Synergía ISSN L 2953-2973 Vol.5, No.2 noviembre 2026- abril 2027
https://revistas.up.ac.pa/index.php/synergia

Synergía pp.341-353

Determinación de la estabilidad de nuevos antídotos a base de melatonina: Cremas con Pemulen

Determination of stability of new melatonin-based antidotes: creams with Pemulen

Enith Del Carmen Moreno Batista

Universidad de Panamá, Facultad de Farmacia, Panamá
enith.moreno@up.ac.pa https://orcid.org/0009-0007-3728-4907

Fecha de recepción: 30/07/2026 Fecha de aceptación: 14/09/2026

DOI: https://doi.org/10.48204/synergia.v5n2.11607

Resumen

La melatonina, conocida por su efecto regulador del sueño, ha demostrado potentes propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antienvejecimiento. Es capaz de atravesar la barrera lipídica de la piel y proteger frente a la radiación ultravioleta. Por otra parte, Pemulen TR-1 es un copolímero de alto peso molecular, ampliamente utilizado como agente emulsificante en sistemas aceite en agua (o/w) diseñado para generar sistemas estables. El presente estudio tuvo como objetivo evaluar la estabilidad de cremas formuladas con melatonina y el polímero Pemulen TR-1®, analizando la influencia de la incorporación de distintos excipientes antioxidantes durante un periodo de almacenamiento de 19 meses a temperatura ambiente. Para ello, se empleó un enfoque experimental para evaluar la formulación y la estabilidad. Bajo este parámetro, se desarrollaron 16 formulaciones, variando la incorporación de excipientes antioxidantes como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido ascórbico y acetato de tocoferol. La cuantificación del principio activo se realizó mediante HPLC, de acuerdo con los parámetros establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 38). Los resultados mostraron que la formulación C1 presentó la mayor estabilidad química y visual, seguida de C9 y C11. En contraste, C15, que incluía ácido ascórbico, mostró una mayor degradación, separación de fases y coloración marrón, lo que indica inestabilidad. Además, se observó que la viscosidad y la homogeneidad de las emulsiones están estrechamente relacionadas con la resistencia a la degradación. Este trabajo demuestra que es posible obtener una crema de melatonina estable sin necesidad de añadir antioxidantes adicionales mediante un sistema de emulsión adecuado, como Pemulen.

Palabras clave: antioxidantes, cremas, emulsificantes, cromatografía líquida de alta presión, viscosidad.

Abstract

Melatonin, known for its sleep-regulating effect, has demonstrated potent antioxidant, anti-inflammatory, and anti-aging properties and can penetrate the skin's lipid barrier to protect against ultraviolet radiation. Furthermore, Pemulen TR-1, a high-molecular-weight copolymer widely used as an emulsifying agent in oil-in-water (o/w) systems, is designed to generate stable dermocosmetic systems. This study aims to evaluate the stability of creams formulated with melatonin and the Pemulen TR-1® polymer, analyzing the influence of incorporating different antioxidant excipients during a 19-month storage period at room temperature. To this end, we used an experimental formulation and stability evaluation approach. We developed sixteen formulations under this parameter, varying the incorporation of antioxidant excipients such as ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), ascorbic acid, and tocopheryl acetate. We quantified the active ingredient using HPLC, following the parameters established by the United States Pharmacopeia (USP 38). The results showed that formulation C1, without antioxidant addition, exhibited the greatest chemical and visual stability, followed by C9 and C11. In contrast, C15, which included ascorbic acid, showed greater degradation, phase separation, and browning, indicating instability. Furthermore, viscosity and emulsion homogeneity are closely related to resistance to degradation. This work demonstrates that it is possible to obtain a stable melatonin cream without adding additional antioxidants, using a suitable emulsion system such as Pemulen®.

Keywords: antioxidants, creams, emulsifiers, high-performance liquid chromatography, viscosity

Introducción

La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina), una molécula altamente conservada que se encuentra ampliamente en la naturaleza fue aislada e identificada químicamente por primera vez en tejido pineal bovino por el dermatólogo Aarón Lerner en 1958. No obstante, descubrió la capacidad de aclarar la piel de las ranas; de ahí su nombre “mela”, de “blanqueamiento”, y “tonina”, por su derivación de la serotonina. Además, es una sustancia endógena que regula los ciclos de vigilia y sueño.

