a principle active with topical administration and local action, is a substance soluble in oils, which stays in the liposoluble fraction of the liquid crystals and in their internal phase of the emulsion without modifying their rheological profile not even the stability of systems. Besides the HLB of the systems and their rheological behaviour we also study the presence of liquid crystals with polarized light, the existence of secondary drops with common light and systems stability by centrifugation, thermal stress and temperatures of 40 °C. The values obtained from the studies made, demonstrated that the emulsion achieved present a rheological profile and stability conditions suitable for medicinal use cream.

Key words: Lyotropic liquid crystals, Emulsions, HLB, Secondary droplets, Rheology, Econazole.

INTRODUCCIÓN

La piel es un órgano apropiado para aplicarle medicamentos, siendo considerada una vía para administrar principios activos con el fin de obtener efectos locales o sistémicos. Las formulaciones de uso tópico más comunes son: lociones, emulsiones, suspensiones, cremas, pomadas, las cuales deben reunir determinadas condiciones para que sean adecuadas para ese fin. Se deberá considerar: la estabilidad física del sistema, la estabilidad química del principio activo en ese medio, el pH, la viscosidad, la velocidad de difusión del principio activo, las características organolépticas, entre otros aspectos.

En este trabajo estudiamos emulsiones conteniendo un principio activo de acción local; así, se empleó econazol principio activo cuya vía de administración es la tópica. Esta es

una sustancia muy poco soluble en agua pero soluble en aceites. Su nombre químico en inglés es: 1-[2-[(4-chlorophenyl)methoxy]-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-1H-imidazole y su peso molecular es 381,68 g/mol. El econazol es un derivado imidazólico, que aplicado tópicamente desarrolla un potente efecto fungicida sin acción sistémica.

El econazol es un principio activo muy utilizado en la industria farmacéutica para la preparación de productos de uso dermatológico, indicados en micosis dermoepidérmicas, onicomicosis y candidiasis vaginal. Las formas farmacéuticas comercialmente conocidas son cremas, lociones, spray, polvos y óvulos; la concentración de uso es del 1% excepto en los óvulos de 150 mg/unidad.

Es posible obtener emulsiones de tipo aceite en agua termodinámicamente más estables al adecuar diversos factores como la técnica utilizada para formar la emulsión, la velocidad y tiempo de agitación, las proporciones de fases aceite/agua, el (los) emulgente(s), el (los)estabilizante(s), etc., para favorecer la estabilidad.

Existen múltiples métodos para la obtención de emulsiones; actualmente, varias técnicas específicas han sido ampliamente estudiadas para obtener emulsiones con cristales líquidos liotrópicos [1]. La formación de una interfase con características líquido-cristalinas (ver figura 1) [2] favorece la estabilidad de una emulsión, porque impide la coalescencia de los glóbulos de la fase interna. En este tipo de emulsiones se adsorben las moléculas del emulsionante (incluidas las de alcoholes de cadena larga y ácidos grasos, entre otras sustancias anfifílicas) en la interfase aceite-agua formando una multicapa [3, 4]. Esta multicapa que rodea a las gotas de la emulsión reduce las interacciones de van der Waals entre las gotas de aceite y actúa como una barrera contra la coalescencia [5]. Suzuki, Takei y Yamazaki atribuyen la estabilidad de las emulsiones con cristales líquidos al incremento de la resistencia mecánica de la interfase aceite-agua y a la fijación de las gotas de la emulsión en la estructura líquida-cristalina [6], evitando modificaciones en su comportamiento reológico [7].

De acuerdo con Suzuki, se pueden obtener emulsiones formadas por gotas muy pequeñas (y, por lo tanto, muy estables) agregando la fase oleosa sobre una fase líquida-cristalina que contiene parte de la fase acuosa, incluyendo el emulsionante [6]. Después de formar una emulsión de aceite en cristal líquido se agrega el resto de la fase acuosa, lo que conduce a la formación de una emulsión del tipo aceite en agua finamente dividida.

En ciertas emulsiones, con características líquida cristalinas, se observa la formación de gotas secundarias, estas son agregados de gotas rodeadas por una estructura liotrópica laminar, formada por un tensioactivo, un alcohol de cadena larga (o un ácido graso) y agua. Entre otras particularidades, las emulsiones con gotas secundarias presentan una velocidad de evaporación del agua menor que las emulsiones ordinarias [8].