Los ritmos circadianos son controlados por el marcapasos endógeno ubicado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo anterior. Ahora bien, la luz ambiental ralentiza la secreción de melatonina, por lo que la concentración máxima se alcanza entre las 2 y las 4 a.m., y luego decae gradualmente. (Ferlazzo, 2020).

Hoy en día, los productos con melatonina que están en el mercado corresponden a formulaciones de suplementos alimenticios como materia prima y comprimidos, debidamente descritos en la farmacopea norteamericana (USP 42, 2019 y USP 38, 2015). Sin embargo, en España se comercializan Melatonine® y Circadin® con 3 y 2 mg por comprimido, respectivamente, para el tratamiento del jet lag y del insomnio primario. Que se encuentran en la base de datos de la Agencia Española de Medicamentos (CIMA).

La melatonina es un potente eliminador de radicales libres, con actividad antioxidante y antiinflamatoria, y con la capacidad de mantener la homeostasis mitocondrial en diversas condiciones experimentales. Puede atravesar la barrera lipídica; posee poderosas propiedades antienvejecimiento, cuya manifestación visible es la reducción de la formación de arrugas. También se considera una protección eficaz frente a los efectos nocivos de la radiación UV. Por lo cual, juega un papel importante en el mantenimiento de la piel (Rusanova, 2019).

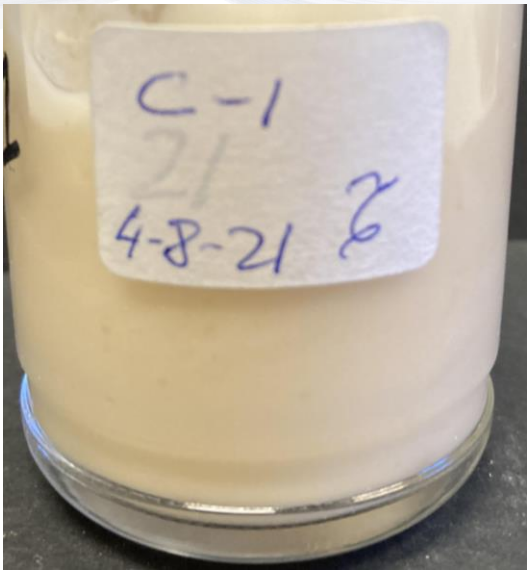
La piel es el órgano más extenso del cuerpo y constituye una defensa contra toxinas ambientales que pueden afectar nuestros órganos internos. Sin embargo, la piel va mostrando, con el tiempo, signos de degradación. Por lo cual, la aplicación tópica de melatonina es una estrategia muy atractiva para los dermatólogos, evidentemente por su acción anticancerígena y antioxidante en la piel (Rusanova, 2019).

A pesar de su escasa estabilidad y de degradarse fácilmente por oxidación, la melatonina es un buen suplemento que se mantiene en estudio. En este trabajo se utilizó como formulación un derivado acrílico (Pemulen®) que se libera con gran rapidez; también es un emulsificante aceite-en-agua (o/w) que brinda beneficios al proporcionar una mayor estabilidad de las emulsiones (Pharma Excipients , 2023). Cabe destacar que el Pemulen tiene una buena capacidad para formar entornos de gel polimérico de alto rendimiento y, al entrar en contacto con una concentración salina similar a la presente en el cuerpo humano, este se rompe, liberando la sustancia, que es absorbida rápidamente por la piel.

El objetivo de la investigación fue estudiar la estabilidad de distintas combinaciones de cremas de melatonina con Pemulen durante un año y medio.

Figura 1.