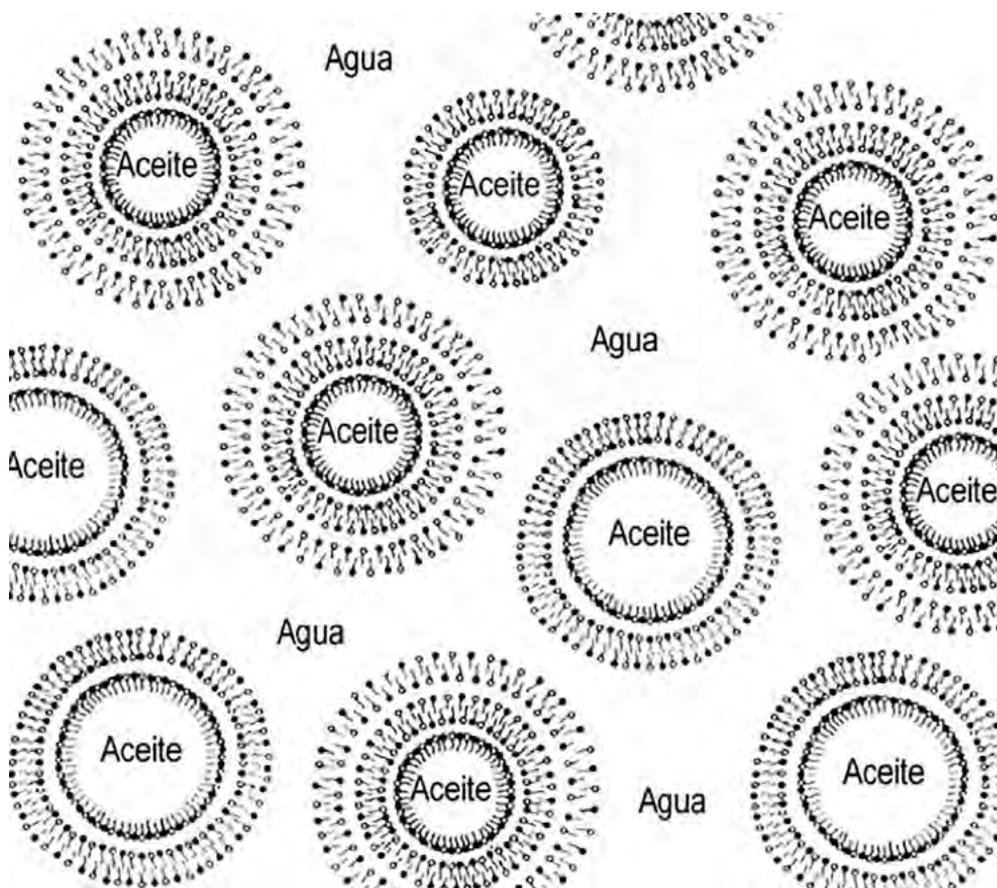


Figura 1. Esquema de una emulsión con interfase líquida-cristalina

Las emulsiones con cristales líquidos ofrecen muchas ventajas en el diseño de sistemas capaces de proteger fármacos de la oxidación o la hidrólisis, y, probablemente, de proporcionar velocidades controladas de liberación de activos. Todos los productos pueden ser caracterizados y sus propiedades serían reproducibles. El impacto del desarrollo del tipo de formulaciones descritas, a nivel de las ciencias farmacéuticas, radica en lograr una emulsión con cristales líquidos (agregándole econazol) que posea una reología adecuada y sea estable, para utilizarse como emulsión dermatológica.

Como objetivo general, en el presente trabajo se investigó la posibilidad de obtener emulsiones estables con estructuras líquido-cristalinas como vehículo para incorporar principios activos liposolubles, y asegurar que mediante esa incorporación las emulsiones no modifiquen su viscosidad ni la característica de poseer cristales líquidos. Se tomó como referente el principio activo econazol. Así, se plantearon los siguientes objetivos específicos:

1. Estudiar la estabilidad de seis sistemas emulsivos preparados por una misma técnica y con distintas concentraciones de ácido esteárico, de los cuales se va a elegir el sistema apropiado para la incorporación de principios activos. A estos sistemas se les realizaron los siguientes ensayos: a. Perfil reológico, b. Observación microscópica con luz común y polarizada, c. Medición del HLB y d. Estabilidad física.
2. Una vez elegido el sistema, se preparan emulsiones convencionales y emulsiones con interfases líquido-cristalinas con y sin el agregado de un principio activo (econazol) a saber: emulsión convencional (sistema patrón 1), emulsión convencional con econazol (muestra 1), emulsión con interfase líquido cristalina (sistema patrón 2) y emulsión con interfase líquido cristalina con econazol (muestra 2). Sobre esas emulsiones, se estudió: a. Comportamiento reológico y b. Observación microscópica con luz común y luz polarizada.

METODOLOGÍA

Materiales

Las sustancias empleadas: vaselina líquida, ácido esteárico, metilparabeno (Nipagin®), propilparabeno (Nipazol®) y econazol nitrato, correspondían con los requisitos establecidos en *Farmacopea Nacional Argentina* (7.^a edición). La trietanolamina empleada tenía la calidad para uso en dermatocósmética. Todas las sustancias fueron adquiridas en droguerías medicinales.

Objetivo específico 1. Elección de un sistema adecuado para la incorporación de un principio activo

Se trabajó con ácido esteárico en concentración creciente, donde la relación molar estearato de trietanolamina: ácido esteárico (masa molecular relativa media = 270) [9] estuvo comprendida entre 1:0 y 1:2,5. La composición de los seis sistemas emulsivos se detalla en la tabla 1.

Técnica de preparación

Se prepararon 100 g de cada uno de los seis sistemas con características líquido-cristalinas. Por un lado se funde la fase oleosa formada por ácido esteárico, vaselina líquida y propilparabeno en una cápsula de acero inoxidable a baño maría, a una temperatura que oscile entre 70 y 75 °C, y de otro lado, se prepara parte de la fase acuosa formada por trietanolamina, metilparabeno y parte del agua a la misma temperatura que la fase oleosa [9]. Se agrega la fase oleosa sobre parte de la fase acuosa agitando mecánicamente, con un agitador de cuatro paletas a una velocidad de 50 rpm. Una vez homogeneizado

el sistema, se diluye en el agua restante (a 70-75 °C) aumentando progresivamente la velocidad desde 50 rpm hasta 500 rpm. En todos los sistemas la agitación se mantuvo a 500 rpm durante 10 minutos con una temperatura final de, aproximadamente, 40 °C.

Tabla 1. Composición de los seis sistemas

	Sistema N.º 1	Sistema N.º 2	Sistema N.º 3	Sistema N.º 4	Sistema N.º 5	Sistema N.º 6
Vaselina	20,00 g					
Ác. esteárico	8,00 g	11,94 g	15,00 g	20,00 g	23,32 g	28,00 g
Trietanolamina	4,14 g					
Nipagin®	0,07 g					
Nipasol®	0,03 g					
Agua c. s. p.	100,00 g					

Ensayos realizados

a. Perfil reológico

Las determinaciones se realizaron por triplicado a $25 \pm 0,5$ °C con un viscosímetro marca Brookfield, modelo DV II + Programable Viscometer, de cilindros coaxiales, se utilizó un rotor N.º 29, las lecturas se registraron cada 5 minutos a velocidades angulares crecientes y decrecientes (por escalones), que variaron entre 0,5 y 100 rpm, siempre que la emulsión y la sensibilidad del viscosímetro lo permitiesen [10].

b. Observación microscópica

Se empleó un microscopio polarizante marca Carl Zeiss modelo Axiolab provisto de cámara fotográfica digital Olympus SP 35. Para observar la presencia de cristales líquidos se depositó una película fina de cada sistema en el portaobjeto [11]. Para determinar la presencia de gotas secundarias se observó con luz ordinaria la dilución 1:10 de cada sistema [9].

c. Medición del HLB

Los agentes tensioactivos son moléculas que poseen una parte lipófila y otra hidrófila, la escala más utilizada para medir la relación entre la parte hidrófila y la lipófila de un tensioactivo es el HLB (*hydrophilic-lipophilic balance*) o equilibrio hidrófilo-lipófilo. La escala de HLB es una medida de la hidrofilia del tensioactivo; los valores más altos corresponden a tensioactivos más polares, y los más bajos a compuestos menos polares [12, 13].

Los aceites y ceras, que constituyen la fase oleosa de las emulsiones, tienen diferentes requerimientos de HLB para formar una emulsión O/A o A/O. Estos valores se conocen como HLB requerido (HLB_R) por la fase oleosa y sirven como criterio de selección del emulgente [12, 13]. La fase oleosa de una emulsión está constituida normalmente por varios componentes. El HLB_R de una mezcla de excipientes se calcula utilizando la siguiente ecuación [14]:

$$HLB_R \text{ (fase oleosa)} = \sum X_A \cdot HLB_R^A$$

d. Estabilidad física

Para determinar la estabilidad física se aplicaron los siguientes métodos, en todos los casos se realizaron por triplicado:

- *Centrifugación*

Se utilizó una centrífuga Gelectronic G-42, se centrifugaron 5 g de cada emulsión durante 30 minutos a 2500 rpm.

- *Estrés térmico*

Se realizaron almacenamientos consecutivos durante 48 horas a cada una de las siguientes temperaturas: 40 ± 2 °C, 5 ± 2 °C y 40 ± 2 °C. Al finalizar el ensayo se observaron las muestras a simple vista con el fin de detectar separación de fases, y con microscopio polarizante para detectar posibles cambios en las características líquido-cristalinas.

- *Estabilidad física a 40 °C*

Los sistemas se almacenaron durante 1 mes a 40 ± 2 °C. Luego se observó visualmente para detectar separación de fases y con microscopio polarizante para detectar posibles cambios en las características líquido-cristalinas.

Objetivo específico 2. Preparación de emulsiones

A partir del sistema elegido en el objetivo 1 (sistema N.º 3), se prepararon emulsiones convencionales y emulsiones con interfases líquido-cristalinas con y sin el agregado de un principio activo (econazol). La composición de los sistemas está detallada en la tabla 2.