Formulación 1: crema de melatonina con pemulen sin antioxidantes



Materiales y métodos

Se realizó un estudio experimental orientado a evaluar la estabilidad física y química de cremas de melatonina formuladas con Pemulen TR-1® y a determinar la influencia de diferentes excipientes antioxidantes en la conservación del principio activo durante el almacenamiento. Para el desarrollo del estudio se emplearon cremas de melatonina formuladas con Pemulen TR-1®, junto con reactivos de calidad analítica como agua purificada y cloruro de sodio (NaCl).

En cuanto a los instrumentos utilizados, se dispuso de una balanza analítica, espátulas de acero inoxidable, vasos de precipitado de vidrio, matraces aforados de 100 mL, jeringas, filtros de PVDF de 0,45 µm, un agitador magnético IKA RCT basic y un baño de ultrasonido. Para el análisis cromatográfico se utilizó un equipo Jasco Modular acoplado a una columna C18 de 5 µm (Waters Spherisorb® S 5 ODS2, 4,6 × 150 mm).

Se preparó un total de 16 cremas de melatonina con Pemulen TR-1®, de las cuales se seleccionaron las muestras C-1, C-9, C-11 y C-15, previamente identificadas como las más estables. La formulación base de dichas composiciones incluyó: melatonina (0,1%), miristato de isopropilo (15%), aceite de oliva (5%), etanol 96° (1%), Pemulen TR-1® (0,4%), perfume de

lavanda (0,2%), perfume de limón lemongrass (0,2%), metilparabeno (0,16%), propilparabeno (0,04%), trietanolamina (c.s.p. pH 5,1 ± 0,3) y agua purificada hasta completar 100 mL.

La estabilidad de las formulaciones se evaluó durante un periodo de hasta 19 meses. Para el análisis se consideraron muestras correspondientes a los tiempos 0, 3, 6, 10 y 19 meses. Las muestras de los primeros periodos habían sido conservadas congeladas, mientras que las correspondientes a los 19 meses se mantuvieron a temperatura ambiente (25 °C).

Para la preparación de las muestras destinadas al análisis cromatográfico, se pesaron 0,5 g de cada formulación y se dispersaron en 100 mL de solución de cloruro de sodio al 2 %. Posteriormente, las muestras se agitaron y se sometieron a ultrasonido durante 15 minutos. Finalmente, se filtraron con filtros de PVDF de 0,45 µm antes de su análisis mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

La cuantificación de melatonina en las muestras seleccionadas se realizó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), utilizando las condiciones previamente estandarizadas para la detección y el análisis de este compuesto en matrices semisólidas. De acuerdo con el método descrito en la USP 38 para suplementos dietéticos. Se utilizó un equipo Jasco Modular con una columna C18 de 5 µm. La fase móvil estuvo constituida por una mezcla tampón-acetonitrilo en proporción 75:25 (v/v). El tampón se preparó con 0,5 g de fosfato monopotásico en 1 L y se ajustó a pH 3,5 con ácido ortofosfórico. El flujo se estableció en 1,5 mL/min, el volumen de inyección fue de 10 µL y la detección se realizó a una longitud de onda de 222 nm. El tiempo de retención aproximado de la melatonina fue de 8,1 minutos.

Además de la cuantificación del principio activo, se evaluó visualmente la estabilidad física de las formulaciones mediante la observación de cambios en la coloración, la homogeneidad y la separación de fases durante el periodo de almacenamiento.

Tabla 1

Composición de las 16 cremas elaboradas y aspecto tras un año y medio a temperatura ambiente.

F	Vit. E	Ac Ascórbico	EDTA Na	Metabisulfito Na	Aspecto
C1	-	-	-	-	Muy bueno
C2	-	-	-	+	Rota
C3	-	-	+	-	Rota
C4	-	-	+	+	Rota
C5	-	+	-	-	Muy rota
C6	-	+	-	+	Rota
C7	-	+	+	-	Rota
C8	-	+	+	+	Rota
C9	+	-	-	-	Bueno
C10	+	-	-	+	Rota
C11	+	-	+	-	Bueno
C12	+	-	+	+	Muy rotas
C13	+	+	-	-	Muy rotas
C14	+	+	-	+	Rota
C15	+	+	+	-	Rota en partes
C16	+	+	+	+	Rota