El patrón 1 y la muestra 1 fueron preparadas por técnicas convencionales, es decir, se agregó la fase acuosa a la fase oleosa (ambas a una temperatura de 70 °C, aproximadamente) con agitación manual hasta la formación de las emulsiones. El patrón 2 y la muestra 2 fueron preparadas por técnica de formación de cristales líquidos, como se

describió para la preparación de los seis sistemas en el objetivo 1. A las muestras 1 y 2 se les incorporó *econazol nitrato* como principio activo, este se agregó a una parte de la fase acuosa (en la cual es soluble formada por una mezcla de trietanolamina y metilparabeno, que por presentar un pH alcalino logró que el econazol nitrato se hidrolizará (liberando la base), y al mezclar la fase acuosa con la oleosa, el econazol, por coeficiente de difusión y afinidad, pasó a la fase oleosa y a las estructuras líquido-cristalinas [15].

Tabla 2. Composición de los sistemas

	Patrón 1	Muestra 1	Patrón 2	Muestra 2
Ác. esteárico	15,00 g	15,00 g	15,00 g	15,00 g
Vaselina	20,00 g	20,00 g	20,00 g	20,00 g
Propilparabeno	0,03 g	0,03 g	0,03 g	0,03 g
Trietanolamina	4,14 g	4,14 g	4,14 g	4,14 g
Metilparabeno	0,07 g	0,07 g	0,07 g	0,07 g
Nitrato de Econazol	---	1,00 g	---	1,00 g
Agua	60,76 g	60,76 g	60,76 g	60,76 g

a. Comportamiento reológico del sistema elegido (sistema N.º 3) sin y con el agregado de principio activo (econazol)

Las mediciones se realizaron con el mismo equipo y condiciones mencionadas en el ítem a del primer objetivo específico.

b. Observación microscópica con luz común y luz polarizada

La metodología aplicada fue la misma que la descrita en el ítem b del primer objetivo específico.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De lo adelantado experimentalmente se tendría lo siguiente según el cumplimiento de los objetivos propuestos:

Objetivo específico 1. Elección del sistema adecuado para la incorporación de un principio activo

a. Perfil reológico

Reológicamente, los sistemas con ácido esteárico hasta la relación molar 1:1 se comportaron como pseudoplásticos con ligera tixotropía (sistema 1 y 2). El sistema 3 (ver

figura 2) presenta comportamiento plástico y ligera tixotropía. Los sistemas con mayor cantidad de ácido esteárico (sistemas 4, 5 y 6) presentaron características plásticas sin tixotropía con viscosidades muy elevadas.

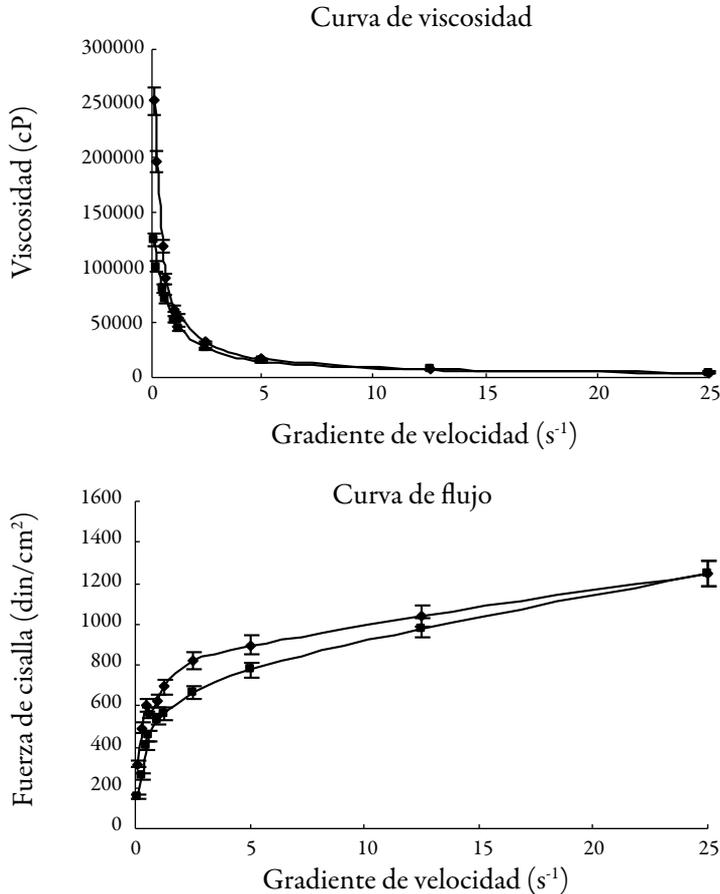


Figura 2. Perfil reológico del sistema 3

b. Observación microscópica

Los sistemas 3 y 4, observados al microscopio óptico con luz ordinaria y 200 aumentos (ver figura 3), mostraron una fase interna homogénea en cuanto al tamaño de los glóbulos de la fase oleosa; mientras que en los sistemas 1 y 2, el tamaño de los glóbulos de la fase interna presentaron mayor diámetro, por lo que se puede suponer una menor estabilidad. En los sistemas 4 y 5, si bien los glóbulos de la fase interna fueron homogéneos, sus viscosidades fueron demasiado elevadas por la alta concentración de ácido esteárico.