Se elaboraron 16 formulaciones (C1–C16), variando la presencia (+) o ausencia (–) de vitamina E, ácido ascórbico, EDTA Na y metabisulfito Na, con el propósito de evaluar la influencia de estos excipientes en la estabilidad de las cremas. La formulación C1, sin los excipientes estudiados, se consideró la referencia. Las formulaciones fueron almacenadas durante 19 meses

a temperatura ambiente y, posteriormente, se evaluó visualmente su aspecto físico y la integridad de la emulsión. Para la evaluación visual del aspecto de las formulaciones se utilizaron los siguientes criterios: *Muy bueno*: emulsión íntegra; *Bueno*: emulsión físicamente estable; *Rota*: ruptura de la emulsión; *Muy rota*: ruptura severa de la emulsión con signos de oxidación; y *Rota en partes*: separación parcial de fases con signos de oxidación.

Resultados y discusión

Resultados

Las cremas de melatonina con Pemulen ®

La evaluación de las formulaciones evidenció diferencias significativas en la conservación de la melatonina a lo largo de los 19 meses de seguimiento. Todas las formulaciones seleccionadas presentaron inicialmente un contenido del 100 %. Sin embargo, su comportamiento durante el almacenamiento fue distinto.

Los resultados obtenidos evidenciaron que la incorporación de antioxidantes puede aumentar la degradación en la emulsión.

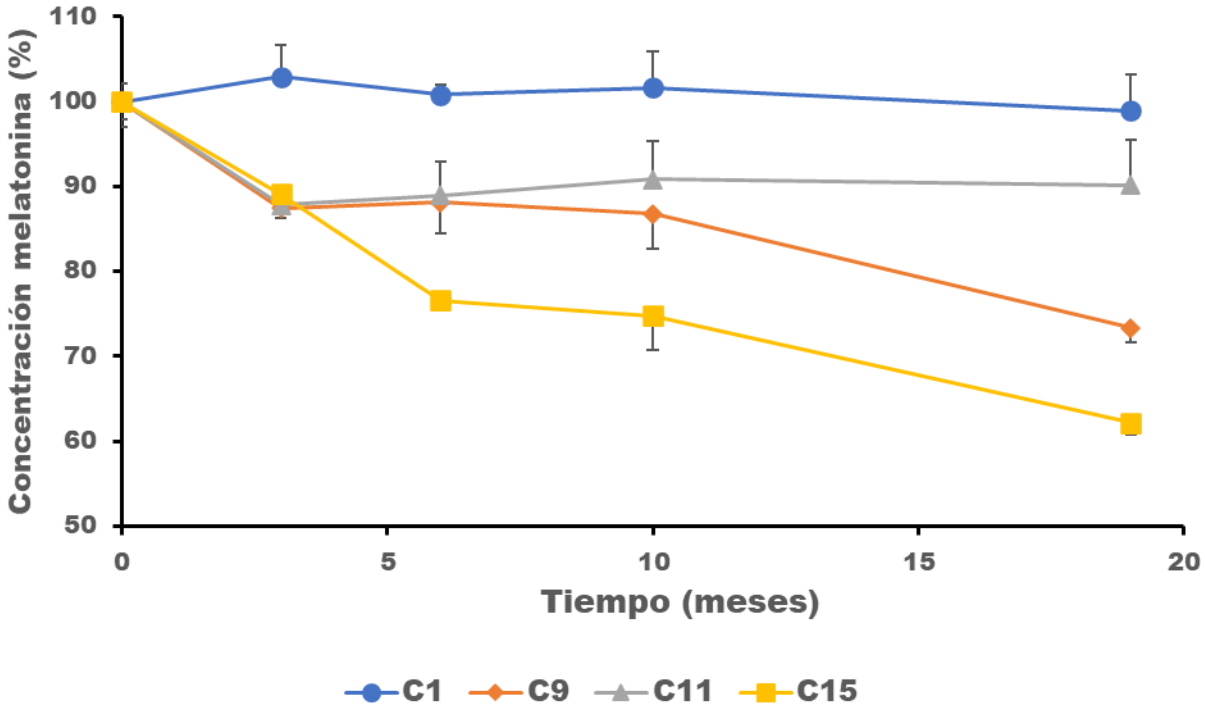
Tabla 2.

Concentración de melatonina en función del tiempo transcurrido (de 0 a 19 meses).

%				
Tiempo (meses)	C1	C9	C11	C15
0	100	100	100	100
3	102.9	87.5	87.8	89.1
6	100.8	88.1	88.9	76.6
10	101.6	86.7	90.8	74.7
19	98.9	73.3	90.2	62.2

Figura 2.

Concentración de la melatonina en 19 meses



La formulación C1, que no contenía antioxidantes adicionales, presentó la mayor estabilidad química. La concentración relativa de melatonina fue de 102,9 % a los 3 meses, 100,8 % a los 6 meses, 101,6 % a los 10 meses y 98,9 % a los 19 meses. Estos resultados mostraron una conservación prácticamente completa del principio activo durante el periodo evaluado.

La formulación C11 presentó el segundo mejor comportamiento, con concentraciones de 87,8 %, 88,9 %, 90,8 % y 90,2 % a los 3, 6, 10 y 19 meses, respectivamente. Por su parte, C9 mostró una disminución progresiva de la concentración, desde 87,5 % a los 3 meses hasta 73,3 % al finalizar los 19 meses. La mayor pérdida de melatonina se observó en C15, cuya concentración disminuyó del 89,1 % a los 3 meses al 62,2 % a los 19 meses.

Figura 3
Patrón de Melatonina referencia
5µg/mL

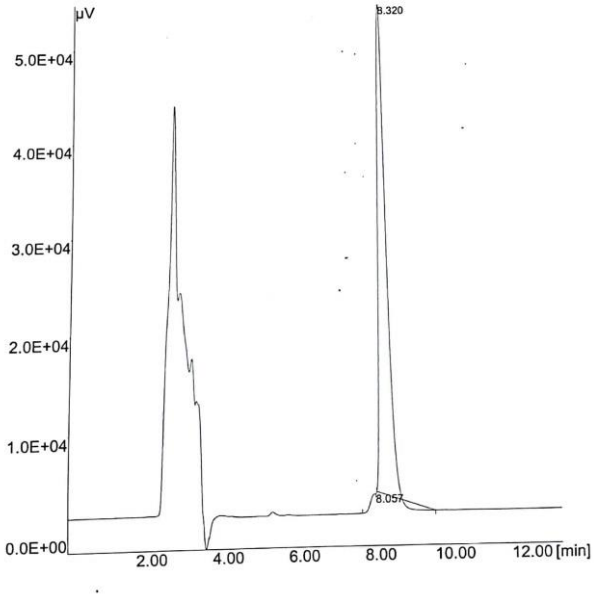
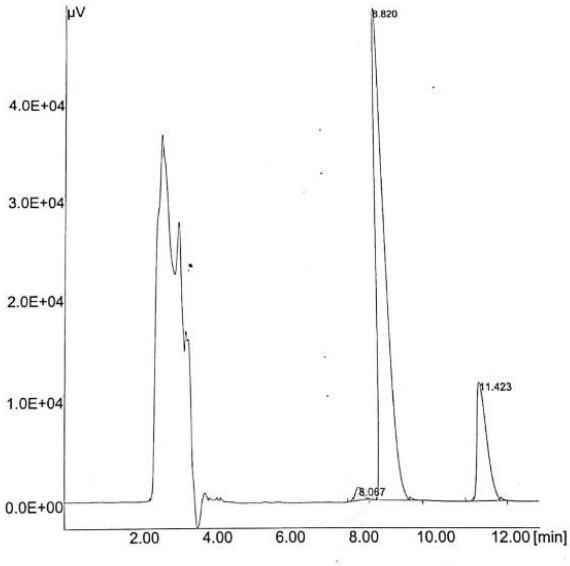


Figura 4.
Formulación C1: Melatonina (Tr 8,8 min) tras 19 meses



Los resultados obtenidos evidencian que la estabilidad de las cremas de melatonina con Pemulen® depende directamente de la composición de los excipientes. Las formulaciones C1,