En todos los sistemas, bajo luz polarizada y con 200 aumentos, se observaron cruces de extinción característicos de la fase laminar líquido-cristalina (ver figura 4); los sistemas 3, 4 y 5 presentaron mayor cantidad de cristales líquidos.

Observadas las diluciones 1:10, al microscopio óptico con luz ordinaria y 200 aumentos (ver figura 5), los sistemas 3, 4, 5 y 6 presentaron gotas secundarias.

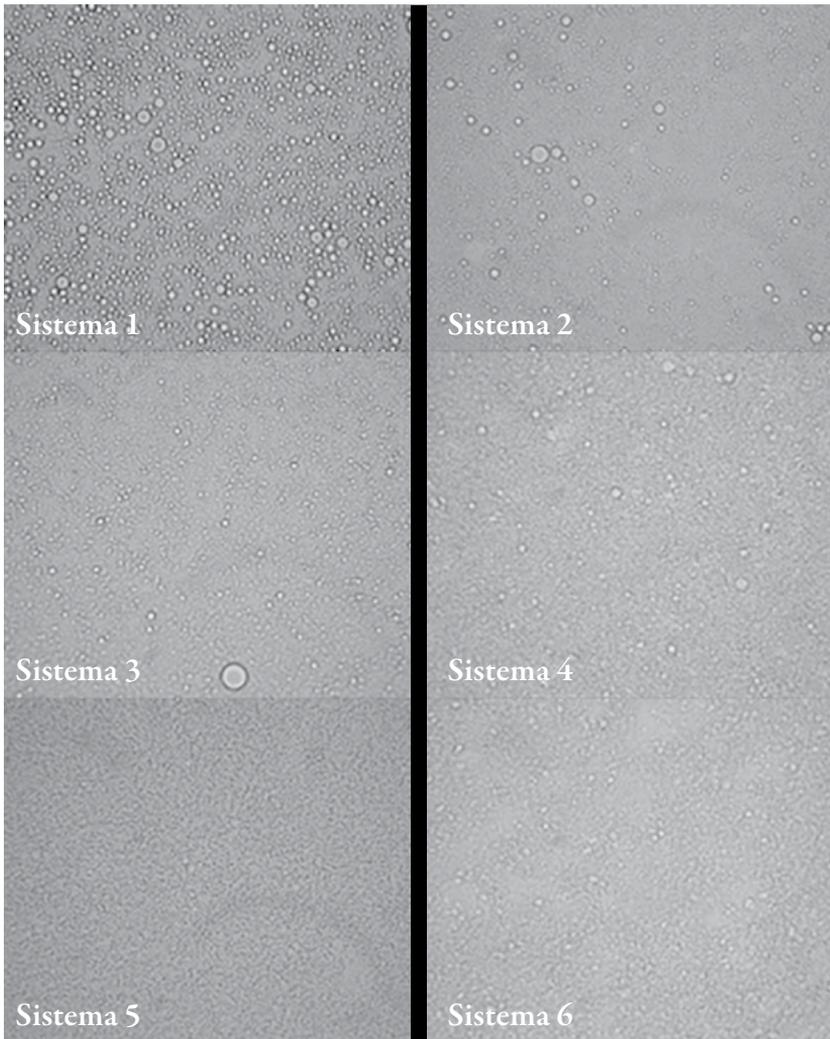


Figura 3. Microfotografías de los glóbulos de la fase interna, obtenidas con luz ordinaria y 200 aumentos