C9 y C11 mostraron una mejor conservación, destacándose C1 como la más estable durante un año y medio, sin necesidad de añadir antioxidantes adicionales, como se observa en la figura 1. Por el contrario, la incorporación de compuestos como el ácido ascórbico, el EDTA o el metabisulfito de sodio favoreció la degradación, lo que provocó cambios en el color, la viscosidad y la homogeneidad de las emulsiones. Estos hallazgos sugieren que la interacción de ciertos antioxidantes con la matriz polimérica puede resultar desfavorable, acelerando los procesos de separación de fases y de oxidación secundaria.

Asimismo, la viscosidad se confirma como un parámetro clave para la estabilidad química de las cremas, ya que las formulaciones más consistentes presentaron una mayor resistencia a la degradación.

El análisis cromatográfico por HPLC, como se muestra en la figura 4, respaldó la conservación del principio activo, con perfiles regulares y comparables al patrón de referencia. En términos generales, se concluye que una formulación más simple y con menor cantidad de excipientes puede resultar más efectiva para mantener la estabilidad de la melatonina en preparados tópicos, optimizando tanto su eficacia tecnológica como su aplicabilidad práctica.

Discusión

La elevada estabilidad observada en C1 sugirió que, bajo las condiciones estudiadas, una formulación de menor complejidad pudo favorecer la conservación del principio activo. Por el contrario, la incorporación simultánea de varios excipientes antioxidantes no mostró un efecto protector acumulativo. C15, que contenía acetato de tocoferol, EDTA y ácido ascórbico, presentó la mayor pérdida de melatonina entre las cuatro formulaciones evaluadas y mostró cambios físicos evidentes.

Estos resultados cobraron especial relevancia debido a las propiedades antioxidantes atribuidas a la melatonina. En consecuencia, la conservación del principio activo en la formulación constituyó un aspecto fundamental para el desarrollo de un sistema tópico a base de melatonina.

La estabilidad química observada también guardó relación con la integridad física de las emulsiones. Las formulaciones que conservaron una mayor homogeneidad y consistencia mostraron, en general, una menor pérdida del principio activo. Este comportamiento fue particularmente evidente en C1, mientras que C15 presentó simultáneamente una mayor degradación química y una menor homogeneidad. El trabajo experimental indicó, además, que los porcentajes de degradación se relacionaron de forma inversa con la viscosidad y con el mantenimiento de la integridad de la emulsión.

Este comportamiento pudo estar relacionado con las características del Pemulen TR-1®, un copolímero empleado para estabilizar emulsiones aceite-en-agua mediante la formación de una estructura polimérica alrededor de las gotas de la fase oleosa. En el trabajo se describió que este sistema contribuyó a mantener las gotas dispersas mediante una capa de gel, lo que favoreció la estabilidad de la emulsión. Por tanto, la conservación de esta estructura física pudo haber contribuido a limitar fenómenos asociados a la degradación del principio activo.

Asimismo, las formulaciones que contenían metabisulfito sódico mostraron una marcada pérdida de estabilidad física. El estudio señaló que Pemulen TR-1® presentó baja estabilidad frente a las sales y que las formulaciones que contenían metabisulfito sódico al 0,5 % tendieron a romperse. Este resultado indicó que la selección de excipientes no debía basarse únicamente en su función antioxidante individual, sino también en su compatibilidad fisicoquímica con el sistema polimérico utilizado.

Por otra parte, la coloración marrón, observada principalmente en formulaciones que contenían ácido ascórbico, constituyó un indicador visual adicional de inestabilidad. En el estudio original se señaló expresamente que la degradación del ácido ascórbico produjo una coloración marrón y que C15 presentó simultáneamente una ruptura parcial de la emulsión y una elevada degradación de la melatonina.

En conjunto, los hallazgos indicaron que la estabilidad de las cremas de melatonina dependió no solo de la presencia de agentes antioxidantes, sino también de la compatibilidad entre los excipientes, de la estabilidad física de la emulsión y del mantenimiento de su estructura durante el almacenamiento. La formulación C1 presentó el comportamiento más favorable, ya que

mantuvo tanto la integridad física como aproximadamente el 99 % de la melatonina después de 19 meses. Por consiguiente, bajo las condiciones evaluadas, la incorporación de antioxidantes adicionales no representó una ventaja frente a la formulación base y, en determinadas combinaciones, estuvo asociada con una mayor inestabilidad.

Conclusiones

El estudio permitió demostrar que la estabilidad de las formulaciones de melatonina con Pemulen® se ve influida principalmente por la presencia y el tipo de excipientes incorporados. Si bien todas las cremas presentaron oscurecimiento progresivo con el tiempo, este efecto fue más notorio en aquellas que contenían antioxidantes adicionales, lo cual contradice la expectativa inicial de que dichos componentes aumentarían la estabilidad del producto.

La viscosidad se consolidó como un factor determinante de la resistencia a la degradación, ya que las formulaciones con mayor consistencia mantuvieron una mayor integridad química y física. En este contexto, la formulación C1, sin aditivos antioxidantes, resultó ser la más estable durante un año y medio a temperatura ambiente, lo que confirma que un diseño minimalista puede ser más eficaz en términos de estabilidad y viabilidad tecnológica.

Estos hallazgos no solo evidencian la importancia de seleccionar cuidadosamente los excipientes en el desarrollo de emulsiones farmacéuticas, sino que también abren la posibilidad de formular productos tópicos de melatonina más simples, eficientes y de menor costo de producción, garantizando al mismo tiempo su eficacia y seguridad.

Agradecimiento

Se agradece al Dr. Juan José Torrado Durán, mi tutor, por su orientación académica y científica, cuyo rigor, compromiso y exigencia intelectual fueron fundamentales para el desarrollo de una investigación con solidez y calidad universitaria cuya investigación fue realizada en la Universidad Complutense de Madrid tras realizar mi Máster de Farmacia y Tecnología Farmacéutica donde le agradezco por brindarme el respaldo institucional, los recursos y la formación que hicieron posible la realización de este estudio.

QS
CC BY NC ND

Referencias

De Teresa Galván, C., Guisado Barrilao, R., García, M. C., Ochoa, J., & Ocaña Wilhelmi, J. (2008). Antioxidantes y ejercicio físico: funciones de la melatonina. Revista Andaluza de Medicina del Deporte, 1(2), 61–72.

Ferlazzo, N., Andolina, G., Cannata, A., Costanzo, M. G., Rizzo, V., Currò, M., Ientile, R., & Caccamo, D. (2020). Is melatonin the cornucopia of the 21st century? Antioxidants, 9(11), 1088. https://doi.org/10.3390/antiox9111088

Illnait-Ferrer, J. (2012). Melatonina: actualidad de una hormona olvidada. Revista CENIC, 43(3). Artículo en Redalyc Pemulen™ TR-1 NF polymer. (s. f.). Pharma Excipients. Pemulen TR-1 NF polymer

Poza, J. J., Pujol, M., Ortega-Albás, J. J., Romero, O., & Grupo de Estudio de Insomnio de la Sociedad Española de Sueño. (2018). Melatonina en los trastornos de sueño. Neurología. https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.08.002

Rusanova, I., Martínez-Ruiz, L., Florido, J., Rodríguez-Santana, C., Guerra-Librero, A., Acuña-Castroviejo, D., & Escames, G. (2019). Protective effects of melatonin on the skin: Future perspectives. International Journal of Molecular Sciences, 20(19), 4948. https://doi.org/10.3390/ijms20194948

United States Pharmacopeial Convention. (2015). United States Pharmacopeia 38–National Formulary 33 (USP 38–NF 33). United States Pharmacopeial Convention.

Ye, J., Wang, S., Deng, X., Yin, L., Xiong, B., & Wang, X. (2016). Melatonin increased maize (Zea mays L.) seedling drought tolerance by alleviating drought-induced photosynthetic inhibition and oxidative damage. Acta Physiologiae Plantarum, 38(2). https://doi.org/10.1007/s11738-015-2045-y