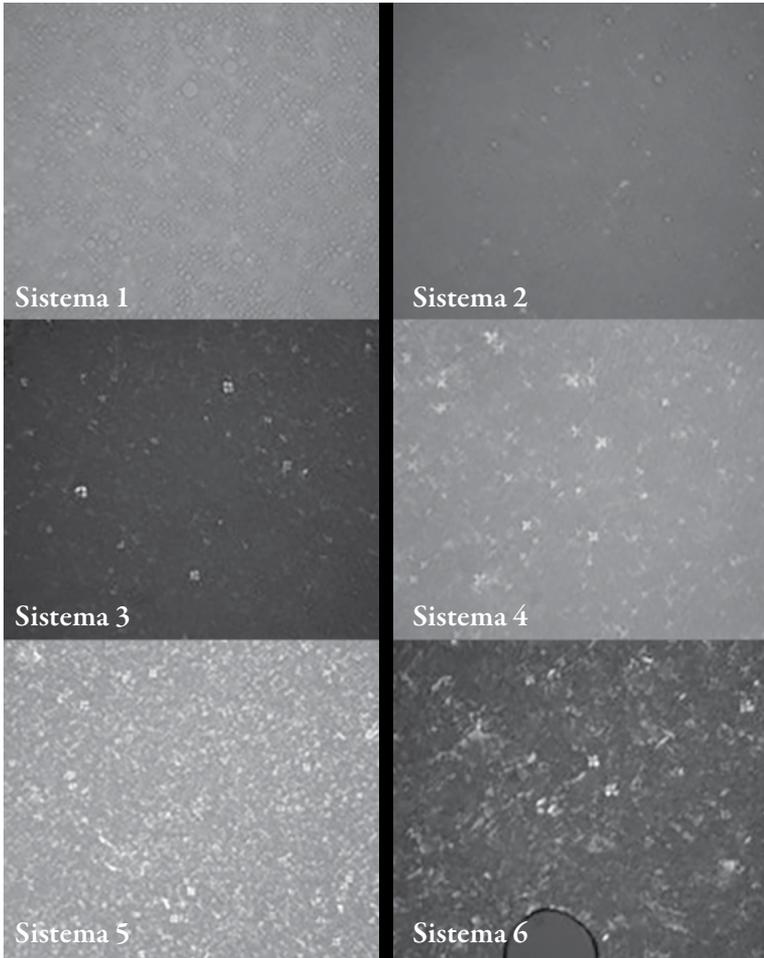


Figura 4. Microfotografías de los cristales líquidos obtenidas con luz polarizada y 200 aumentos

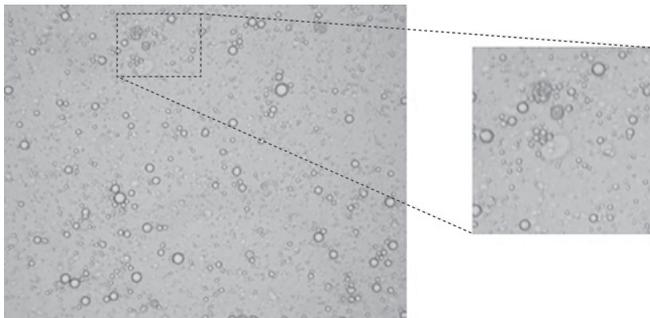


Figura 5. Sistema 3. Microfotografías de gotas secundarias obtenidas con luz ordinaria y 400 aumentos

c. Medición del HLB

Los valores de HLB de los sistemas estudiados estuvieron comprendidos entre 8,7 y 21 (ver tabla 3).

Tabla 3. Valores de HLB

	Sistema N.º 1	Sistema N.º 2	Sistema N.º 3	Sistema N.º 4	Sistema N.º 5	Sistema N.º 6
HLB	21	16,1	13,2	11,2	9,7	8,7

Cuando se utilizan tensioactivos con un HLB similar al HLB_R , de la fase oleosa, se obtienen emulsiones con glóbulos pequeños de fase interna, baja viscosidad y una gran estabilidad. Por lo tanto, se puede observar que los sistemas 3 y 4 presentaron un HLB adecuado para la formación de una emulsión estable.

d. Estabilidad física

Los resultados obtenidos están detallados en la tabla 4. Los sistemas 1 y 2 mostraron separación de fases en los ensayos de estabilidad realizados. Los sistemas 3, 4, 5 y 6 demostraron ser estables, pese a que los sistemas 5 y 6 presentaron un HLB bajo con respecto al requerido; pero la alta viscosidad, la presencia de cristales líquidos y de gotas secundarias, contribuyeron a la estabilidad.

Tabla 4. Estabilidad física

	Sistema N.º 1	Sistema N.º 2	Sistema N.º 3	Sistema N.º 4	Sistema N.º 5	Sistema N.º 6
Centrifugación	Separación de fases	Separación de fases	Estable	Estable	Estable	Estable
Estrés térmico	Separación de fases	Separación de fases	Estable	Estable	Estable	Estable
Estabilidad física a 40 °C	Separación de fases	Separación de fases	Estable	Estable	Estable	Estable

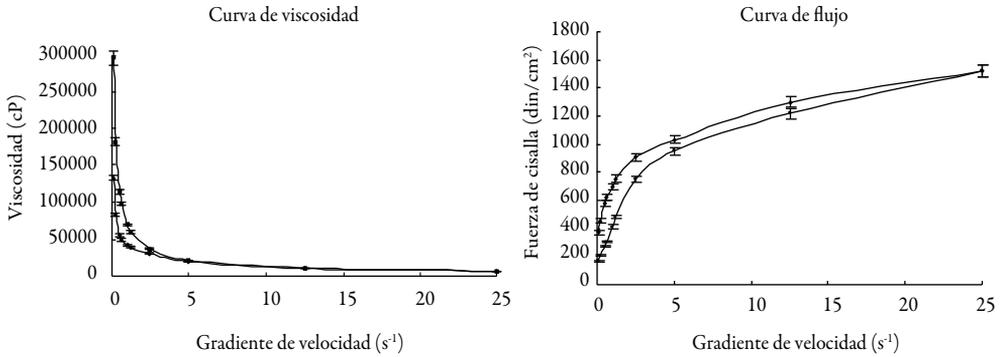
A partir de los ensayos realizados a los sistemas estudiados, podemos afirmar que los sistemas 3 y 4 fueron los apropiados por sus valores de HLB, viscosidad, presencia de cristales líquidos y gotas secundarias, factores (que aumentan la estabilidad de los sistemas). Se eligió el sistema N.º 3 debido a sus óptimas características reológicas.

Objetivo específico 2. Preparación de las emulsiones

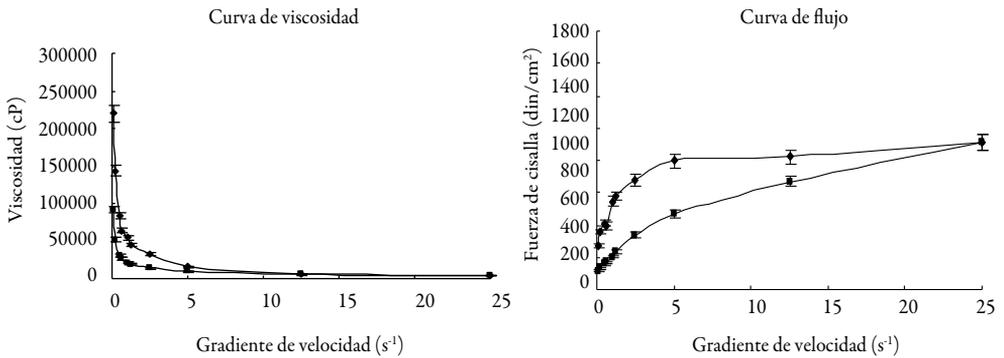
a. Comportamiento reológico del sistema elegido (sistema N.º 3) sin y con el agregado de principio activo (econazol)

La variación de esta propiedad puede observarse en la figura 6 para todas las emulsiones preparadas.

Patrón 1. Emulsión convencional sin econazol



Muestra 1. Emulsión convencional con econazol



Patrón 2. Emulsión con cristales líquidos y sin econazol

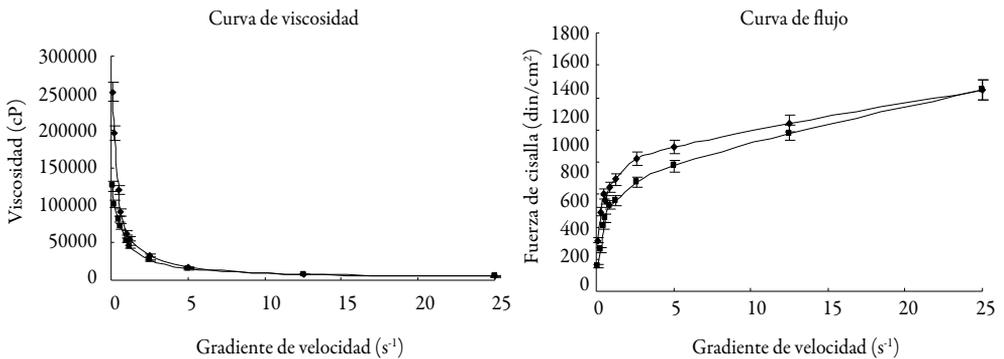


Figura 6. Comportamiento reológico de las formulaciones (*Continúa*)

Muestra 2. Emulsión con cristales líquidos y con econazol

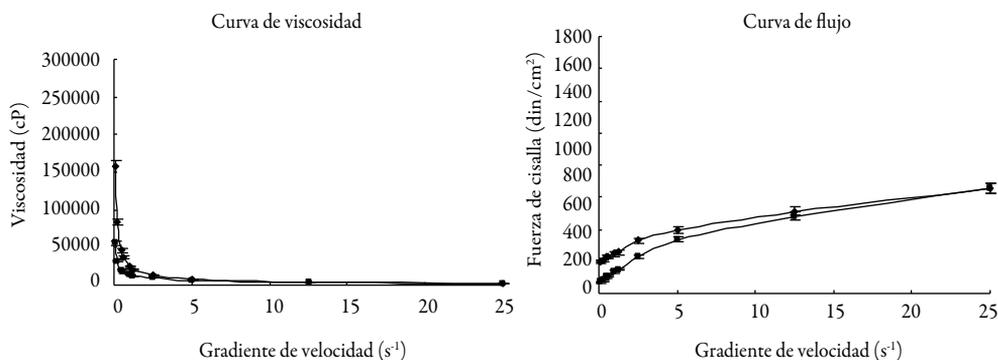


Figura 6. Comportamiento reológico de las formulaciones (*Continuación*)

Observamos en las gráficas que los cuatro sistemas son cuerpos plásticos con tixotropía. Los sistemas sin econazol, tanto la emulsión convencional como la emulsión con cristales líquidos, presentaron mayor viscosidad que los sistemas con econazol. Las emulsiones con cristales líquidos (con y sin econazol) presentaron menor tixotropía que las emulsiones convencionales.

b. Observación microscópica con luz común y luz polarizada

En los cuatro sistemas se observó un tamaño adecuado de glóbulos de fase interna. En las emulsiones preparadas por las técnicas de formación de estructuras líquido-cristalinas se observaron cruces de extinción.

Podemos concluir que se obtuvo un sistema emulsivo óptimo (sistema N.º 3), en cuanto a estabilidad, con presencia de estructuras líquido-cristalinas y comportamiento reológico. Se utilizó esa formulación para incorporar un principio activo liposoluble (econazol), preparándola por técnicas convencionales y de formación de cristales líquidos. La incorporación de econazol no modificó la presencia de cruces de extinción que identifica a los cristales líquidos. Además, se observó que estas son sistemas plásticos con tixotropía, y que al agregar econazol, tanto la viscosidad de la crema preparada por el método convencional como la viscosidad de la preparada con cristales líquidos disminuyeron ligeramente. A pesar de esas diferencias, los perfiles reológicos en cuanto a valores de viscosidad, de tixotropía y estabilidad son adecuados para formular una emulsión dermatológica. Esta conclusión nos alienta a continuar con la investigación referida, así el principio activo se incorpora no solamente en la fase oleosa, sino también en la fracción hidrocarbonada de los cristales líquidos, así como lo relativo al comportamiento cinético de liberación del mismo.

AGRADECIMIENTOS

Al Esp. Farm. Osvaldo Di Sapio de la Cátedra de Farmacobotánica de la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas de la Universidad Nacional de Rosario, por permitirnos utilizar el microscopio polarizante y colaborar con la interpretación de las microfotografías de los distintos sistemas.

REFERENCIAS

1. R.C. Pasquali, C. Bregni, R. Serrao, Estructura de las principales fases líquido-cristalinas liotrópicas, *Acta Farm. Bonaerense*, **24**(3), 453-457 (2005).
2. R.C. Pasquali, "Estructuras líquido cristalinas y sus aplicaciones farmacéuticas y cosméticas", Tesis doctoral, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina, 2006, p. 66.
3. S. Friberg, Liquid crystalline phases in emulsions, *J. Colloid Interf. Sci.*, **37**(2), 291-295 (1971).
4. G.M. Eccleston, Multiple-phase oil-in-water emulsions, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **41**, 1-22 (1990).
5. T. Engels, W. von Rybinski, Liquid crystalline surfactant phases in chemical applications, *Henkel-Referate*, **35**, 38-46 (1999).
6. T. Suzuki, H. Takei, S.J. Yamazaki, Formation of fine three-phase emulsions by the liquid crystal emulsification method with arginine β -branched monoalkyl phosphate, *J. Colloid Interf. Sci.*, **129**(2), 491-500 (1989).
7. H. Schott, "Remington: ciencia y práctica de la farmacia", Editado por Alfonso R. Gennaro, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1995, vol. I, pp. 426-455.
8. T. Suzuki, H. Tsutsumi, A. Ishida, Secondary droplet emulsion: Mechanism and effects of liquid crystal formation in o/w emulsion, *J. Dispersion Sci. Technol.*, **5**(2), 119-141 (1984).
9. R.C. Pascual, C. Bregni, Emulsiones líquida-cristalinas estabilizadas con estearato de trietanolamina y ácido esteárico: influencia del método de preparación en las propiedades y en la formación de gotas secundarias, *Ars Pharm.*, **47**(2), 219-237 (2006).

10. S.A. Lavaselli, “Estudio reológico de excipientes semisólidos y sus modificaciones por el agregado de distintas drogas”, Tesis doctoral, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Argentina, 2002, pp. 72-81, 317-353.
11. R.C. Pasquali, C. Bregni, R. Serrao, Identificación de fases líquido cristalinas con el microscopio polarizante, *Cosmética, Rev. Asoc. Argent. Quím. Cosmét.*, **59**, 25-36 (2005).
12. P. Bustamante-Martínez, En: “Tratado de farmacia galénica”, Luzan 5, S.A., Madrid, 1993, pp. 381-403.
13. J. Swarbrick, “Remington: ciencia y práctica de la farmacia”, Editado por Alfonso R. Gennaro, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1995, vol. I, pp. 405-425.
14. P. Bustamante-Martínez, En: “Tratado de farmacia galénica”, Luzan 5, S.A., Madrid, 1993, pp. 423-446.
15. S. Lavaselli, C. Pedemonte, J. Mazon, G. Lillini, Di Sapio O, R, Pasquali, Liquid-crystalline emulsions with terbinafine sulfate for topical application, *Bio-cell*, **36**(1), A43 (2012).